

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПРИВОЛЖСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Храмова Регина Ниязовна

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

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Елисеева Татьяна Ивановна

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ В СОЧЕТАНИИ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (обзор литературы).....	14
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ	34
2.1. Дизайн исследования.....	34
2.2. Методы исследования.....	39
2.3. Статистическая обработка данных.....	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	44
3.1. Антропометрические показатели и состав тела у детей с бронхиальной астмой в сочетании с избыточной массой тела и ожирением.....	44
3.2. Характеристика изменений внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой в сочетании с избыточной массой тела и ожирением	50
3.2.1. Влияние избыточной массы тела и ожирения на параметры внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой.....	50
3.2.2. Влияние абдоминального типа ожирения на параметры внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой.....	52
3.2.3. Взаимосвязь параметров внешнего дыхания и процентного содержания жира в организме у детей с бронхиальной астмой.....	55
3.2.4. Дисанапсис у детей с бронхиальной астмой в сочетании с избыточной массой тела, ожирением.....	56
3.2.5. Влияние антропометрических показателей на обратимость бронхиальной обструкции в бронходилатационных тестах.....	58
3.3. Особенности воспаления, связанные с избыточной массой тела и ожирением, у детей и подростков с бронхиальной астмой	60
3.3.1. Содержание интерлейкина-6 и интерлейкина-18 в периферической крови у детей и подростков с бронхиальной астмой с различным индексом массы тела.....	61

3.3.2. Содержание моноцитов и эозинофилов в периферической крови у пациентов с бронхиальной астмой с различным индексом массы тела.....	62
3.4. Характер взаимосвязей между спирометрическими показателями, биомаркерами воспаления и антропометрическими параметрами у детей с бронхиальной астмой в сочетании с избыточной массой тела и ожирением.....	65
3.4.1. Взаимосвязь содержания интерлейкина-6, интерлейкина-18 в периферической крови со спирометрическими показателями пациентов с бронхиальной астмой с различным индексом массы тела.....	65
3.4.2. Влияние избыточной массы тела и ожирения на взаимосвязь спирометрических параметров с уровнем моноцитов в периферической крови у детей с бронхиальной астмой.....	66
3.4.3. Иммунометаболические нарушения у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с избыточной массой тела и ожирением.....	68
3.5. Влияние изменения массы тела на параметры внешнего дыхания и иммунологические показатели у пациентов с бронхиальной астмой в процессе лонгитудинального наблюдения	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	74
ВЫВОДЫ.....	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ.....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	117

ВВЕДЕНИЕ

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) [23, 30, 99]. По данным GINA 2020-2024 распространенность БА среди детей достигает от 1 до 18% в различных странах [99]. В Российской Федерации, по результатам эпидемиологических исследований, распространенность БА среди детей и подростков составляет до 10% [24].

Современные исследования устанавливают T2-зависимое аллергическое воспаление как фундаментальную патогенетическую основу БА у детей и подростков [28, 29]. 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 [23, 145]. Однако до настоящего времени недостаточный уровень контроля заболевания отмечается у 32,7-64,0% и более пациентов детского и подросткового возраста [145, 187].

Важным фактором неконтролируемого течения БА считается ее гетерогенность и недостаточный ответ на базисную противовоспалительную терапию [20, 32, 42]. Это позволило выделить различные фенотипы болезни, среди которых особое значение имеет фенотип БА в сочетании с ожирением [19, 21, 40, 44]. Ожирение является заболеванием, распространенность которого сопоставима с распространенностью БА [151, 159]. Данный фенотип БА в настоящее время рассматривается как мультифакториальный, приводящий к недостаточному ответу на базисную противовоспалительную терапию и недостаточному уровню

контроля заболевания [1, 18, 21, 25-28, 34, 39, 41, 43, 49]. Предполагается, что основными патофизиологическими механизмами формирования данного фенотипа являются модификация под влиянием избыточной жировой ткани внешнего дыхания, а также T2-зависимого воспаления [130, 158]. 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 [171].

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 [17, 19, 38], при этом точные механизмы негативной модификации течения БА у детей и подростков с избыточной массой тела (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 T2-зависимого воспаления [41, 140, 165].

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 (далее – ФЖЕЛ) вследствие механического воздействия избыточной массы тела) [35, 149]. С другой стороны, сообщается о наличии у них обструктивных нарушений, в том числе с формированием дисанатиса [165]. 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. [115]. Эти данные позволяют предположить о формировании у этих пациентов фиксированного компонента обструкции.

Продemonстрировано, 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 [127]. 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 [74]. 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 [111].

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 ниже, чем у пациентов с нормальной МТ. Это может свидетельствовать о развитии фиксированного компонента обструкции у пациентов с БА и избыточной МТ/ 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 [33].

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 Т2-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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ В СОЧЕТАНИИ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (обзор литературы)

В настоящее время во всем мире наблюдается рост распространенности как БА, так и ожирения у детей и подростков, а их сочетанное течение приводит к недостаточному контролю БА и снижению эффективности базисной противовоспалительной терапии [19].

По данным GINA 2020-2024 распространенность БА среди детей достигает от 1 до 18% в различных странах [19, 118]. В Российской Федерации БА страдают около 10% детей и подростков [24]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) на 2021 г. в США 24,9 млн. (7,7%) человек страдали БА. Из них 4,6 млн. (6,5%) – дети, при этом 1,9% – пациенты в возрасте от 0 до 4 лет; 7,7% – дети от 5 до 14 лет; 9,5% – от 15 до 17 лет [157].

БА – хроническое воспалительное заболевание аллергического генеза с варьирующими по времени и интенсивности симптомами, такими как одышка, хрипы, кашель, БГР [19]. В основе ее патогенеза лежит взаимодействие эндогенных и экзогенных факторов, приводящее к гиперсекреции слизи, бронхоспазму, отеку слизистой оболочки и в дальнейшем к ремоделированию стенки бронхов [19].

Ключевая роль в развитии БА принадлежит аллергическому воспалению ДП, опосредованному Т-2 иммунными клетками [26, 129, 206]. Купирование Т2-зависимого воспаления в ходе базисной противовоспалительной терапии с включением ИГКС позволило добиться у значительной доли пациентов контролируемого течения БА [19]. Однако среди детей в настоящее время неконтролируемое течение астмы описано у 32,7-64% и даже более пациентов [176, 183].

В этой связи пристальное внимание уделяется поиску причин недостаточного уровня контроля БА, одной из которых является ее гетерогенность. Это позволило

выделить различные фенотипы болезни, имеющие определенные клинические характеристики. Среди выделенных фенотипов особое значение имеет фенотип, сочетающий БА и ожирение [175, 169].

Ожирение является заболеванием, распространенность которого сопоставима с распространенностью БА и достигает до 6,9% у девочек и до 9,3% у мальчиков [54]. Ожирение в настоящее время рассматривается как накопление избыточного жира, препятствующее поддержанию оптимального состояния здоровья [160, 194].

Основным методом диагностики ожирения и избыточной МТ является сравнение индекса массы тела пациента (далее – ИМТ), рассчитываемого по формуле m/h^2 , где m – масса тела, h – рост пациента, с популяционными данными с учетом возраста, пола и этнической принадлежности [3, 20].

Согласно классификации (Клинические рекомендации. Ожирение у детей. 2024 г.) с учетом величины z-score в настоящее время принято выделять:

- низкую МТ – при показателях менее $-1Z$,
- нормальную МТ – при показателях от $-1Z$ до $+1Z$,
- избыточную МТ – при показателях от $+1Z$ до $+2Z$,
- ожирение – при показателях $+2Z$ и более:
 - $+2,0-2,5Z$ — I степень (простое);
 - $+2,6-3,0Z$ — II степень;
 - $+3,1-3,9Z$ — III степень;
 - $+ \geq 4,0Z$ — морбидное.

Существуют исследования, демонстрирующие, что показатели здоровья у пациентов с избыточной МТ и простым ожирением во многом эквивалентны [74].

Таким образом, влияние на БА избыточной МТ и ожирения I степени можно рассматривать с единых патогенетических позиций. В то же время по данным современной литературы ожирение II и более степеней имеет более высокий риск формирования метаболических, кардио-респираторных, нейроэндокринных и иных нарушений [76].

Согласно Клиническим Рекомендациям 2024 г., выделяют ожирение экзогенно-конституциональное (простое, идиопатическое), гипоталамическое,

ожирение при эндокринных заболеваниях, ятрогенное, моногенное, синдромальное [20]. В данной работе рассмотрение ожирения ограничено экзогенно-конституциональными его формами (простое ожирение), I степени.

Влияние ожирения на здоровье детей и подростков является значительным и многогранным, включая повышение риска развития хронических заболеваний и негативное влияние на респираторную систему (снижение насыщения крови кислородом, развитие синдрома обструктивного апноэ сна, формирование БА и др.) [62, 109, 145].

Влияние ожирения на БА является доказанным и многогранным [91, 98, 100, 109]. Литературные данные убедительно демонстрируют, что ожирение усугубляет тяжесть астмы через механические, метаболические и иммунологические механизмы, однако результаты клинических наблюдений влияния ожирения на БА в детском и подростковом возрасте остаются противоречивыми [125, 135, 171]. Эти противоречия могут быть обусловлены, в том числе, различными подходами к диагностике ожирения.

Методы оценки избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков

Для оценки состава тела и распределения жира используются две основные группы методов:

- А) антропометрические,
- Б) метод биоэлектрического импеданса.

Антропометрические методы

Включают измерение роста и МТ с последующим расчетом ИМТ [20, 180, 189], измерение окружности живота (ОЖ) [50, 67], расчет отношения ОЖ/рост [213, 215], метод калиперометрии [75], измерение окружности шеи [217], размаха рук [155], окружности средней части предплечья [155], окружности запястья [216, 217], окружности груди [78], расчет отношения окружность бедра/рост [204], длина руки/рост [155], окружность живота/окружность бедра [215]. Наиболее часто

используемым антропометрическим методом оценки ожирения у детей и подростков является расчет ИМТ [20, 180, 189].

Преимущества антропометрических методов:

- 1) Простота измерения и расчета
- 2) Могут использоваться как первоначальный скрининг
- 3) Неинвазивность

Недостатки антропометрических методов:

- 1) Не учитываются некоторые значимые факторы (например, распределение жира при оценке ИМТ)
- 2) Референсные значения зависят от этнической принадлежности, пола и возраста, что затрудняет установление единых рекомендаций для всех групп населения.

Индекс массы тела: общепринятый показатель, позволяющий определить соответствие роста и массы тела человека. Однако при оценке ИМТ не учитываются различия в составе тела пациентов, включая мышечную массу, костную массу и жировую массу. Например, люди с высокой мышечной массой могут иметь повышенный ИМТ и быть классифицированы как имеющие избыточный вес или страдающие ожирением [203, 218].

Окружность живота: является антропометрическим маркером абдоминального типа ожирения [213, 215]. ОЖ – хороший индикатор наличия жира в области живота, который связан с повышенными рисками для здоровья, формированием сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома [94]. Однако, в отличие от ИМТ, не существует общепринятых предельных значений окружности талии для детей и подростков, что затрудняет интерпретацию данного параметра.

Соотношение «окружность живота/рост»: является антропометрической характеристикой абдоминального типа ожирения. Для данного показателя опубликованы референсные значения с учетом возраста и пола пациентов. 90й перцентиль – это пороговое значение окружности живота, превышение этого значения используется в качестве маркера абдоминального ожирения [213, 215].

Метод биоэлектрического импеданса

Биоимпедансный анализ (БИА) — это современный и неинвазивный метод оценки состава тела, в т.ч. у детей и подростков [95, 188, 213]. В основе лежит БИА определение сопротивления, возникающего при прохождении слабого электрического тока через тело. Поскольку жировая ткань проводит электричество иначе, чем безжировая ткань, устройства БИА могут оценивать состав тела на основе этих измерений.

Преимущества метода БИА [84, 211]:

- 1) Неинвазивный, не требующий подготовки, и безболезненный метод измерения состава тела, что делает его комфортным для пациентов, проходящих обследование.
- 2) БИА может предоставить подробную информацию о составе тела, включая жировую массу, мышечную массу и уровень гидратации, предлагая более комплексную оценку по сравнению с такими методами, как ИМТ.

Недостатки метода БИА [84, 211]:

- 1) На точность могут влиять различные факторы: уровень гидратации, прием пищи, физическая активность и температура кожи.
- 2) БИА может быть неточным для определенных групп населения, например, для пациентов с имплантированными медицинскими устройствами, ампутациями или заболеваниями, влияющими на водный баланс.
- 3) Высокотехнологичные устройства БИА могут быть дорогими, что ограничивает доступ к этому методу в некоторых медицинских учреждениях.

Метод биоэлектрического импеданса, наряду с другими методами оценки, такими как ИМТ, измерение окружности живота и измерение соотношения ОЖ/рост, играет важную роль в предоставлении комплексной оценки состава тела и распределения жира в этой группе населения.

Таким образом, у каждого метода есть достоинства и недостатки, и, по-видимому, необходимо придерживаться комплексного подхода к оценке ожирения и избыточной МТ.

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

Установлено, что избыточная МТ и ожирение могут существенно влиять на физиологию и механику респираторной системы [34, 49, 99, 175]. При этом характер их влияния на функцию внешнего дыхания нельзя считать установленным. Избыточная МТ и ожирение могут привести к значительным изменениям в физиологии и механике легких. Избыточные жировые отложения, локализующиеся в области грудной стенки, а также высокое содержание абдоминального жира могут уменьшать экскурсию диафрагмы и негативно влиять на расширение грудной клетки, приводя к ее ригидности и увеличению работы дыхания [99]. Данные изменения могут приводить к снижению жизненной емкости легких и к рестриктивному паттерну нарушений внешнего дыхания. Этот вариант многими авторами рассматривается как ведущий механизм изменений внешнего дыхания у пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением [99, 141, 171]. Однако, по мнению других исследователей, рестриктивный паттерн внешнего дыхания преимущественно характерен для взрослых пациентов с сочетанным течением БА и ожирения [99, 171]. Считается, что именно взрослые пациенты с БА в сочетании с избыточным весом и ожирением могут иметь рестриктивный дефицит легких с низкими ФЖЕЛ и ОФВ1 и с нормальным соотношением ОФВ1/ФЖЕЛ [99, 171].

Изменения внешнего дыхания у детей и подростков с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением в настоящее время являются предметом активной дискуссии. В противовес мнению о преобладании рестриктивного паттерна нарушений внешнего дыхания у этих пациентов многие авторы заявляют о преобладании у них обструктивных нарушений внешнего дыхания [82, 144, 171], в том числе, с формированием дисанатипа [151, 171, 174].

Детский и подростковый возраст – это период быстрого роста легких и выраженных изменений в механике дыхания [82, 100, 144, 149]. Результаты современных метаанализов свидетельствуют, что, в отличие от взрослых, у детей с

ожирением наблюдается снижение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ и $СОС 25-75$ [113, 171, 181]. Дети с ожирением часто демонстрируют нормальные и даже сверхнормальные $ФЖЕЛ$ и $ОФВ_1$, но низкие значения соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Данный феномен в настоящее время описан как дисанапсис. Предполагается, что он является результатом рассинхронизации между ростом легких и дыхательных путей [87, 109, 161].

Тем не менее, по данным Rastogi D. и соавт., тучные дети школьного возраста и подростки с БА могут иметь и более низкие объемы легких, включая функциональную остаточную емкость (ФОЕ), резервный объем выдоха (РО выд) и остаточный объем (ОО), по сравнению со сверстниками с нормальной массой тела [133]. Это свидетельствует о незавершенности дискуссии о модификации внешнего дыхания у пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением у пациентов детского и подросткового возраста и позволяет предположить, что влияние ожирения может варьировать в зависимости от возраста, степени ожирения и продолжительности заболевания.

Имеются клинические наблюдения, свидетельствующие, что у пациентов с сочетанным течением БА и ожирения в 35-40 лет может наблюдаться переход от обструктивного паттерна к рестриктивному, что еще раз подтверждает возможность изменений в функционировании респираторной системы на протяжении всей жизни [11].

Кроме того, изменения в функции легких у пациентов с избыточной МТ и ожирением могут быть также следствием влияния провоспалительных эффектов жировой ткани, модифицирующих T2-зависимые варианты аллергического воспаления, характерного для атопической БА у детей и подростков, а также потенциального инфильтрирования стенок бронхов адипоцитами [115, 133, 169].

Не только наличие избыточной жировой ткани, но и характер ее распределения в организме могут влиять на параметры внешнего дыхания.

Абдоминальное ожирение является ключевым фактором риска развития респираторных проблем. Также считается, что этот тип ожирения негативно влияет на функцию легких [116, 146, 214]. Существует мнение, что характер

распределения жира в организме имеет более сильную связь с функцией легких, чем МТ или ИМТ [110]. До настоящего времени результаты исследований, посвященных изучению влияния абдоминального типа ожирения на спирометрические параметры, отражающие проходимость ДП, неоднозначны. Связь между абдоминальным типом ожирения и функции легких, оцененной с помощью спирометрии, требует дальнейшего исследования. В работе Bekkers M. и соавт. не было обнаружено корреляции между повышенными значениями ОЖ и ИМТ с объемом форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и ФЖЕЛ в общей когорте пациентов [69]. Feng K. и соавт. обнаружили, что увеличение ОЖ связан с понижением ФЖЕЛ и повышением соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ [184]. Кроме того, Vuberg K. и соавт. сообщили в исследовании у детей, что ОЖ и соотношение $ОЖ/рост$ показали положительно корреляцию с ФЖЕЛ и $ОФВ_1$, но отрицательную – с соотношением $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ и средней объемной скоростью экспираторного потока на участке 25–75% петли «поток–объем» ($СОС_{25-75}$) [132]. Крупное исследование Muñoz-Cofré R. и соавт. показало, что абдоминальный тип ожирения является самостоятельным фактором риска снижения соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, независимо от ИМТ [58]. Следовательно, окончательное влияние абдоминального ожирения на функцию легких у детей с БА остается нерешенным и требует дальнейшего изучения.

Кроме того, влияние избыточной МТ и ожирения на гиперреактивность (БГР) и на коэффициент бронходилатации в тестах с бронхолитиками у пациентов с БА является предметом продолжающегося изучения. Sood A. и соавт. сообщили об усилении БГР под влиянием избыточного веса и ожирения, но только у женщин [165], в то время как по данным Bustos P. и соавт. при увеличении ИМТ было отмечено снижение БГР [138]. Кроме того, Schacter L. M. и соавт. сообщили о повышении риска развития БГР у пациентов с низкой МТ, а не с избыточной МТ и ожирением [164]. Наконец, Juusela M. и соавт. не обнаружили никакой связи между ИМТ и БГР [73]. Имеющиеся противоречия могут определяться несколькими факторами, включая различия в методах оценки БГР, в степени ожирения у участников исследования, в их возрасте [61, 70, 83, 165].

Исследования влияния избыточной МТ и ожирения на обратимость бронхиальной обструкции в тестах с бронхолитиками у пациентов с БА также немногочисленны и результаты их противоречивы. Исследование, выполненное Castro-Rodríguez J.A. и соавторами, показало, что девочки в возрасте от 6 до 11 лет, у которых появился избыточный вес или ожирение, с большей вероятностью демонстрировали обратимость бронхиальной обструкции, чем девочки, у которых не было избыточного веса или ожирения [132]. Однако Tansitira K.G. и соавт. сообщили, что у детей с ожирением чувствительность к бронходилататорам (БД) снижается по мере увеличения ИМТ [62]. Исследование Dixon A.E. и соавторов, проведенное среди взрослых, не смогло установить связь между ожирением и обратимостью бронхиальной обструкции [102].

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. [115]. Эти данные позволяют предположить о формировании у этих пациентов фиксированного компонента обструкции.

Кроме того, помимо общего ожирения, распределение жира, особенно абдоминального, измеряемого по окружности живота, по-видимому, играет значительную роль в изменении спирометрических параметров у пациентов с БА [145, 147].

Механизмы, участвующие в дисанаптическом росте легких у детей с ожирением, еще не полностью выяснены. Исследования показывают, что физиологические изменения, связанные с ожирением, могут существенно влиять на развитие легких посредством множества механизмов. Жировая ткань у людей с ожирением, по-видимому, выделяет повышенное количество эндокринных и провоспалительных факторов, которые потенциально нарушают нормальные модели роста легких [117, 143]. Генетические вариации в генах, связанных с лептином, и их рецепторах связаны с изменениями в функции легких, что подчеркивает потенциальную регуляторную роль лептина в развитии дыхательной системы [117, 143]. Более того, лептин демонстрирует способность стимулировать

макрофаги в жировой ткани для высвобождения специфических цитокинов, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-18 (ИЛ-18) и фактор некроза опухоли α . Считается, что эти воспалительные медиаторы оказывают дополнительное регуляторное влияние на созревание легких [142]. В совокупности эти наблюдения предполагают сложное взаимодействие между ожирением, лептином и воспалительными процессами, которые могут способствовать дисанатисису — состоянию, характеризующемуся непропорциональным ростом легких [161]. В частности, ожирение, по-видимому, вызывает увеличение объема легких у некоторых пациентов без соответствующего увеличения диаметра ДП, несоответствие, которое в конечном итоге может привести к дисанатисису [121].

Особенности воспаления при бронхиальной астме в сочетании с избыточной массой тела и ожирением

Основой патогенеза БА в настоящее время считается воспаление, локализованное в ДП. У детей и подростков преобладает эндотип воспаления, ассоциированный с Т2-клетками [67]. В Т2-воспалении участвуют клетки Th2, ILC2, В-клетки, секретирующие иммуноглобулин Е (IgE), естественные клетки-киллеры Т (NK-Т), тучные клетки, базофилы, эозинофилы и их цитокины. Клетки Th2 продуцируют различные цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ)-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13 [66]. Если ИЛ-4 и ИЛ-13 регулируют секрецию иммуноглобулинов через дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и переключение их на синтез IgE, то ИЛ-5 (эозинофильный колониестимулирующий фактор) является ключевым медиатором активации эозинофилов. ILC2 также вырабатывают такие цитокины, как ИЛ-4, ИЛ-5, и ИЛ-13, которые участвуют в развитии эозинофильной аллергической астмы.

Жировая ткань, по современным представлениям, представляет собой сложный эндокринный орган, активно влияющий на многие метаболические процессы в организме, а не просто инертный энергетический резервуар, как считалось ранее [193]. Установлено, что ожирение вызывает системное

низкоинтенсивное воспаление в жировой ткани, или «метавоспаление» [66]. Оно характеризуется изменением как врожденных, так и адаптивных иммунных реакций [143]. В частности, формирование воспаления при ожирении вовлечены инфламмосомы NLRP3, участвующие в идентификации немикробных сигналов опасности, которые через активацию каспазы-1 приводят к секреции ИЛ-1 β и ИЛ-18 [57, 201, 202]. Кроме того, системное низкоинтенсивное воспаление при ожирении сопровождается метаболическими нарушениями и повышением уровней таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкины ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α [140, 160, 162, 166]. Исследования показывают, что маркеры воспаления у людей с ожирением обычно увеличиваются прямо пропорционально ИМТ [166].

Недавние исследования показали, что сосуществование аллергической БА и ожирения характеризуется изменениями в T2-зависимом воспалении, вызванными системным слабовыраженным воспалением, связанным с избытком жировой ткани [89, 140, 162]. В этой связи некоторые авторы предлагают рассматривать одновременное сочетание нескольких различных иммунных механизмов, участвующих в формировании воспаления, с позиций «overlapping syndrome» - синдрома перекрытия [50]. Однако точные механизмы такого сочетания нельзя считать установленными, сохраняется дискуссия в отношении динамики гуморальных и клеточных биомаркеров данного воспаления у пациентов с сочетанным течением астмы и ожирения [64].

Важную роль в формировании низкоинтенсивного системного воспаления, генерируемого избыточной жировой тканью, играет ИЛ-6. Он представляет собой провоспалительный цитокин, вырабатываемый многими типами клеток, включая иммунные клетки и адипоциты [163]. El-Mikkawy D. M. E. и соавт. продемонстрировали, что у взрослых пациентов повышение уровня ИЛ-6 прямо коррелировало с избыточной массой тела и ожирением [86]. В отличие от других цитокинов, ИЛ-6 характеризуется тем, что его основные эффекты обусловлены его циркулирующими концентрациями. По этой причине его называют эндокринным цитокином [163].

Роль ИЛ-6 в патогенезе сочетанного течения БА и ожирения у детей и подростков остается предметом дискуссии. По данным Akar-Ghibril N. и соавторов, уровень сывороточного ИЛ-6 значительно увеличивался по мере возрастания ИМТ у детей с БА, но не было обнаружено никакой связи содержания ИЛ-6 ни с тяжестью БА, ни со снижением параметров внешнего дыхания, характеризующих бронхиальную проходимость [125]. Напротив, исследование Peters M.C. и соавт. раскрыло, что повышенные сывороточные уровни ИЛ-6 у детей при БА связаны со снижением функции легких и повышенным риском обострения БА независимо от того, страдает ли пациент ожирением [177]. В отдельном когортном исследовании, было обнаружено, что, уровни ИЛ-6 были значительно увеличены в группе пациентов с астмой, страдающих ожирением, по сравнению с группой без ожирения [119]. Таким образом, роль ИЛ-6 в патогенезе сочетанного течения БА и избыточной МТ и ожирения у детей и подростков остается неясной и требует дальнейшего изучения.

В перечне провоспалительных цитокинов, генерируемых избыточной жировой тканью, в современных исследованиях значительное внимание уделяется также ИЛ-18. ИЛ-18 является уникальным провоспалительным цитокином, который принадлежит к семейству цитокинов ИЛ-1 и постоянно экспрессируется и секретируется моноцитами/макрофагами, клетками Купфера, дендритными клетками, а также другими типами клеток [131].

Предполагается, что ИЛ-18 – цитокин, участвующий в различных каскадах воспаления, включая как БА, так и ожирение. Имеются исследования, свидетельствующие о наличии связи между патогенезом БА и повышенным уровнем сывороточного ИЛ-18 [182]. С другой стороны, по мнению Имаока Н. и соавт., ИЛ-18 не является маркером БА [137]. Jung С. и соавт. продемонстрировали взаимосвязь ИЛ-18 и ожирения у детей [87]. Также было показано, что ИЛ-18 повышается у людей с метаболическим синдромом [134]. Однако исследования, указывающие на участие ИЛ-18 в патогенезе сочетанного течения БА и ожирения, единичны и касаются только взрослых пациентов [176]. Таким образом, вопрос о

потенциальном участии ИЛ-18 в патогенезе сочетанного течения БА с избыточной МТ и ожирением у детей и подростков остается открытым.

Роль клеточного компонента в формировании воспаления при бронхиальной астме в сочетании с избыточной массой тела и ожирением

Известно, что накопление массы висцерального жира стимулирует активацию врожденного иммунитета, сопровождается усилением кровотока, инфильтрацией жировой ткани иммунными клетками (преимущественно макрофагами), секрецией ими и адипоцитами провоспалительных медиаторов. Это приводит к формированию системного низкоинтенсивного воспаления с мультисистемным повреждением тканей и риском развития различных неинфекционных заболеваний [92, 133, 140, 154, 160, 162].

Отмечается, что состояние системного низкоинтенсивного воспаления инициируется относительной гипоксией, формирующейся вокруг адипоцитов при быстро пролиферирующей жировой ткани, и поддерживается лептином, провоспалительным адипокином [170]. Как известно на данный момент, адипоциты под влиянием гипоксии высвобождают моноцитарный хемотаксический белок (MCP-1), в ответ на который моноциты рекрутируются в жировую ткань, где они дифференцируются в макрофаги M1 [112, 219]. Эти макрофаги организуют локальные и системные воспалительные реакции, с преимущественным привлечением и активацией провоспалительных T-хелперов 1 типа (Th1), усиливая системный провоспалительный ответ [170]. Традиционно активация клеток Th1 обратно пропорциональна активации клеток Th2. Эта ассоциация актуальна в контексте БА, связанной с ожирением, поскольку ожирение связано через активацию Th1 с нейтрофильным и моноцитарным воспалением, в то время как классическая детская БА имеет фенотип T2 с эозинофильным воспалением [170].

Моноциты являются центральными клеточными элементами врожденного иммунного ответа и участвуют в гомеостазе, иммунной защите и восстановлении

тканей [120]. В циркуляции пул моноцитов представлен следующими популяциями: классические, промежуточные и неклассические [159]. При этом промежуточные и неклассические популяции происходят из классических, продолжительность жизни которых в циркуляции составляет 1-2 дня [88, 200]. Установлено, что неклассические моноциты являются первичными воспалительными моноцитами при остром и хроническом воспалении и имеют повышенную способность к миграции в ткани [127].

Миграция моноцитов из периферической крови способствует накоплению макрофагов в жировой ткани (МЖТ). Wouters К. и соавт. сообщили о связи циркулирующих моноцитов с содержанием макрофагов в висцеральной жировой ткани человека [85]. Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) и его рецептор СС хемокиновый рецептор типа 2 (CCR2) играют важную роль в привлечении моноцитов крови в жировую ткань, где моноциты созревают в макрофаги и способствуют воспалению [64].

Провоспалительные макрофаги жировой ткани экспрессируют гены, участвующие в миелопоэзе и рекрутировании иммунных клеток [128]. Таким образом, ожирение генерирует самовоспроизводимый цикл инфильтрации моноцитами/макрофагами, что приводит к персистенции и поддержанию слабовыраженного хронического воспаления [140].

Исследование паттернов активации моноцитов в подростковой группе дополнительно подтвердило роль воспаления, опосредованного ожирением, в развитии БА, связанной с ожирением. У подростков с БА и ожирением наблюдались признаки активации моноцитов с меньшим количеством классических моноцитов и большим количеством неклассических моноцитов по сравнению с контрольной группой со здоровым весом [64].

Моноциты и макрофаги, таким образом, являются ключевыми клетками, характеризующими низкоинтенсивное системное воспаление, индуцируемое избыточной жировой тканью [112]. Литературные данные демонстрируют, что ожирение, по сравнению с нормальной МТ, характеризуется более высоким содержанием моноцитов в периферической крови [64]. Однако исследований о

содержании моноцитов в периферической крови у детей и подростков с БА и различным ИМТ нами не найдено.

Иммунометаболические нарушения у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с избыточной массой тела и ожирением

Несмотря на установленную связь между ожирением и метаболической дисрегуляцией, понимание основных метаболических процессов, влияющих и связанных с клиническими и иммунологическими показателями у пациентов с сочетанным течением БА и ожирения, остается неясным. Исследование Liu Y. и соавторов выявило, что метаболизм мочевой кислоты (МК) в значительной степени вовлечен в иммунометаболические нарушения пациентов с сочетанным течением БА и ожирения [167]. Однако до настоящего времени информация о метаболизме МК у пациентов с БА является фрагментарной и противоречивой. Тем не менее отмечается, что повышения сывороточного содержания МК является фактором риска неконтролируемого течения БА [126].

Растущее число данных, демонстрирующих взаимосвязь между МК, системным воспалением низкой степени выраженности и сопутствующими заболеваниями, связанными с ожирением, подчеркивает клиническую важность лечения гиперурикемии в этой популяции [59, 191]. По мнению Li F. и соавторов, измерение уровня МК в сыворотке крови следует рассматривать как часть рутинной оценки обмена веществ у лиц, страдающих избыточной МТ и ожирением [191].

Таким образом, сложная взаимосвязь между МК и системным воспалением низкой степени тяжести является важнейшим аспектом патофизиологии ожирения и связанных с ним метаболических нарушений и требует своего изучения у пациентов с сочетанным течением БА и избыточной МТ/ожирения.

Рекомендации детям с бронхиальной астмой в сочетании с избыточной массой тела и ожирением

Патофизиологические механизмы формирования БА, ассоциированной с ожирением, сложны и многогранны [32]. Очевидно, что «классический» подход к лечению атопической БА может оказаться недостаточно эффективным при БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением.

Современные подходы к терапии БА в сочетании с избыточной массой тела и ожирением

Фармакологические методы

Пациентов с сочетанным течением БА и ожирения отчеты GINA за 2023-2024 гг. рекомендуют фиксированную комбинацию ИГКС и бета-агонистов длительного действия, при этом также указывая, что лечение ИГКС в этой группе пациентов может быть менее эффективным [19, 35]. Действительно, известно, что в группе с сочетанным течением БА и ожирением ИГКС демонстрируют сниженную эффективность по сравнению с пациентами с БА и нормальной МТ [19], возможно, из-за изменений аллергического воспаления, связанных с ожирением [112, 140, 162, 219].

Кроме того, появляется все больше доказательств общих генетических детерминант БА и ожирения, т.е. различные генетические полиморфизмы могут снижать эффективность ингаляционных стероидов, поскольку у пациентов с БА и ожирением повышается резистентность к ИГКС, снижается связывание с глюкокортикоидными рецепторами и/или снижается депонирование лекарства в легких [93].

Помимо ИГКС могут быть использованы иммунобиологические методы терапии, нацеленные на лечение тяжелой аллергической астмы, например, анти-моноклональное антитело изотипа IgG4, блокирующее эффекты ИЛ-4 и ИЛ-13 – дупилумаб, моноклональное антитело (IgG1, каппа), направленное против ИЛ-5 – меполизумаб, гуманизированное моноклональное антитело против IgE –

омализумаб и другие [89, 173]. Однако отмечается, что иммунобиологические препараты, рекомендованные для лечения Т2-зависимой БА, могут быть недостаточно эффективны у пациентов с сочетанным течением БА и ожирения. Поэтому в настоящее время ведется активный поиск методов лечения, направленных на купирование влияния низкоинтенсивного системного воспаления, генерируемого избыточной жировой тканью [140].

Тем не менее, вполне очевидно, что снижение МТ является наиболее физиологичным вариантом преодоления торпидности к имеющимся методам терапии БА и должно превалировать в когорте детей и подростков.

Нефармакологические методы

В дополнение к базисной противовоспалительной терапии при сочетанном течении БА и ожирения, GINA рекомендует снижение МТ у пациентов и физическую активность [19, 118]. Клинические исследования продемонстрировали, что умеренная потеря веса (~5% массы тела) улучшает метаболические параметры, например, чувствительность к инсулину, но практически не влияет на параметры системного воспаления у взрослых пациентов с ожирением [154]. В то же время, более выраженная потеря веса (~11–16%) уже в достаточной степени сопровождается снижением как системного, так и локального воспаления (жировой ткани).

Имеется несколько сообщений о снижении веса с помощью нехирургических и хирургических вмешательств, способствующих уменьшению тяжести течения БА у пациентов с ожирением [130]. Бариатрическая хирургия — это методика, которая включает в себя уменьшение объема желудка или уменьшение всасывания пищи путем исключения части кишечника. В исследованиях было продемонстрировано благоприятное влияние бариатрической хирургии на тяжесть, контроль и объем терапии при персистирующей среднетяжелой и тяжелой астме [130]. При этом существенного влияния бариатрических методов лечения на иммунологические показатели, включая количество подслизистых клеток эозинофилов, нейтрофилов, В-клеток, макрофагов, Т-клеток CD4⁺ или Т-клеток CD8⁺ не наблюдалось. Следует отметить, что данное оперативное вмешательство

проводится при наличии строгих показаний. Согласно отечественным рекомендациям, бариатрическая хирургия может быть показана в подростковом возрасте, но только при наличии морбидного ожирения.

В качестве нехирургических методов коррекции ожирения основное значение имеют физическая активность и организация правильного питания. В обзоре Schleh M.W. и соавторов отмечено, что регулярные упражнения у взрослых в течение 6 и 12 месяцев привели к снижению уровней лептина, адипонектина, резистина, гомоцистеина и ИЛ-6, особенно у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 25 и < 30 кг/м²) [154]. Физические упражнения, по-видимому, необходимы для формирования гиповоспалительного состояния, особенно у лиц с ожирением.

Очевидно, что поощрение здоровых привычек, модификация диеты, регулярная физическая активность, направленные на снижение МТ, имеют решающее значение для управления БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением [2, 29]. Однако до настоящего времени остаются довольно 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.

Так, в исследовании Jensen M. E. и соавт. [97] потеря веса у детей с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением при диетической коррекции сопровождалась снижением z ИМТ, улучшением функции легких, контроля астмы, но не изменениями характеристик системного воспаления. Willeboordse M. и соавт. продемонстрировали, что у детей при БА в сочетании с избыточной МТ комплексное вмешательство (коррекция питания, физические упражнения, когнитивно-поведенческая терапия) приводит к снижению z ИМТ, улучшению бронхиальной проходимости и качества жизни, однако воспалительный профиль остается неизменным [51].

Исследование Abd El-Kader M.S. и соавт., наоборот, показало, что при комплексном вмешательстве в группе подростков, страдающих БА и избыточной МТ и ожирением, уменьшается zИМТ, снижаются маркеры системного

воспаления, однако в этой работе оценка спирометрических параметров проводилась только до вмешательства [52]. Другое исследование также обнаружило улучшение профиля биомаркеров воспаления, улучшение функции легких и снижение тяжести БА после программы снижения веса у астматиков с избыточной МТ или ожирением [136].

Не существует единого мнения, как снижение массы тела влияет на функциональные характеристики внешнего дыхания. Согласно исследованию Urala S. и соавторов продемонстрировало, что у взрослых пациентов с сочетанным течением БА и ожирения потеря массы тела, достигнутая посредством бариатрического вмешательства, не привела к улучшению соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ [209]. Аналогичные результаты, демонстрирующие отсутствие динамики легочных функций при уменьшении выраженности системного воспаления после снижения массы тела, получены у взрослых пациентов в исследовании Baltieri L. и соавторов [135].

В детской популяции у пациентов с БА имеют место различные мнения о влиянии снижения массы тела на спирометрические параметры. Результаты исследований неоднозначны: исследование van Leeuwen J.C. и соавторов показало улучшение спирометрических показателей, тогда как Eslick S. и соавторов не обнаружили статистически значимых изменений внешнего дыхания у детей с БА и ожирением на фоне снижения массы тела [77, 108].

Также важно признать, что большинство исследований по влиянию снижения массы тела при сочетанном течении с БА использовали z-оценки ИМТ, а не показатели состава тела. Хотя Willeboordse M. и соавт. частично задокументировали окружность живота до вмешательства [51]. Следовательно, влияние изменения характеристик состава тела и абдоминального ожирения на БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением остается недостаточно изученным.

Наличие противоречивых результатов работ, посвященных изучению влияния избыточной МТ и ожирения на течение БА у детей, на изменения ФВД и характеристики иммунного ответа, неопределенностей, связанных с тактикой

ведения этих пациентов, свидетельствует о необходимости продолжения интенсивных исследований в данной области.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Диссертационное исследование выполнено в период с 2018 по 2024 гг. на базе педиатрического отделения ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница №1» г. Нижнего Новгорода с подтвержденным диагнозом БА.

Критерии включения:

1. возраст 6-17 лет;
2. диагноза аллергическая БА (согласно действующим рекомендациям);
3. информированное добровольное согласие (родителей для детей младше 15 лет, пациента 15-17 лет);
4. z-показатель ИМТ: нормальная МТ (от $-1z$ до $+1z$), избыточная МТ ($+1z$ и $<+2,0z$), ожирение I степени ($>+2z$ и $<+2,5z$)

Дети были исключены из исследования по следующим критериям:

1. острые инфекционные заболевания/лихорадка;
2. z-показатель ИМТ $< -1z$ или $> +2,5z$;
3. наличие сахарного диабета, аутоиммунных расстройств, первичных иммунодефицитов, онкологических заболеваний;
4. использование системных глюкокортикоидов, ингибиторов АПФ, противоэпилептических препаратов;
5. тяжелое течение БА;
6. применение иммунобиологических препаратов.

2.1. Дизайн исследования

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

Первый этап (2018-2021гг) – ретроспективный сбор данных, включая оценку антропометрических показателей с определением z ИМТ, спирометрических параметров, гематологических показателей, содержания общего IgE. Всего было проанализировано 305 историй болезни, Рисунок 1.

Второй этап (2021-2024гг.) – проспективный сбор данных. Всего обследовано 229 пациентов. Осмотр пациентов и формирование рекомендаций проводились совместно с опытным эндокринологом.

На 2 этапе использованы следующие методы исследования:

1. Анализ анамнестических и клинических данных пациентов
2. Оценка антропометрических показателей в соответствии с рекомендациями ВОЗ
3. Определение строения и компонентного состава тела:
 - а) жирового и безжирового компонентов,
 - б) измерение окружности живота (ОЖ), отношения ОЖ/рост
4. Оценка функции внешнего дыхания (ФВД)
5. Определение содержания общего IgE в сыворотке крови
6. Определение содержания ИЛ-6, ИЛ-18 в сыворотке крови (у части пациентов)
7. Анализ клеточного состава периферической крови (лейкоциты, моноциты, эозинофилы).

Всего на 1 и 2 этапе было включено в исследование 534 пациента, в последующем из них исключены 67 пациентов, имевших низкую МТ.

Третий этап – анализ полученных данных: оценка функции внешнего дыхания, оценка гуморальных и клеточных маркеров воспаления в сопоставлении с антропометрическими данными, Рисунок 2.

Распределение по группам основывалось на z -оценке ИМТ (группа 1 – пациенты с нормальной МТ, группа 2 – пациенты с избыточной МТ и ожирением) и возрастной категории (детский возраст/ДВ – 5-9 лет, ранний подростковый период/РПП – 10-14 лет, средний подростковый период/СПП – 15-17 лет).

Четвертый этап – лонгитюдное, наблюдательное исследование. В исследовании приняли участие 48 пациентов, Рисунок 3. Группа 1 – с достигнутым снижением z ИМТ, $n=22$; группа 2 – с увеличением z ИМТ, $n=20$, группа 3 – без изменения z ИМТ, $n=6$. Ведение детей с избыточной МТ, ожирением осуществлялось на основе действующих клинических рекомендаций «Ожирение у детей», разработанных Российской ассоциацией эндокринологов (2024г.) (питание, двигательная активность; рекомендации по питанию корректировались с учетом сенсibilизации к пищевым аллергенам). Через 12 месяцев проводилась оценка изменений: z ИМТ, состава тела, спирометрических параметров, маркеров низкоинтенсивного системного воспаления (моноциты, ИЛ-6, ИЛ-18).

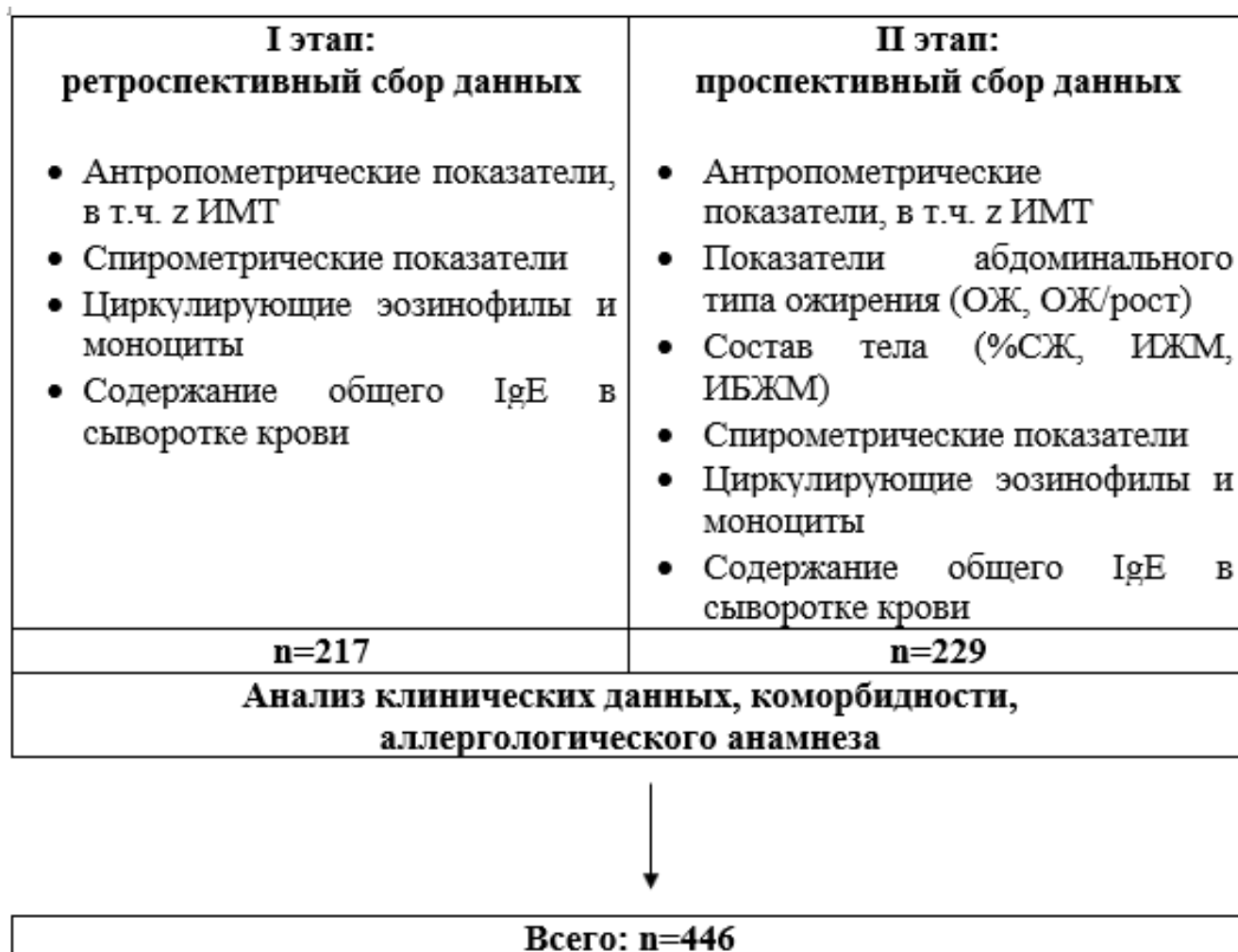


Рисунок 1 – I и II этапы исследования

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 • циркулирующие эозинофилы, моноциты • IgE общий 	

Рисунок 2 – III этап исследования



Рисунок 3 – IV этап исследования

Верификация диагнозов бронхиальная астма, избыточная масса тела, ожирение

Диагноз БА устанавливался лечащим врачом с использованием современных диагностических критериев на основе отечественных и международных консенсусных документов и клинических рекомендаций [19, 118].

Оценивали:

- типичный симптомокомплекс: повторяющиеся приступы кашля, свистящее дыхание, затрудненное дыхание или чувство стеснения в груди, вызванные различными триггерами (такими как респираторная инфекция, табачный дым, контакт с причинно-значимыми аллергенами и т.д.; физической нагрузкой, стрессом) и проявляющиеся в основном ночью или ранним утром;
- наличие экспираторной одышки, обратимость обструкции, эффект от применения противоастматических препаратов [19];
- наличие атопических заболеваний в анамнезе и синдрома атопии (семейный анамнез, сенсibilизация, коморбидность по аллергическим заболеваниям, IgE общий, эозинофилы периферической крови);
- результаты функциональной диагностики;
- обратимость бронхиальной обструкции у детей с БА оценивали в бронходилатационном тесте (исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов) [19].

В качестве основного диагностического критерия 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» и рекомендациями ВОЗ и, 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.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям «Ожирение у детей», показатели ожирения +2Z и более можно классифицировать по степеням [20]:

- от +2,0Z до +2,5Z — I степень (простое);
- от +2,6Z до +3,0Z — II степень;
- от +3,1Z до +3,9Z — III степень;
- $\geq 4,0Z$ — морбидное.

2.2. Методы исследования

Сбор данных:

У родителей выяснялись анамнез и история болезни пациента, изучались медицинские документы.

Уровень контроля БА определялся с помощью опросника ACQ-5 [19].

Антропометрические данные:

Всем пациентам были выполнены основные антропометрические показатели. Все измерения производились без обуви, верхней одежды. Антропометрические параметры (рост, МТ и ИМТ) оценивались с использованием z-критериев, разработанных ВОЗ, с учетом пола и возраста пациентов.

Были определены:

1. Рост – измерения проводились с помощью ростомера с делением шкалы до 0,1 см.
2. МТ – измерения проводились с использованием монитора состава тела (Omron BF 214, Япония) с чувствительностью до 0,01 кг.
3. Расчет ИМТ:

$$ИМТ = МТ (кг) / \text{рост} (м)^2$$

Распределение по группам: на основании z-оценки участники были разделены на следующие группы:

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

Группа 2 – избыточная МТ (z ИМТ > +1z < +2z) и простое ожирение (z ИМТ > +2z и < +2,5z).

4. Определение z Роста, z ИМТ в соответствии с данными ВОЗ.
5. Процентное содержание жира (%СЖ) в организме – измерение проводилось с помощью монитора состава тела (Omron BF 214, Япония).
6. Расчет жировой массы (кг) для получения информации о составе тела по формуле:

$$\text{Масса жира (ЖМ)} = \text{СЖ\%} * \text{МТ}$$

7. Расчет безжировой массы (кг) по формуле:

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

8. Расчет индексов жировой и обезжиренной массы по формулам:

Индекс жирового компонента МТ (ИЖМ), кг/м²:

$$\text{ИЖМ} = \text{ЖМ} / \text{рост}^2$$

Индекс безжирового компонента МТ (ИБЖМ), кг/м²:

$$\text{ИБЖМ} = \text{БЖМ} / \text{рост}^2$$

9. Окружность живота (ОЖ) измерялась в конце выдоха гибкой лентой посередине между подвздошным гребнем и нижним ребром.

10. Рассчитывалось соотношение окружности живота к росту ($\text{ОЖ} / \text{рост} = \text{Окружность живота} / \text{Рост}$), и участники были сгруппированы следующим образом:

- Группа А – соотношение $\text{ОЖ} / \text{рост} \leq 90$ -го перцентиля,
- Группа Б – соотношение $\text{ОЖ} / \text{рост} > 90$ -го перцентиля.

Оценка спирометрии

Оборудование: пневмоспирометр Mastercreen. Ключевые параметры для оценки [23, 26]:

- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, л)
- объем форсированного за 1 секунду (ОФВ₁, л)
- соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (%)
- средняя объемная скорость на промежутке 25–75% от ФЖЕЛ (СОС 25-75%, л/с).

Регистрация данных: абсолютные значения и процент от должноствующей величины (%ДВ) [40].

Данные регистрировали в абсолютных значениях показателей и в относительных единицах – процент от должествующей величины (%ДВ) [40].

Кроме того, были рассчитаны z ФЖЕЛ, z ОФВ₁ и z ОФВ₁/ФЖЕЛ, z СОС 25-75 с использованием калькулятора Глобальной инициативы по функции легких (<http://gli-calculator.ersnet.org/index.html>), созданном при поддержке Европейского респираторного общества (ERS).

Коэффициент бронходилатации (БДК) был рассчитан по формуле [40]:

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

Для диагностики обструктивных нарушений использовался z -критерий ОФВ₁/ФЖЕЛ, при значениях z -критерия $< -1,645$ диагностировали наличие обструктивных нарушений [40].

"Дисанаписис дыхательных путей" был определен в соответствии с рекомендациями, предложенными в работе Форно Э. и др. [161]. Дисанаписис может быть диагностирован при одновременном выполнении трех условий:

1. Высокий или высоко-нормальный z ФЖЕЛ – более 0,674;
2. Нормальный z ОФВ₁ – более -1,645;
3. Низкий ОФВ₁/ФЖЕЛ – менее 80%.

Анализ крови

Всем участникам проведена оценка периферической крови с подсчетом эритроцитов, гемоглобина, абсолютного количества лейкоцитов, моноцитов, эозинофилов на автоматическом гематологическом анализаторе серии XS (XS-1000i/XS-800i, SYSMEX CORPORATION, Japan).

Нормальные значения эозинофилов в периферической крови оценивались как $(0,05-0,30) \cdot 10^9/\text{л}$ [25].

Нормальные значения моноцитов в периферической крови оценивались как $(0-0,8) \cdot 10^9/\text{л}$ [150].

Определение уровня сывороточного иммуноглобулина Е проводили с использованием тест-систем IgE-ELISA-Best производства ОАО "Вектор-Бест",

Россия, на автоматизированном иммуноферментном анализаторе ALISEI-QS, RADIM GROUP, Италия.

Определение уровня сывороточных ИЛ-6 и ИЛ-18 проводили с использованием тест-систем Интерлейкин-6-ИФА-Бест, Интерлейкин-18-ИФА-Бест производства АО "Вектор-Бест", Россия, на автоматизированном иммуноферментном анализаторе ALISEI-QS, RADIM GROUP, Италия. Чувствительность обнаружения сывороточного ИЛ-6 составила 0,5 пг/мл, с диапазоном от 0 до 90 пг/мл. Чувствительность обнаружения сывороточного ИЛ-18 составила 0,5 пг/мл, с диапазоном от 0 до 800 пг/мл.

2.3. Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием программ Statgraphics Centurion v.18 (разработано Statgraphics Technologies, Inc., The Plains, Virginia, USA) и IBM SPSS Statistics v.26 (разработано IBM, USA)

Категориальные данные были представлены в виде абсолютных частот и процентов. Сравнение между группами для категориальных данных проводилось с использованием критерия χ^2 -Пирсона (для ожидаемого явления > 10) или точного теста/критерия Фишера (для ожидаемого явления < 10) в таблицах сопряженности.

Количественные данные оценивались на нормальность с использованием теста/критерия Шапиро-Уилка или Колмогорова-Смирнова. Нормально распределенные данные описывались с использованием среднего значения (M) и стандартного отклонение (sd), а отличные от нормального – представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Для сравнения двух независимых групп использовался 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, использовался W-критерий Уилкоксона.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Антропометрические показатели и состав тела у детей с бронхиальной астмой в сочетании с избыточной массой тела и ожирением

В этом исследовании было проанализировано 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, из них нормальную МТ имели 61,9% (276/446) участников исследования, избыточную МТ – 28,7% (128/446), ожирение – 9,4% (42/446). Статистически значимых различий между мальчиками и девочками в долях пациентов с избыточной МТ, ожирением в исследуемой выборке выявлено не было, $p=0,297$, Рисунок 4.

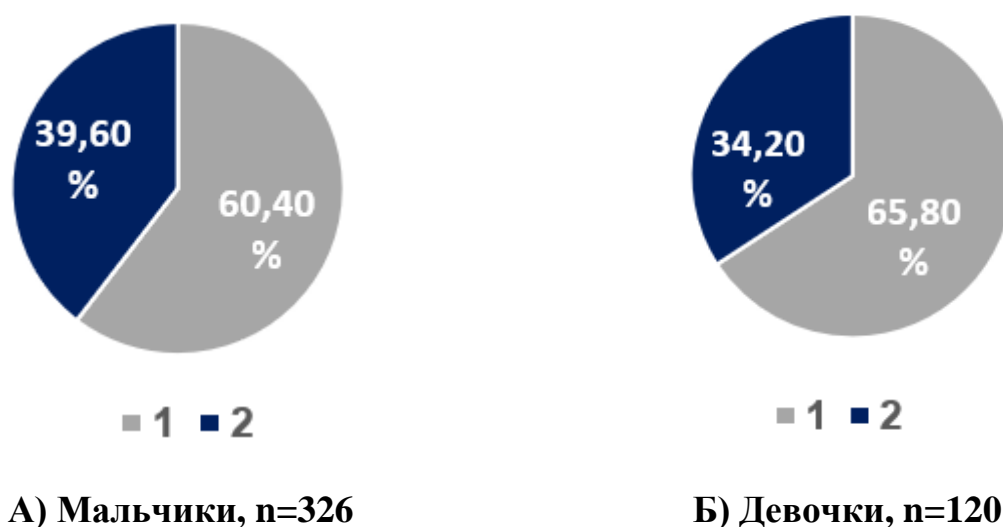


Рисунок 4 – Распределение пациентов с БА по классификации ИМТ (на основе объединенных данных ретроспективного и проспективного этапов исследования; 1 – пациенты с нормальной МТ (n=276); 2 – пациенты с избыточной МТ и ожирением (n=170))

В исследуемой выборке так же не было выявлено статистически значимых различий в долях пациентов с нормальной МТ и 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.

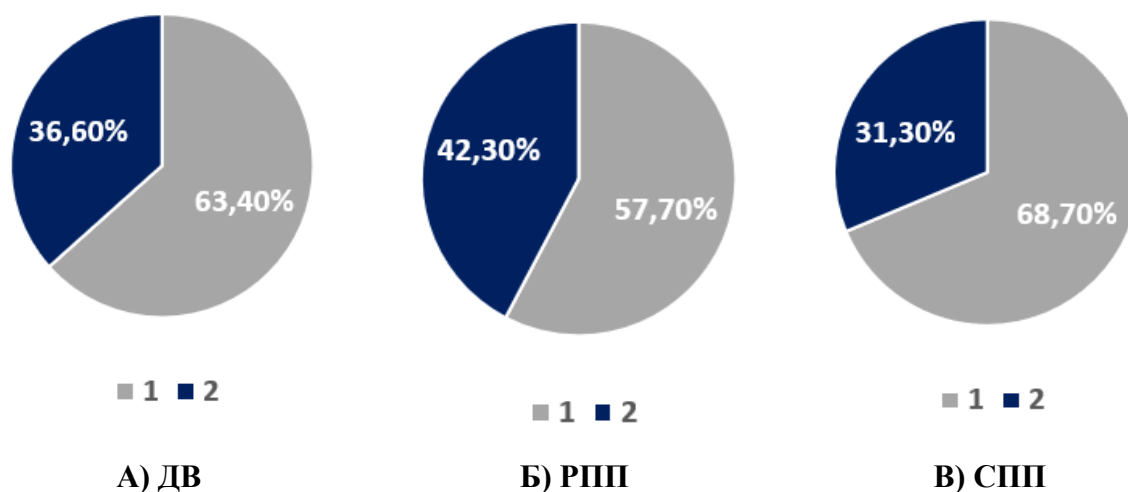


Рисунок 5 – Структура пациентов с БА с учетом их ИМТ и возрастной группы (совокупные данные ретроспективного и проспективного этапов исследования; 1 – нормальная МТ, n=276; 2 – избыточная МТ, ожирение, n=170)

Медианный возраст пациентов, включенных в дальнейший анализ, составил 12,0 [9,0; 15,0] лет, мальчиков – 73,1% (326/446), Таблица 1. Было обнаружено, что значения Роста, z Роста, z ИМТ, показатели ОЖ, соотношения ОЖ/рост, параметры состава тела: %СЖ, ИЖМ и ИБЖМ были статистически значимо выше в группе с избыточной МТ и ожирением, при этом все значения p были менее 0,001. Аналогичным образом, баллы по опроснику АСQ-5 были статистически значимо выше в группе с избыточной МТ и ожирением, составив $0,65 \pm 0,61$ баллов против $0,36 \pm 0,39$ баллов, $p < 0,05$.

Таблица 1 – Характеристика пациентов, антропометрические данные

Показатели	Все участники, n=446	Нормальная МТ, n=276	Избыточная МТ, ожирение, n=170	Значение p
Возраст, лет	12,0 [9,0; 15,0]	12,0 [9,0; 15,0]	12,0 [9,0; 14,0]	0,787
Мальчики (n=326)	73,1% (326/446)	71,4% (197/276)	75,9% (129/170)	0,980
Рост, см	159,0 [141,0; 172,0]	154,0 [140,0; 172,0]	160,0 [144,0; 172,0]	0,035*
z Рост	0,62 [-0,02; 1,31]	0,42 [-0,13; 1,06]	0,98 [0,31; 1,70]	<0,001*

Продолжение Таблицы 1

Показатели	Все участники, n=446	Нормальная МТ, n=276	Избыточная МТ, ожирение, n=170	Значение p
Масса, кг	53,0 [36,0; 65,7]	43,9 [32,0; 58,9]	62,8 [47,3; 77,5]	<0,001*
ИМТ, кг/м ²	20,90 [18,32; 24,34]	18,69 [16,66; 20,51]	24,99 [21,97; 27,30]	<0,001*
z ИМТ	0,61 [-0,15; 1,30]	0,08 [-0,38; 0,53]	1,44 [1,23; 1,95]	<0,001*
ОЖ, см (n=229)	75,0 [67,0; 85,5]	68,0 [62,5; 74,0]	84,0 [78,0; 92,0]	<0,001*
ОЖ/рост, (n=229)	0,46 [0,43; 0,52]	0,44 [0,42; 0,45]	0,52 [0,48; 0,56]	<0,001*
% СЖ, % (n=166)	20,35 [14,50; 27,30]	15,30 [10,90; 19,85]	24,40 [19,50; 30,60]	<0,001*
ИЖМ (n=166)	4,60 [2,82; 7,01]	2,99 [2,02; 4,40]	5,96 [4,60; 8,15]	<0,001*
ИБЖМ (n=166)	18,10 [16,08; 19,33]	17,17 [14,63; 18,07]	19,06 [18,02; 20,34]	<0,001*
АСQ-5, баллы	0,48±0,51	0,36±0,39	0,65±0,61	<0,001*
Примечание: *В таблице представлены статистически значимые различия (p <0,05).				

В Таблице 2 представлена характеристика пациентов с учетом возрастных групп. Во всех исследованных возрастных периодах группа с избыточной МТ и ожирением показала статистически значимо более высокие значения Роста, z Роста, z ИМТ, показатели ОЖ, соотношения ОЖ/рост, параметры состава тела: %СЖ, ИЖМ, ИБЖМ (все p<0,05). Исключение было отмечено для Роста и zРоста в возрастной группе СПП, где различия только приближались к статистической значимости, демонстрируя тенденцию (p=0,054 и p=0,061 соответственно). Кроме того, баллы АСQ-5 были выше в группе с избыточной МТ и ожирением, чем у пациентов с нормальной массой тела, достигая статистической значимости в возрастных группах ДВ и СПП (p<0,05).

Таблица 2 – Характеристика пациентов, антропометрические данные с учетом возрастных групп

Показатели	ДВ, n=107			РПП, n=208		
	Нормальная МТ, n=66	Избыточная МТ, ожирение, n=41	Значение p	Нормальная МТ, n=120	Избыточная МТ, ожирение, n=88	Значение p
Мальчики (n=326)	64,5% (51/77)	63,3% (27/43)	0,259	75,4% (98/132)	79,7% (71/87)	0,114
Рост, см	132,0 [126,0; 138,0]	136,0 [130,0; 141,0]	0,004*	153,0 [144,0; 165,0]	162,5 [153,0; 170,0]	<0,001*
z Рост	0,59 [-0,13; 1,56]	0,90 [0,18; 1,46]	0,218	0,31 [-0,30; 0,90]	1,05 [0,54; 1,77]	<0,001*
Масса, кг	27,5 [24,0; 31,0]	62,8 [47,3; 77,5]	<0,001*	43,0 [37,0; 54,0]	63,6 [56,0; 71,5]	<0,001*
ИМТ, кг/м ²	15,75 [15,16; 16,67]	20,10 [19,20; 22,23]	<0,001*	18,22 [17,05; 19,78]	24,11 [22,27; 27,15]	<0,001*
z ИМТ	-0,09 [-0,33; 0,39]	1,43 [1,29; 2,04]	<0,001*	0,14 [-0,40; 0,63]	1,49 [1,22; 1,87]	<0,001*
ОЖ, см (n=229)	58,0 [56,0; 61,5]	84,0 [78,0; 92,0]	<0,001*	68,0 [64,0; 74,0]	82,8 [78,3; 88,0]	<0,001*
ОЖ/рост, (n=229)	0,44 [0,43; 0,45]	0,52 [0,48; 0,56]	<0,001*	0,45 [0,42; 0,46]	0,51 [0,47; 0,54]	<0,001*
% СЖ, % (n=166)	10,60 [10,50; 12,20]	27,60 [21,00; 30,40]	<0,001*	11,30 [9,60; 17,90]	21,60 [18,30; 30,30]	<0,001*
ИЖМ (n=166)	1,72 [1,66; 1,97]	5,94 [4,90; 7,86]	<0,001*	2,17 [1,61; 3,48]	5,21 [4,33; 7,95]	<0,001*
ИБЖМ (n=166)	14,24 [14,16; 14,64]	16,45 [14,95; 20,40]	<0,001*	17,13 [14,56; 18,07]	18,92 [17,94; 19,90]	<0,001*
АСQ-5, баллы	0,46±0,38	0,78±0,67	0,031*	0,38±0,42	0,48±0,40	0,249

Продолжение Таблицы 2

Показатели	СПП, n=131		
	Нормальная МТ, n=90	Избыточная МТ, ожирение, n=41	Значение p
Мальчики (n=326)	73,3% (63/94)	78,6% (33/41)	0,399
Рост, см	175,0 [168,0; 180,0]	177,5 [171,0; 186,0]	0,054
z Рост	0,50 [0,08; 0,93]	0,82 [0,03; 1,77]	0,061
Масса, кг	63,0 [57,2; 71,0]	86,5 [76,0; 93,0]	<0,001*
ИМТ, кг/м ²	20,85 [19,59; 22,40]	26,46 [25,10; 29,75]	<0,001*
z ИМТ	0,07 [-0,43; 0,55]	1,45 [1,19; 2,01]	<0,001*
ОЖ, см (n=229)	73,0 [69,0; 77,0]	92,0 [89,0; 103,0]	<0,001*
ОЖ/рост, (n=229)	0,42 [0,41; 0,43]	0,54 [0,48; 0,57]	<0,001*
% СЖ, % (n=166)	17,45 [13,30; 21,50]	27,10 [22,20; 33,10]	<0,001*
ИЖМ (n=166)	3,72 [2,71; 4,55]	7,26 [5,46; 10,70]	<0,001*
ИБЖМ (n=166)	17,44 [16,17; 18,12]	19,73 [18,96; 21,09]	<0,001*
АСQ-5, баллы	0,28±0,37	0,68±0,67	<0,001*
Примечание: *В таблице представлены статистически значимые различия (p <0,05).			

При анализе биохимических параметров (Таблица 3) были получены следующие результаты: в то время как уровни общего билирубина, общего белка, креатинина, мочевины, СКФ статистически значимо не различались между группами с нормальной МТ и избыточной МТ/ожирением (p >0,05), концентрация МК была оказалась статистически значимо выше у пациентов с избыточной МТ и ожирением, чем у пациентов с нормальной МТ: 333,0 [302,0; 384,0] г/л против 293,0 [235,0; 344,0] г/л (p<0,001). При этом медианные показатели биохимических показателей у большинства пациентов, включая мочевую кислоту, не выходили за пределы референсных значений (МК: 0,0-362,0 ммоль/л).

Скорректированный уровень МК в сыворотке крови с учетом уровня креатинина в сыворотке крови (соотношение МК/креатинин) был выше у пациентов с избыточной МТ и ожирением: 4,36 [3,65; 5,14] против 3,80 [3,22; 4,05], различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

Таблица 3 – Биохимические показатели участников

Параметры		Все участники (n=446)	Нормальная МТ (n=276)	Избыточная МТ и ожирение (n=170)	Значение p
МК, ммоль/л		319,0 [268,0; 349,0]	293,0 [235,0; 344,0]	333,0 [302,0; 384,0]	<0,001*
МК, ммоль/л	ДВ, n=107	223,0 [202,0; 327,0]	212,0 [198,0; 223,0]	358,0 [335,5; 381,5]	<0,001*
	РПП, n=208	315,0 [256,0; 343,0]	278,0 [230,0; 331,0]	333,0 [308,0; 351,0]	0,015*
	СПП, n=131	325,0 [292,0; 347,0]	320,0 [291,0; 344,0]	347,5 [302,0; 420,0]	0,020*
МК/ креатинин		4,06 [3,31; 4,61]	3,80 [3,22; 4,05]	4,36 [3,65; 5,14]	<0,001*
Общий билирубин, мкмоль/л		10,9 [7,0; 17,2]	10,9 [7,0; 17,4]	10,8 [6,9; 16,1]	0,749
Общий белок, г/л		71,05 [67,70; 74,30]	70,15 [67,10; 73,20]	72,55 [69,20; 74,90]	0,161
Креатинин, ммоль/л		74,0 [65,0; 87,0]	74,0 [63,0; 87,0]	74,0 [66,0; 83,3]	0,954
Мочевина, ммоль/л		4,20 [3,48; 5,00]	4,10 [3,40; 4,93]	4,33 [3,50; 5,00]	0,382
СКФ, мл/мин		76,09 [68,50; 83,52]	75,03 [68,06; 83,60]	76,94 [69,51; 82,55]	0,352
Примечание: *В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).					

Таким образом, для пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением по сравнению с пациентами с нормальной МТ характерно более высокое физическое развитие и более высокое содержание жира в организме, а также более высокие значения содержания МК, что может быть предиктором иммунометаболических нарушений у этих пациентов.

3.2. Характеристика изменений внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой в сочетании с избыточной массой тела и ожирением

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

Анализ данных спирометрии (Таблица 4) показал, что у пациентов с БА и избыточной МТ и ожирением были статистически значимо более высокие значения ФЖЕЛ, %ДВ, $p=0,004$, z ФЖЕЛ, $p<0,001$) по сравнению с пациентами с БА и нормальной МТ. Напротив, у пациентов с БА и избыточной МТ и ожирением значения были статистически значимо ниже: отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, % ($p<0,001$), $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, %ДВ ($p<0,001$), z $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ($p<0,001$), коэффициент бронходилатации (БДК%, $p=0,002$) [4-6, 104].

Таблица 4 – Данные спирометрии

Параметры	Все участники (n=446)	Нормальная МТ (n=276)	Избыточная МТ и ожирение (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
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$, %	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

Продолжение Таблицы 4

Параметры	Все участники (n=446)	Нормальная МТ (n=276)	Избыточная МТ и ожирение (n=170)	Значение p
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
БДК, %	8,24 [3,73; 15,46]	10,48 [4,97; 17,25]	5,57 [1,07; 9,68]	0,002*
Примечание: *В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05).				

Результаты, полученные в разных возрастных периодах и в общей выборке, показали, что (все p < 0,05, Таблица 5): пациенты с БА и избыточной МТ/ожирением имели статистически значимо более высокие значения ФЖЕЛ (% от прогнозируемого и z-оценка) по сравнению с пациентами с нормальной МТ. Пациенты с БА и избыточной МТ/ожирением имели статистически значимо более низкие значения показателей бронхиальной проходимости, включая соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ (% от прогнозируемого значения, z-оценки) и БДК, по сравнению с пациентами с нормальной МТ.

Таблица 5 – Характеристика пациентов, данные спирометрии (возрастные периоды)

Данные	ДВ, n=107			РПП, n=208			СПП, n=131		
	Группа 1, n=66	Группа 2, n=41	p	Группа 1, n=120	Группа 2, n=88	p	Группа 1, n=90	Группа 2, n=41	p
ФЖЕЛ, л	2,23 [1,98; 2,62]	2,54 [2,22; 2,79]	0,002	3,32 [2,85; 4,04]	3,93 [2,31; 4,53]	<0,001	3,35 [2,67; 4,51]	5,61 [5,03; 6,17]	<0,001
ФЖЕЛ, %ДВ	114,66 ±12,30	118,46 ±11,46	0,035	109,13 ±11,49	111,99 ±12,13	0,038	111,29 ±12,01	118,13 ±12,58	0,004
z ФЖЕЛ	1,38 ±0,99	1,73 ±0,80	0,041	0,91 ±0,96	1,33 ±1,00	0,002	0,48 ±0,97	1,17 ±0,90	<0,001
ОФВ1, л	1,72 [1,49; 1,96]	1,79 [1,62; 2,02]	0,133	2,58 [2,15; 3,21]	2,97 [2,57; 3,46]	<0,001	4,06 [3,44; 4,52]	4,48 [3,66; 4,70]	0,103
ОФВ1, %ДВ	104,53 ±13,90	100,33 ±14,75	0,141	102,01 ±13,46	100,69 ±12,11	0,466	106,81 ±16,45	107,88 ±16,12	0,644
z ОФВ1	0,22 ±1,05	0,05 ±1,11	0,431	0,07 ±1,09	0,18 ±1,02	0,315	0,20 ±1,25	0,03 ±1,16	0,216

Продолжение Таблицы 5

Данные	ДВ, n=107			РПП, n=208			СПП, n=131		
	Группа 1, n=66	Группа 2, n=41	p	Группа 1, n=120	Группа 2, n=88	p	Группа 1, n=90	Группа 2, n=41	p
ОФВ1/ ФЖЕЛ, %	77,76 [70,23; 84,88]	74,58 [67,03; 79,26]	0,028	78,94 [73,83; 84,65]	75,74 [71,44; 80,17]	0,002	81,14 [71,90; 87,18]	76,96 [70,28; 80,60]	0,010
ОФВ1/ ФЖЕЛ, %ДВ	87,76 [79,27; 94,19]	83,05 [75,31; 89,65]	0,043	91,12 [84,02; 97,61]	87,47 [83,56; 93,70]	0,014	93,40 [83,67; 100,23]	88,84 [81,73; 93,79]	0,017
z ОФВ1/ ФЖЕЛ	-1,56 [-2,43; -0,82]	-2,10 [-2,70; -1,36]	0,042	-1,21 [-2,03; -0,36]	-1,65 [-2,07; -0,89]	0,012	-0,88 [-1,97; 0,04]	-1,51 [-2,17; -0,81]	0,019
СОС 25-75%, л/с	1,36 [1,09; 1,67]	1,41 [0,95; 1,79]	0,584	2,31 [1,75; 3,21]	2,45 [1,92; 2,96]	0,372	2,16 [1,47; 3,53]	2,36 [1,67; 3,28]	0,827
СОС 25-75%, %ДВ	63,67 [47,29; 82,56]	59,83 [42,40; 74,27]	0,037	73,61 [58,31; 93,35]	72,06 [59,47; 83,83]	0,079	73,87 [54,96; 97,47]	71,65 [54,93; 86,96]	0,077
z СОС 25-75%	-1,33 ±1,18	-1,75 ±1,12	0,072	-1,17 ±1,18	-1,19 ±1,03	0,068	-0,92 ±1,37	-1,06 ±1,30	0,087
БДК, %	8,92 [5,29; 15,76]	6,04 [1,23; 10,29]	0,035	9,15 [3,59; 16,40]	6,27 [4,65; 10,71]	0,044	14,58 [6,53; 20,09]	6,06 [2,16; 9,09]	0,018

Примечание: Группа 1 – нормальная масса тела, Группа 2 – избыточная масса тела и ожирение.

3.2.2. Влияние абдоминального типа ожирения на параметры внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой

Маркеры абдоминального ожирения были оценены у 229 участников исследования, из них мальчиков 72,5% (166/229). Повышенное соотношение окружности живота к росту (выше 90-го перцентиля), используемое как косвенный признак абдоминального ожирения, было выявлено у 36,2% (83/229) участников исследования. При сравнении групп этот показатель был статистически значимо выше ($p < 0,001$) у пациентов с БА и избыточной МТ или ожирением (68,8%, 75/109), чем у пациентов с нормальной МТ (7,5%, 9/120), подробно представлено на Рисунке 6.

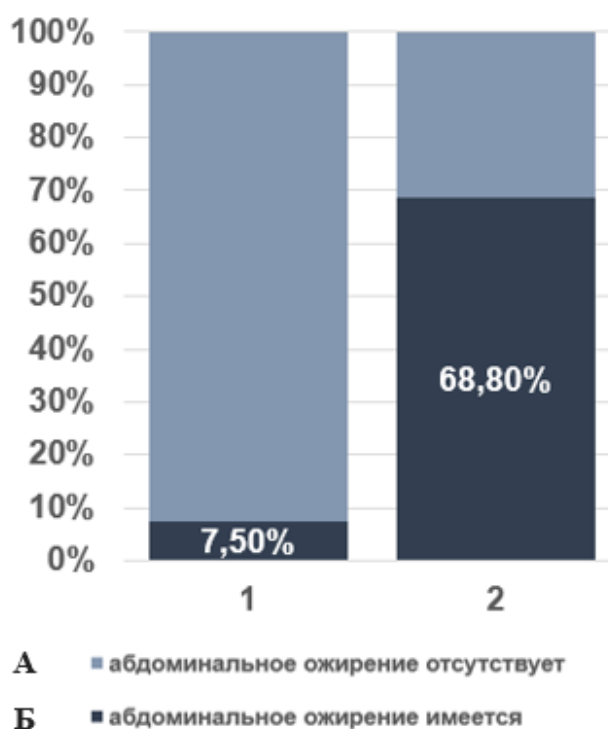


Рисунок 6 – Распределение пациентов по наличию (Б) или отсутствию (А) антропометрических признаков абдоминального ожирения, показано для групп с нормальной МТ (1) и с избыточной МТ/ожирением (2)

Существует сильная положительная статистически значимая корреляция между соотношением окружности живота к росту и zИМТ, составившая $R=0,77$, $p < 0,001$, что указывает на повышенный риск абдоминального типа ожирения у пациентов с избыточной МТ и ожирением.

Анализ у детей и подростков с БА установил (Таблица 6): увеличение как zИМТ, так и соотношения ОЖ/рост (антропометрического маркера абдоминального ожирения) связано с увеличением объема легких, о чем свидетельствуют положительные статистически значимые корреляции: с ФЖЕЛ, %ДВ, z ФЖЕЛ, составившие $R=0,20$, $R=0,27$, $R=0,31$, $R=0,33$ соответственно, все $p < 0,05$ [7].

Повышение z ИМТ и соотношения ОЖ/рост связаны со снижением бронхиальной проходимости, а именно соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, %ДВ и z $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, составившие $R=-0,25$, $R=-0,24$, $R=-0,22$, $R=-0,23$, $R=-0,23$, $R=-0,25$ соответственно, все $p < 0,05$.

В данном исследовании не было выявлено статистически значимой связи между этими антропометрическими показателями и ОФВ₁ (% от прогнозируемого значения и z-оценка) ($p > 0,05$).

Таблица 6 – Взаимосвязь антропометрических параметров и параметров спирометрии у пациентов с БА. Данные представлены в виде R; p, где R – коэффициент корреляции, p – уровень статистической значимости

Параметры	z ИМТ		ОЖ/рост	
	R	p	R	p
ФЖЕЛ, %ДВ	0,20	<0,001*	0,27	0,002*
z ФЖЕЛ	0,31	<0,001*	0,33	<
ОФВ ₁ , %ДВ	-0,01	0,755	-0,04	0,509
z ОФВ ₁	0,04	0,514	0,05	0,444
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	-0,25	<0,001*	-0,24	<0,001*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %ДВ	-0,22	<0,001*	-0,23	<0,001*
z ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-0,23	<0,001*	-0,25	<0,001*
КД (СОС25-75/ФЖЕЛ)	-0,22	<0,001*	-0,23	<0,001*

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

Таблица 7 сравнивает спирометрические параметры между пациентами, сгруппированными по соотношению окружность живота/рост: группа А (≤ 90 -го перцентиля) и группа Б (> 90 -го перцентиля). Пациенты в группе Б продемонстрировали статистически значимо более высокие значения ФЖЕЛ, (% от прогнозируемого значения и z-оценка) и более низкие ОФВ₁/ФЖЕЛ (% от прогнозируемого значения и z-оценка) по сравнению с группой А (все $p < 0,05$). Однако статистически значимых различий в значениях ОФВ₁ (% от прогнозируемого значения и z-оценка) между этими двумя группами обнаружено не было ($p = 0,823$, $p = 0,468$ соответственно).

Таблица 7 – Данные zИМТ и спирометрии у детей с бронхиальной астмой, сгруппированные по соотношению ОЖ/рост: группа А (<90-го перцентиля) против группа Б (≥ 90 -го перцентиля)

Показатели	Все пациенты (n=229)	Группа А (n=146)	Группа Б (n=83)	Значение p
z ИМТ	0,83 [-0,02; 1,43]	0,27 [-0,30; 0,96]	1,62 [1,19; 2,08]	<0,001*

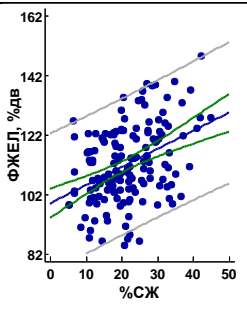
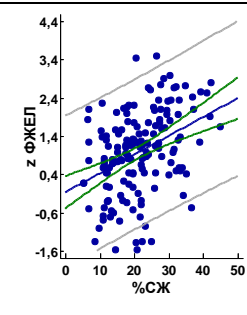
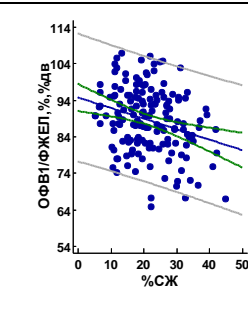
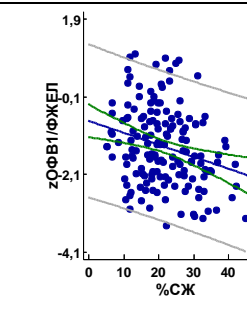
Продолжение Таблицы 7

Показатели	Все пациенты (n=229)	Группа А (n=146)	Группа Б (n=83)	Значение p
ФЖЕЛ, %ДВ	112,43 [103,78; 122,32]	110,30 [102,74; 121,17]	113,44 [106,58; 125,06]	0,049*
z ФЖЕЛ	1,17 [0,44; 1,95]	1,00 [0,35; 1,74]	1,33 [0,71; 2,31]	0,020*
ОФВ ₁ , %ДВ	103,35 [94,47; 112,50]	103,31 [94,50; 114,75]	103,35 [93,33; 111,06]	0,823
z ОФВ ₁	0,18 [-0,75; 0,86]	0,08 [-0,83; 0,86]	0,23 [-0,75; 0,94]	0,468
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	77,27 [70,88; 83,22]	78,64 [70,99; 84,59]	74,84 [70,28; 79,76]	0,019*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %ДВ	89,23 [82,10; 94,91]	90,52 [82,21; 96,51]	87,12 [81,92; 92,83]	0,048*
z ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-1,53 [-2,17; -0,70]	-1,32 [-2,14; -0,55]	-1,76 [-2,26; -0,97]	0,023*
Примечание: *В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05).				

3.2.3. Взаимосвязь параметров внешнего дыхания и процентного содержания жира в организме у детей с бронхиальной астмой

В данный фрагмент исследования были включены 166 участников, мальчиков 71,1% (118/166). В общей группе были выявлены положительные статистически значимые корреляционные взаимосвязи между ФЖЕЛ, %ДВ, z ФЖЕЛ и процентным содержанием жира в организме (СЖ%) – R=0,41, p<0,001, R=0,39, p<0,001, соответственно и отрицательные статистически значимые корреляционные взаимосвязи между ОФВ₁/ФЖЕЛ, %ДВ, z ОФВ₁/ФЖЕЛ и СЖ%, R=-0,25, p=0,002, R=-0,28, p<0,001 соответственно, Таблица 8 [8, 10].

Таблица 8 – Корреляционные взаимосвязи между %СЖ и спирометрическими показателями (n=166). Данные представлены в виде R; p, где R – коэффициент корреляции, p – уровень статистической значимости, %СЖ – процентное содержание жира в организме

ФЖЕЛ, %ДВ	z ФЖЕЛ	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %ДВ	z ОФВ ₁ /ФЖЕЛ
			
R=0,41, p<0,001*	R=0,39, p<0,001*	R=-0,25, p=0,002*	R=-0,28, p<0,001
Примечание: *В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05).			

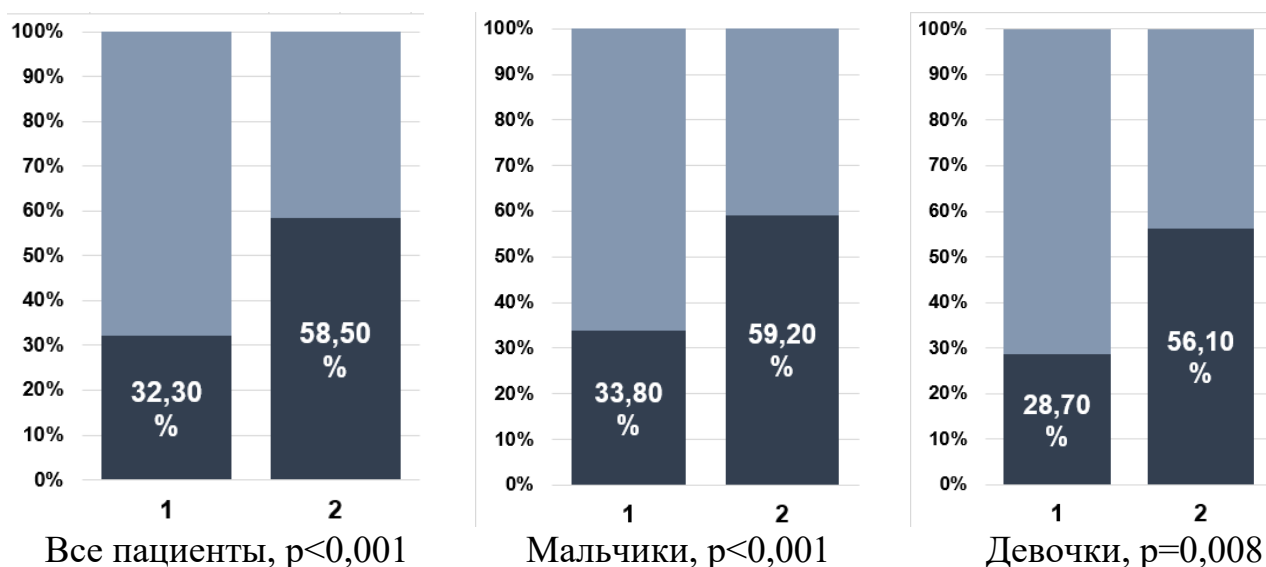
Это подтверждает предположение, что выявленные изменения в параметрах ФВД у пациентов с избыточной МТ и ожирением обусловлены, в том числе, повышением содержания жира в организме.

3.2.4. Дисанапсис у детей с бронхиальной астмой в сочетании с избыточной массой тела, ожирением

Обнаружение более высоких значений ФЖЕЛ и более низких значений соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ у пациентов с избыточной МТ и ожирением могут быть интерпретированы как признаки дисанапсиса.

В соответствии с этим, был выявлен у детей с избыточной МТ и ожирением чаще, возникая в 58,5% (100/170) случаев по сравнению с 32,3% (86/276) случаев в группе с нормальной МТ, различия были статистически значимыми, p<0,001. В группе мальчиков с нормальной МТ дисанапсис был выявлен в 33,8% (64/197) случаев, у мальчиков с избыточной МТ и ожирением в 59,2% (77/129) случаев, p<0,001, Рисунок 7. В группе девочек с нормальной МТ дисанапсис был выявлен в 28,7% (22/79) случаев, у девочек с избыточной МТ и ожирением в 56,1% (23/41)

случаев, $p = 0,003$. Статистически значимых различий встречаемости дисанаксиса между мальчиками и девочками не выявлено, $p = 0,247$ [9, 13, 14, 46].



Примечание: группа 1 – нормальная МТ; группа 2 – избыточная МТ и ожирение;

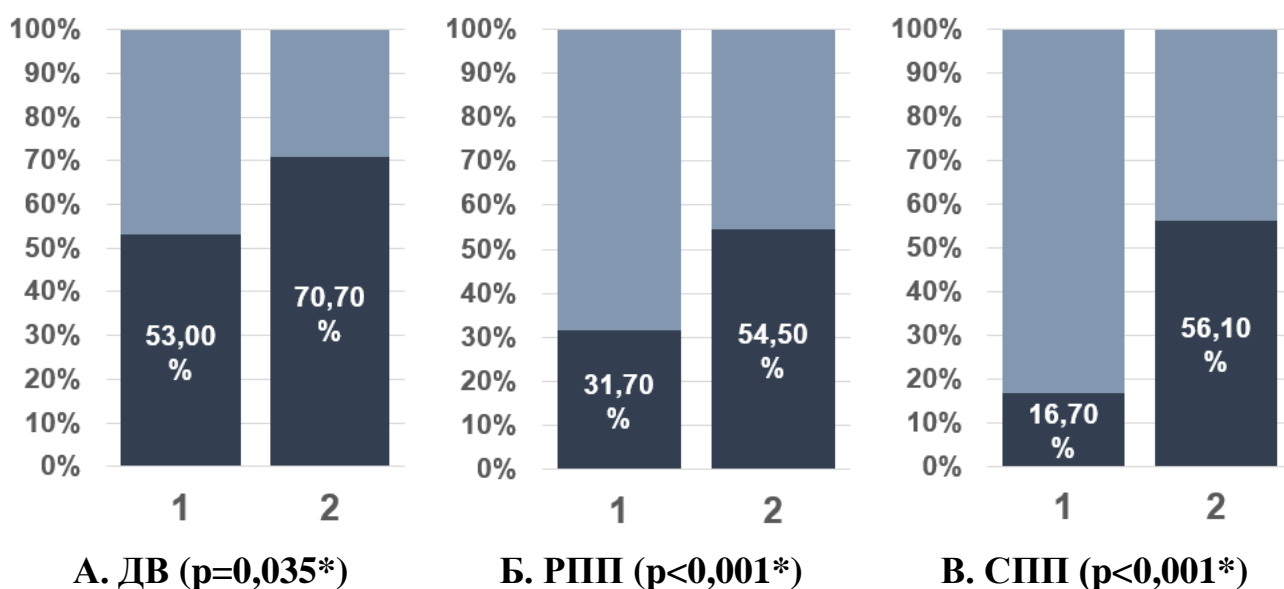
■ - дисанаксис отсутствует, ■ - дисанаксис имеется

Рисунок 7 – Частота встречаемости дисанаксиса у пациентов с БА, сравнение пациентов с нормальной МТ и пациентов с избыточной МТ/ожирением

Во всех исследованных возрастных периодах (Рисунок 8) встречаемость дисанаксиса была выше у пациентов с избыточной МТ и ожирением и составила [9, 12]:

- ДВ: 70,7% (29/41) случаев против 53,0% (35/66) случаев, $p = 0,035$,
- РПП: 54,5% (48/88) случаев против 31,7% (38/120) случаев, $p < 0,001$,
- СПП: 56,1% (23/41) случаев против 16,7% (15/90) случаев, $p < 0,001$.

Таким образом, встречаемость дисанаксиса у детей с нормальной МТ статистически значимо выше в ДВ и минимальна в СПП. У пациентов с избыточной МТ и ожирением она остается высокой и в СПП.





Примечание: *Представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$),  - дисанапсис отсутствует,  - дисанапсис имеется

Рисунок 8 - Встречаемость дисанапсиса у детей с различными ИМТ в разные возрастные периоды (группа 1 – нормальная МТ, группа 2 – избыточная МТ/ожирение)

3.2.5. Влияние антропометрических показателей на обратимость бронхиальной обструкции в бронходилатационных тестах

Обратимость бронхиальной обструкции оценивалась у 184 пациентов, из них 74,5% (137/184) были мальчики. Пациенты с БА и нормальной МТ и с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением были сопоставимы по полу и возрасту, $p=0,682$ и $p=0,498$, соответственно. БДК был статистически значимо ниже в группе с избыточной МТ, ожирением, составив 5,57 [1,07; 9,68]% против 10,48 [4,97; 17,25]%, $p=0,002$, Рисунок 9 [45].

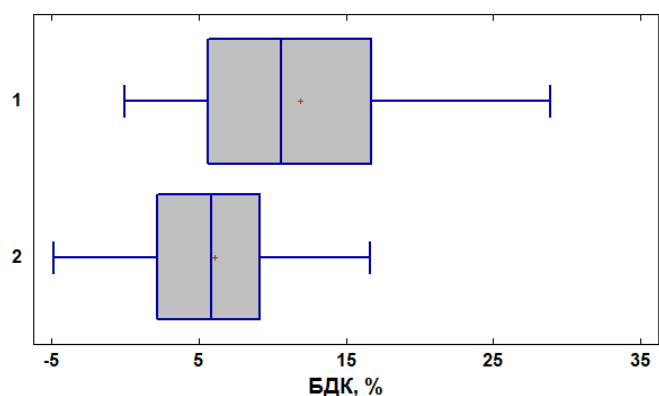
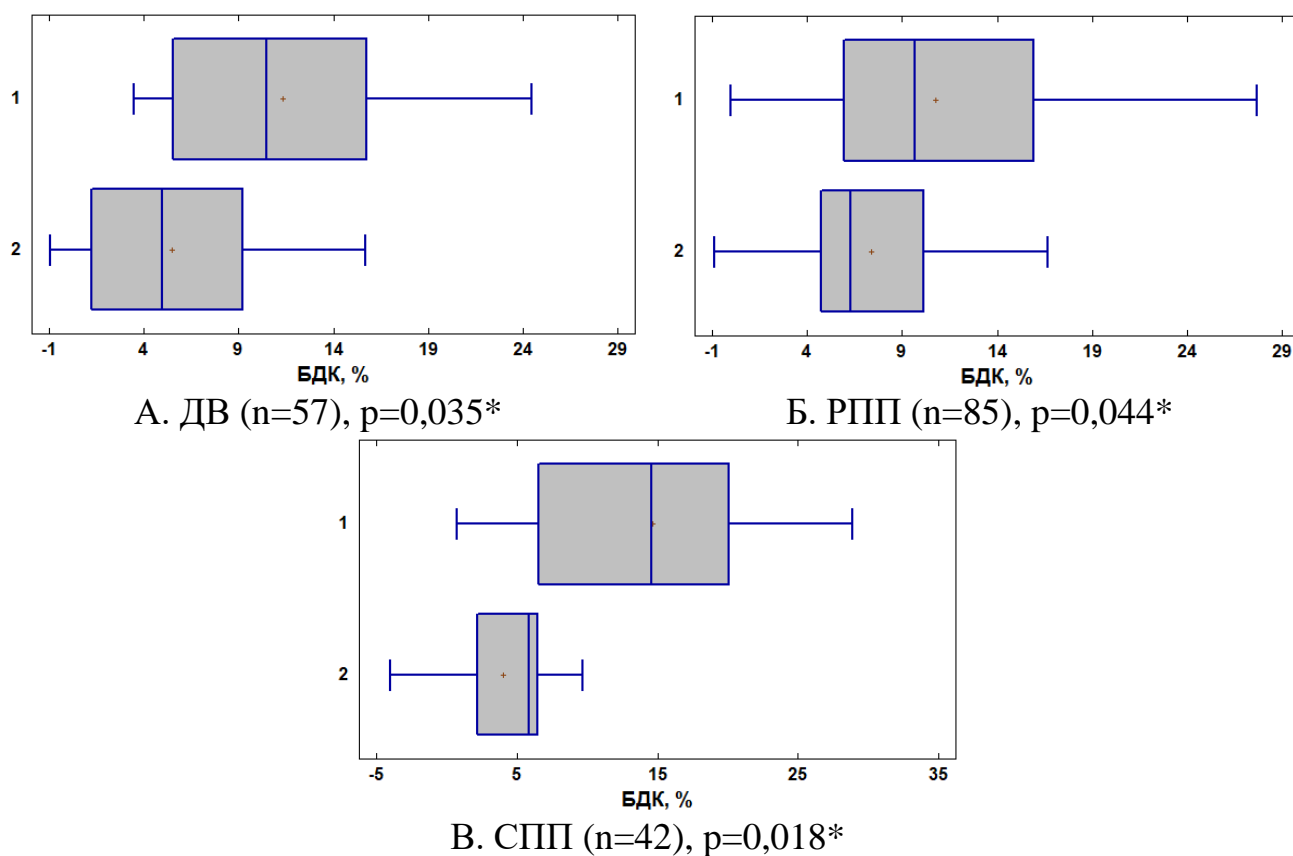


Рисунок 9 – БДК у детей с БА и различным ИМТ (1 – нормальная МТ, 2 – избыточная МТ, ожирение), n=184

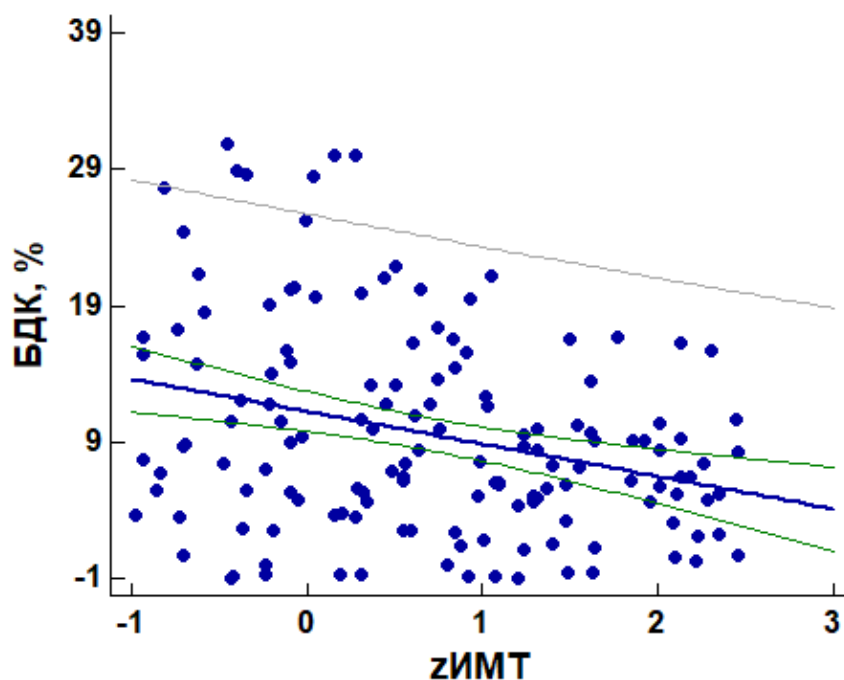
БДК в разных возрастных группах был также статистически значимо ниже в группе пациентов с избыточной МТ и ожирением, составив в ДВ 6,04 [1,23; 10,29]% против 8,92 [5,29; 15,76]%, в РПП 6,27 [4,65; 10,71]% против 9,15 [3,59; 16,40]%, в СПП 6,06 [2,16; 9,09]% против 14,58 [6,53; 20,09]%, все $p < 0,05$, Рисунок 10.



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

Рисунок 10 – БДК у детей с БА и различным ИМТ в разных возрастных группах (1 – нормальная МТ, 2 – избыточная МТ, ожирение)

Корреляционные взаимосвязи между БДК и z ИМТ были статистически значим и имели обратный характер, $R = -0,30$, $p < 0,001$, (Рисунок 11).



$$R = -0,30; p < 0,001^*$$

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

Рисунок 11 – Корреляционные взаимосвязи между коэффициентом бронходилатации (БДК) и z ИМТ ($n=184$). Данные представлены в виде R ; p , где R – коэффициент корреляции, p – уровень статистической значимости

Это свидетельствует о снижении обратимости бронхиальной обструкции в тестах с бронхолитиком по мере увеличения ИМТ пациентов и может отражать формирование фиксированного компонента обструкции по мере увеличения ИМТ.

3.3. Особенности воспаления, связанные с избыточной массой тела и ожирением, у детей и подростков с бронхиальной астмой

Влияние избыточной ИМТ и ожирения на содержание гуморальных и клеточных маркеров, связанных с системным низкоинтенсивным воспалением,

вызванным избыточной жировой тканью, было исследовано у детей и подростков с БА.

3.3.1. Содержание интерлейкина-6 и интерлейкина-18 в периферической крови у детей и подростков с бронхиальной астмой с различным индексом массы тела

Уровни ИЛ-6 и ИЛ-18 в сыворотке крови были оценены 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 соответственно 1,18 [0,10; 3,27] пг/мл против 0,54 [0,10; 1,35] пг/мл $p=0,039$ и 242,0 [207,0; 320,5] пг/мл против 204,0 [134,0; 283,0] пг/мл, $p=0,007$, при этом медианные значения показателей находились в пределах референсных значений для данных цитокинов, Рисунок 12.

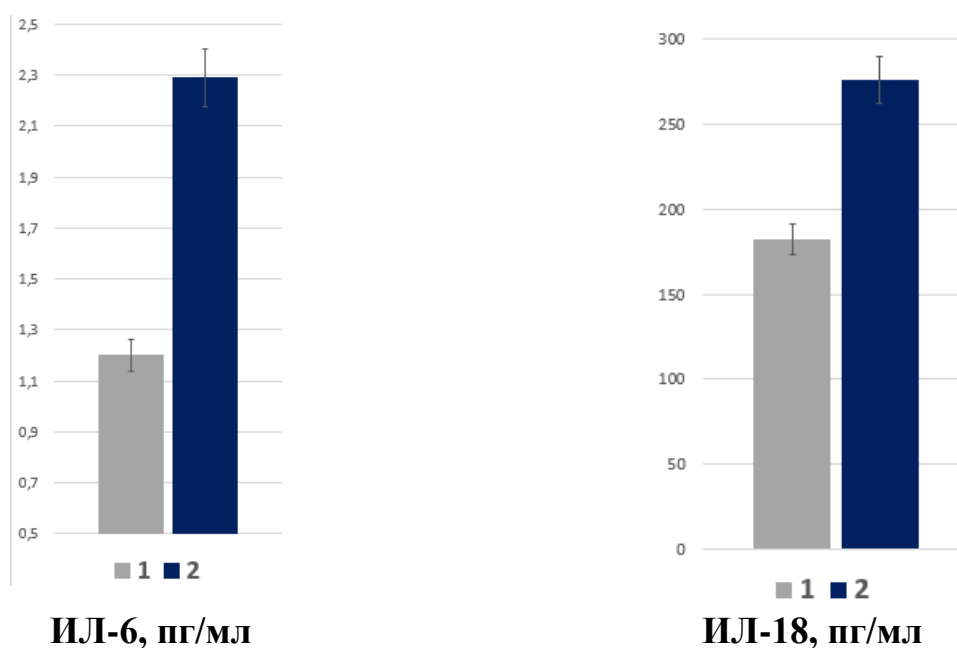


Рисунок 12 – Концентрации ИЛ-6 и ИЛ-18 у участников исследования, сгруппированных по ИМТ: 1 – нормальная МТ (n=50) и 2 – избыточная МТ/ожирение (n=36)

Анализ данных продемонстрировал статистически значимую прямую корреляцию между концентрациями ИЛ-6 и ИЛ-18 и соответствующими значениями z ИМТ и %СЖ, что предполагает положительную связь между этими воспалительными маркерами и антропометрическими показателями, все $p < 0,05$, Таблица 9 [11].

Таблица 9 - Корреляции между уровнями циркулирующих ИЛ-6 и ИЛ-18 и антропометрическими параметрами, параметрами состава тела (общая группа, $n=86$). Результаты представлены в виде коэффициентов корреляции (R) и уровней статистической значимости (p).

Параметры	ИЛ-6		ИЛ-18	
	R	Значение p	R	Значение p
Все участники исследования, $n=86$				
z ИМТ	0,33	0,001*	0,37	0,002*
СЖ%, %	0,40	0,016*	0,37	0,047*
ОЖ/Рост	0,35	0,025*	0,33	0,056

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

Таким образом, уровни циркулирующих как ИЛ-6, так и ИЛ-18 возрастали по мере увеличения МТ пациентов, что дает представление о взаимосвязях между этими переменными.

3.3.2. Содержание моноцитов и эозинофилов в периферической крови у пациентов с бронхиальной астмой с различным индексом массы тела

Сравнительный анализ лейкоцитарной формулы был выполнен у 318 пациентов, размер выборки считался достаточным для интерпретации результатов. В частности, более высокие показатели эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и моноцитов периферической крови были характерны для группы с избыточной МТ и ожирением, различия были статистически значимы, все $p < 0,05$ (Таблица 10).

Напротив, абсолютное количество эозинофилов было статистически значимо выше в группе пациентов с нормальной МТ по сравнению с группой пациентов с избыточной МТ/ожирением ($p=0,038$).

Не было выявлено статистически значимых различий в уровнях общего IgE между группами ($p=0,269$).

Таблица 10 – Показатели периферической крови участников исследования

Параметры	Все участники (n=318)	Нормальная МТ (n=186)	Избыточная МТ, ожирение (n=132)	Значение p
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,05±0,43	4,99±0,43	5,15±0,43	0,010*
Гемоглобин, г/л	142,69±12,32	141,50±12,31	143,50±12,18	0,040*
Лейкоциты, $10^9/л$	6,81 [5,87; 8,07]	6,59 [5,54; 7,74]	7,09 [6,14; 8,40]	0,004*
Моноциты, $10^9/л$	0,54 [0,43; 0,68]	0,52 [0,41; 0,65]	0,58 [0,44; 0,71]	0,040*
Эозинофилы, $10^9/л$	0,22 [0,13; 0,38]	0,29 [0,14; 0,53]	0,19 [0,12; 0,39]	0,038*
Ig E, МЕ/л	127,1 [54,4; 277,6]	146,5 [66,8; 277,1]	110,0 [52,6; 304,5]	0,269
Примечание: *В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).				

Анализ корреляционных взаимосвязей между z ИМТ и параметрами белой крови продемонстрировал статистически значимое повышение уровня лейкоцитов и моноцитов и снижение уровня эозинофилов в периферической крови по мере повышения МТ пациентов, Рисунок 13. Выявлены статистически значимые слабые положительные корреляционные взаимосвязи между абсолютным количеством лейкоцитов, моноцитов периферической крови и z ИМТ: $R= 0,21$, $p<0,001$ и $R= 0,23$, $p<0,001$, соответственно.

Выявлена статистически значимая слабая отрицательная корреляционная взаимосвязь между абсолютным количеством эозинофилов периферической крови и z ИМТ, которая составила $R= -0,15$, $p=0,029$.

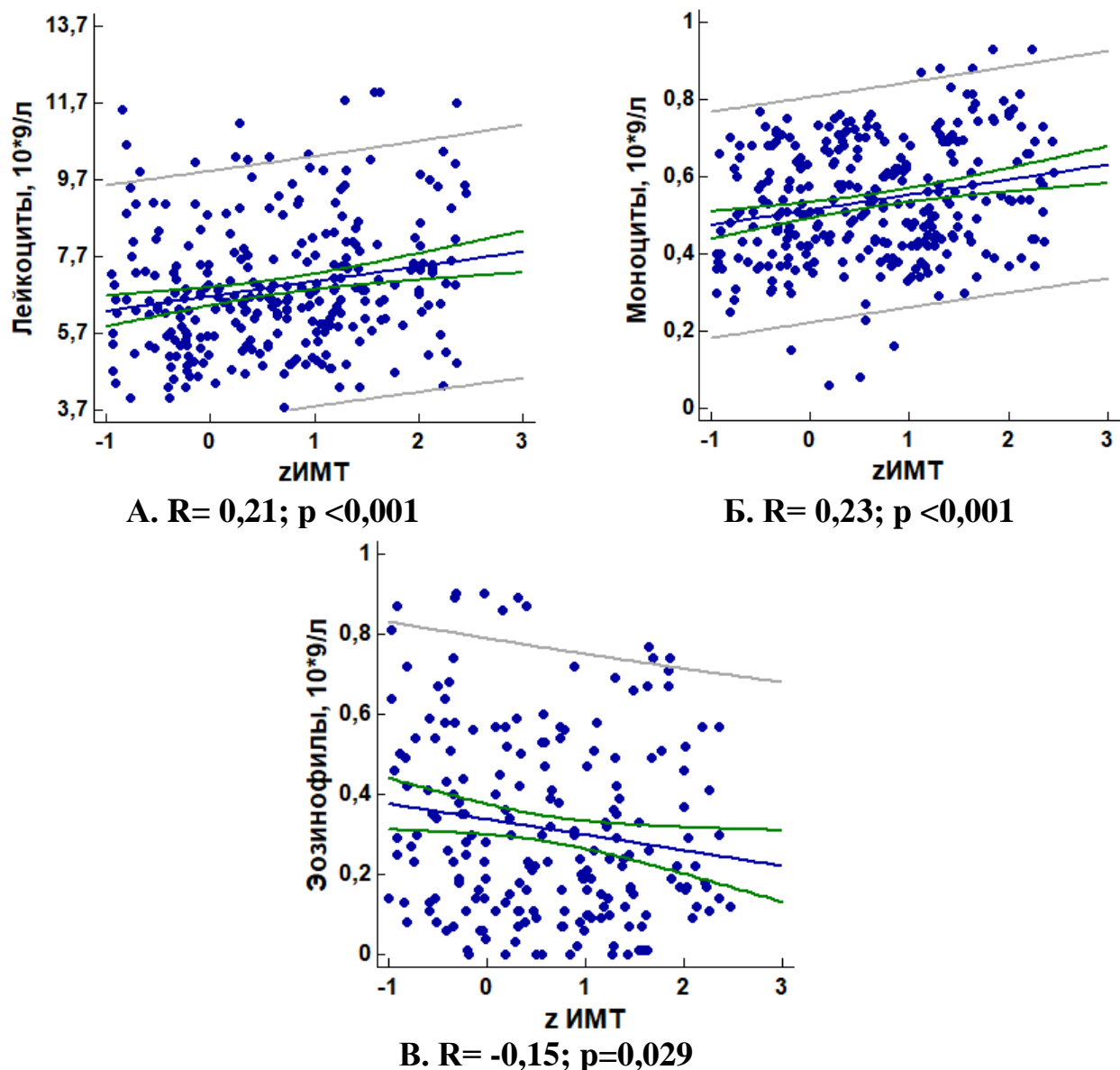


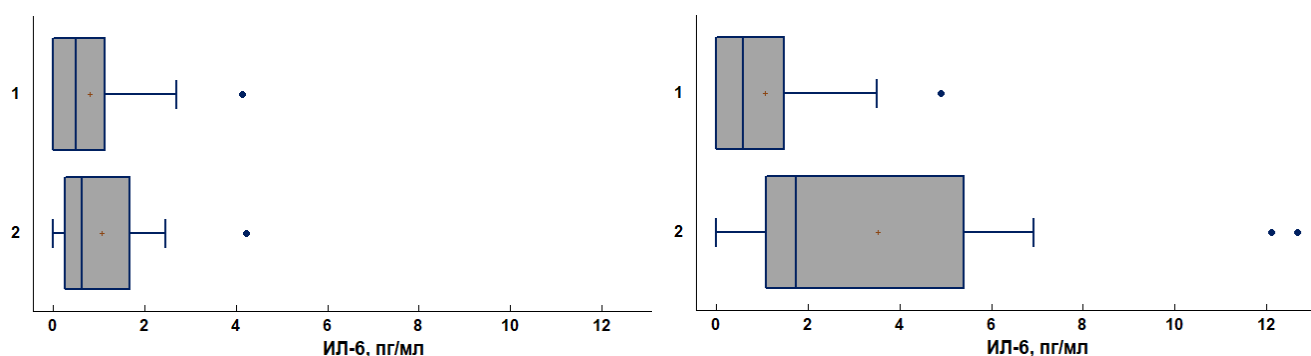
Рисунок 13 – Корреляции между z ИМТ и параметрами крови (лейкоциты – А, моноциты – Б, эозинофилы – В. Результаты представлены в виде коэффициентов корреляции (R) и уровней статистической значимости (p).

Наблюдаемое увеличение количества лейкоцитов и моноцитов в периферической крови с ростом массы тела (МТ) свидетельствует о сопутствующем росте системного слабовыраженного воспаления, связанного с избытком жировой ткани. Более того, статистически значимые отрицательные корреляции между ИМТ и количеством эозинофилов, хотя и слабые, указывают на то, что ожирение может модифицировать воспалительную реакцию, зависящую от Т2, потенциально посредством механизмов, включающих измененные функции иммунных клеток.

3.4. Характер взаимосвязей между спирометрическими показателями, биомаркерами воспаления и антропометрическими параметрами у детей с бронхиальной астмой в сочетании с избыточной массой тела и ожирением

3.4.1. Взаимосвязь содержания интерлейкина-6, интерлейкина-18 в периферической крови со спирометрическими показателями пациентов с бронхиальной астмой с различным индексом массы тела

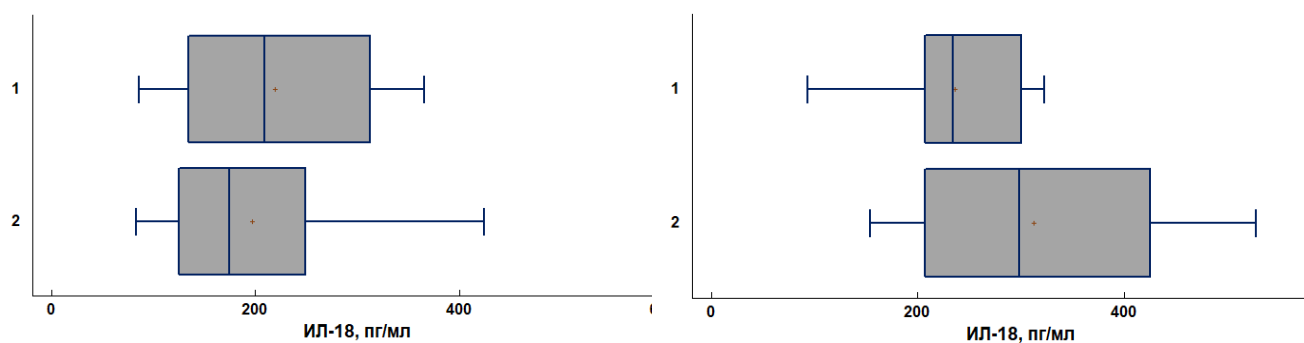
В группе с избыточной МТ и ожирением уровни ИЛ-6 и ИЛ-18 были статистически значимо выше у пациентов с наличием обструктивных нарушений (z ОФВ₁/ФЖЕЛ < -1,645), чем у пациентов с их отсутствием: 1,74 [1,10; 5,41] пг/мл против 0,59 [0,50; 1,48] пг/мл, $p=0,026$ и $312,71 \pm 133,17$ пг/мл против $236,53 \pm 67,19$ пг/мл, $p=0,046$, соответственно, Рисунки 14, 15. 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 14 – 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 15 – 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.

3.4.2. Влияние избыточной массы тела и ожирения на взаимосвязь спирометрических параметров с уровнем моноцитов в периферической крови у детей с бронхиальной астмой

Отрицательные корреляции между ОФВ1/ФЖЕЛ и абсолютным количеством моноцитов периферической крови были статистически значимыми в нескольких группах пациентов.

Умеренная корреляция была отмечена для z ОФВ1/ФЖЕЛ в группе пациентов с избыточной МТ/ожирением ($R = -0,32$, $p < 0,001$; Рисунок 16). Более слабые корреляции наблюдались в общей группе пациентов ($R = -0,24$, $p < 0,001$) и в группе пациентов с нормальной МТ ($R = -0,17$, $p = 0,022$).

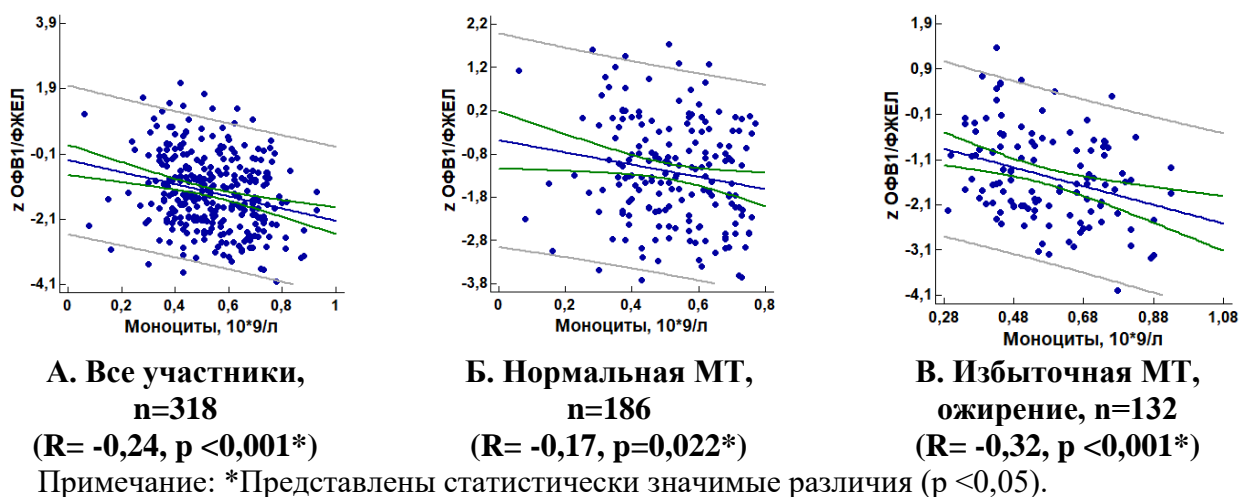


Рисунок 16 – Взаимосвязь z ОФВ₁/ФЖЕЛ и абсолютного количества моноцитов у пациентов с БА и различным ИМТ. Результаты представлены в виде коэффициентов корреляции (R) и уровней статистической значимости (p).

Отрицательная корреляция между количеством моноцитов и z -показателями ОФВ₁/ФЖЕЛ в группе МТ с избыточной МТ/ожирением предполагает, что воспаление, отраженное в повышенном количестве моноцитов, может быть связано с нарушением функции легких и потенциально способствовать респираторным осложнениям в этой группе пациентов. В РПП и СПП отрицательные корреляции составили: $R = -0,26, p = 0,041$ и $R = -0,45, p = 0,005$ соответственно (Рисунок 17). В ДВ данная взаимосвязь также прослеживается, но имеет характер тенденции, $R = -0,35, p = 0,072$.

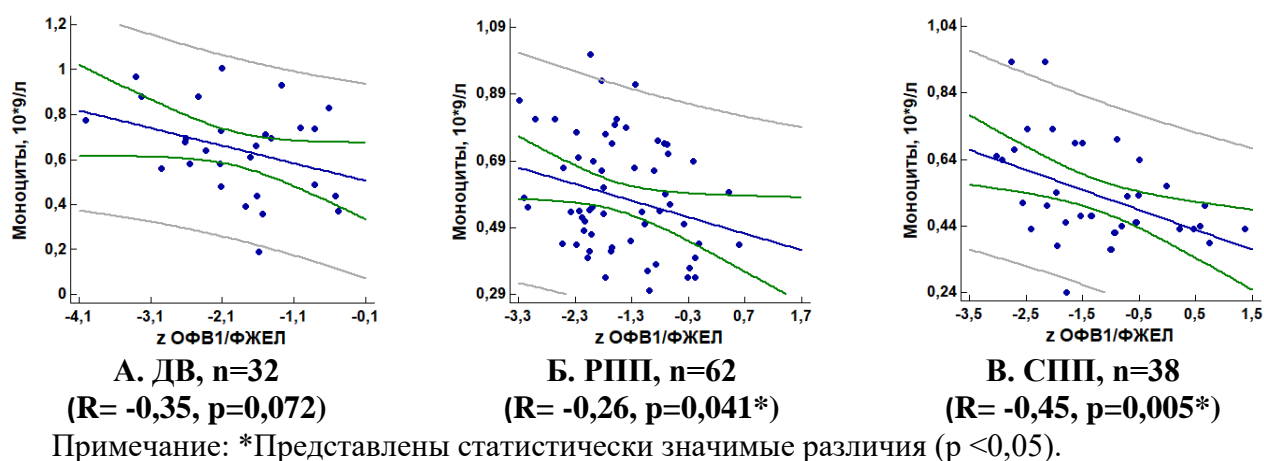
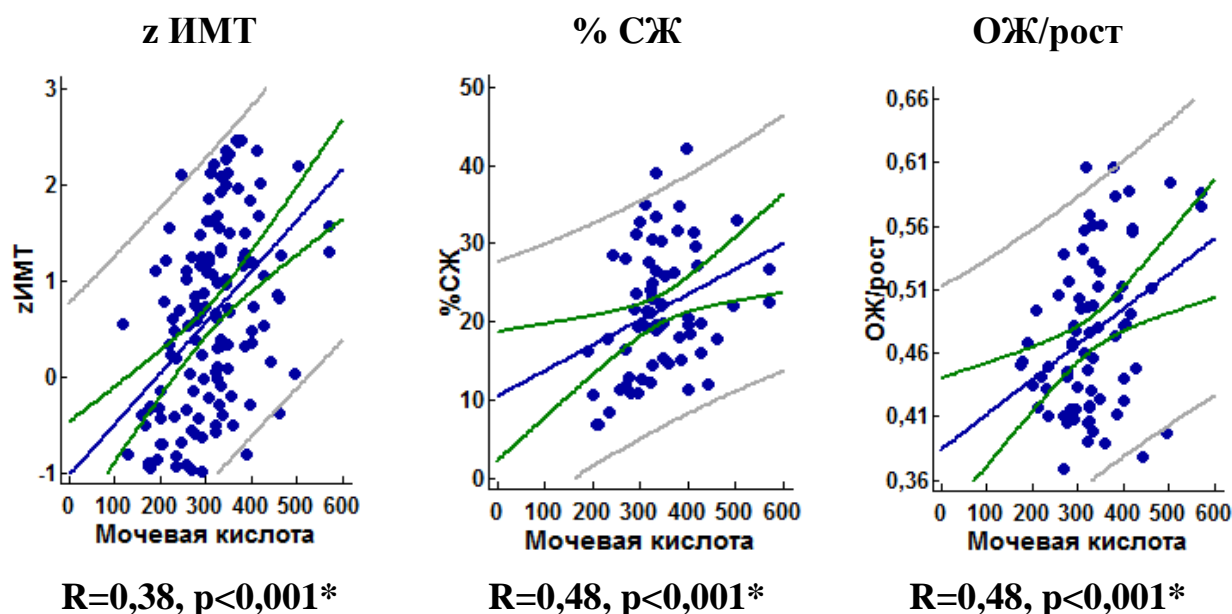


Рисунок 17 – Взаимосвязь z ОФВ₁/ФЖЕЛ и абсолютного количества моноцитов у пациентов с БА в сочетании с избыточной массой тела и ожирением в разные возрастные периоды. Результаты представлены в виде коэффициентов корреляции (R) и уровней статистической значимости (p)

3.4.3. Иммунометаболические нарушения у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с избыточной массой тела и ожирением

Взаимосвязь мочевой кислоты с антропометрическими показателями и процентного содержания жира в организме у детей с бронхиальной астмой

Среди обследованных пациентов уровень МК имел статистически значимую прямую корреляционную взаимосвязь с такими антропометрическими показателями, как z ИМТ и соотношение «окружность живота/рост», ($R=0,38$, $p < 0,001$ и $R=0,48$, $p < 0,001$), Рисунок 18. Также выявлена статистически значимая прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем МК и процентным содержанием жира в организме ($R=0,48$, $p < 0,001$).



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

Рисунок 18 – Взаимосвязь содержания МК и антропометрических показателей и состава тела пациентов

Результаты демонстрируют, что скорректированное по креатинину содержание МК (соотношение МК/креатинин) значительно и положительно

связано с несколькими показателями состава тела и распределения жира. Более высокие соотношения МК/креатинин напрямую коррелируют с более высоким ИМТ z ($R=0,36$), увеличенным соотношением окружности живота к росту ($R=0,33$) и большим процентом жира в организме ($R=0,48$). Все корреляции были значимыми, $p < 0,001$ (Таблица 11).

Таблица 11 – Корреляционные взаимосвязи соотношения МК/креатинин с антропометрическими показателями и составом тела пациентов. Данные представлены в виде R ; p , где R – коэффициент корреляции, p – уровень статистической значимости

МК/креатинин	z ИМТ	% СЖ	ОЖ/рост
	$R=0,36, p<0,001^*$	$R=0,33, p<0,001^*$	$R=0,48, p<0,001^*$
Примечание: *В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).			

Таким образом, МК можно рассматривать как ценный метаболический параметр при оценке влияния МТ на гомеостаз. Это может быть важным с позиций изучения иммунометаболизма и взаимосвязи метаболических изменений с параметрами внешнего дыхания.

Взаимосвязь мочевой кислоты со спирометрическими показателями и биомаркерами воспаления у детей с бронхиальной астмой в сочетании с избыточной массой тела и ожирением

В группе пациентов с избыточной МТ и ожирением были выявлены статистически значимые отрицательные корреляционные взаимосвязи между МК и ОФВ₁/ФЖЕЛ, %ДВ, z ОФВ₁/ФЖЕЛ: $R= -0,30, p=0,032$ и $R= -0,32, p=0,016$ соответственно.

Взаимосвязи между МК и ОФВ₁/ФЖЕЛ, %ДВ, z ОФВ₁/ФЖЕЛ в общей группе и группе пациентов с нормальной МТ не были установлены, все $p > 0,05$.

Выявлены статистически значимые положительные корреляционные взаимосвязи между МК и ИЛ-6, уровнем моноцитов периферической крови: $R= 0,33, p=0,018$ и $R= 0,28, p=0,001$ соответственно.

Таким образом, МК можно рассматривать как один из маркеров иммунометаболических нарушений при сочетанном течении БА и избыточной МТ/ожирения.

3.5. Влияние изменения массы тела на параметры внешнего дыхания и иммунологические показатели у пациентов с бронхиальной астмой в процессе лонгитудинального наблюдения

Всего в лонгитудинальное наблюдение было включено 48 пациентов. В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями «Ожирение у детей» в качестве коррекционных мероприятий пациентам с избыточной МТ (n=38) и ожирением (n=10) были предложены рекомендации по питанию и двигательной активности, Приложение А [7]. 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) [1, 3, 21, 24].

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 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, $p_{\text{парн}} = 0,029$,
- снижение содержания циркулирующих моноцитов в периферической крови, $p_{\text{парн}} = 0,006$,
- снижение уровня ИЛ-6, $p_{\text{парн}} = 0,016$,
- снижение уровня ИЛ-18, $p_{\text{парн}} = 0,017$ (Таблица 12).

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

Таблица 12 – 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	zОФВ ₁ /ФЖЕЛ	Моноциты, 10 ⁹ /л	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-18, пг/мл
Исходные	1,62±0,48	22,7±0,7	-1,72±0,77	0,66±0,18	3,04±2,31	305,0±166,5
Через 12 месяцев	1,01±0,55	20,1±0,68	-1,21±1,07	0,48±0,14	1,13±0,58	220,0±110,5
p парн	<0,001*	0,002*	0,029*	0,006*	0,016*	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, $p_{\text{парн}} = 0,009$, Таблица 13. 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 13 – 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	zОФВ 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 парн	<0,001*	0,040*	0,009*	0,957	0,275	0,133

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

Механизмы влияния избыточной массы тела, ожирения на модификацию бронхиальной астмы у детей и подростков

В этом исследовании были выявлены ключевые функциональные и иммунологические параметры, характеризующие БА у детей с сопутствующей избыточной МТ и ожирением, что дало ценную информацию об этом многогранном состоянии.

С учетом полученных результатов патогенетическое влияние избыточной МТ и ожирения было представлено в виде следующей схемы (Рисунок 19).

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, повышением содержания маркеров низконтенсивного системного воспаления, генерируемого избыточной жировой тканью, включая ИЛ-6, ИЛ-18 и моноциты.

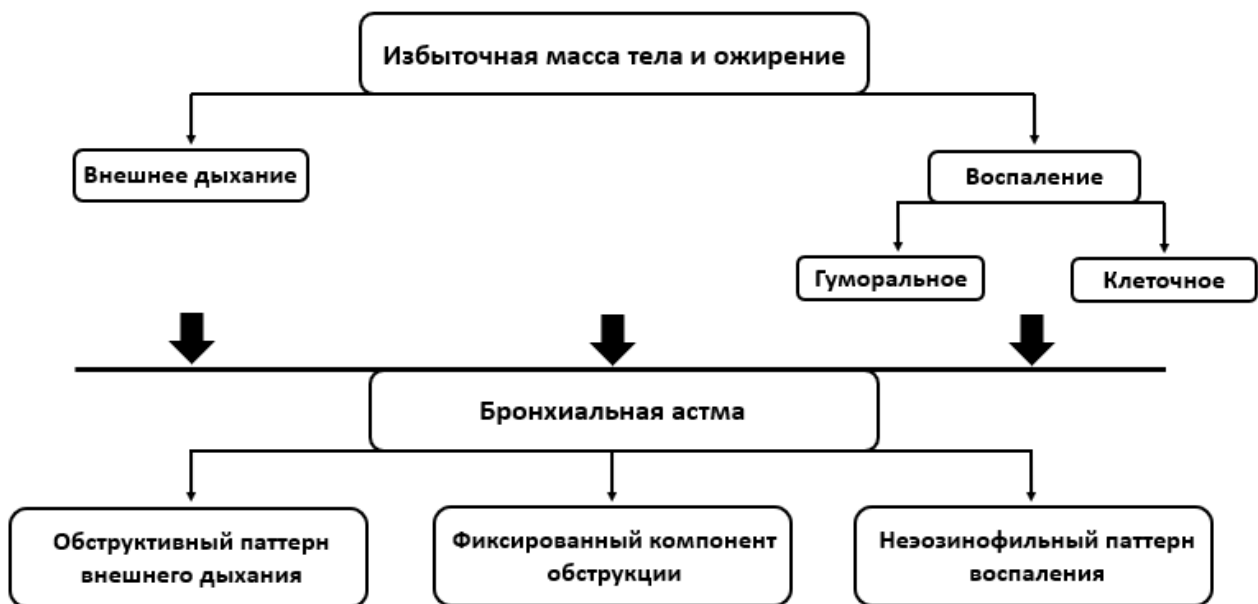


Рисунок 19 – Механизмы влияния избыточной МТ, ожирения на модификацию БА у детей и подростков

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БА – распространенное хроническое заболевание респираторной системы у детей и подростков. Избыточная МТ и ожирение включены в перечень сопутствующих заболеваний, которые приводят к негативной модификации течения БА, заключающейся в снижении уровня контроля заболевания, снижении эффективности базисной противовоспалительной терапии [29], в снижении качества жизни [21]. В связи с этим в настоящее время многие исследователи считают обоснованным выделение специфического фенотипа и эндотипа БА, ассоциированного с избыточной МТ и ожирением [29].

Классический фенотип у взрослых пациентов с БА, ассоциированный с ожирением, характеризуется

- выраженными респираторными симптомами, не связанными с эозинофильным воспалением,
- поздним дебютом,
- преобладанием у лиц женского пола [19].

Современная литература выявляет значительный пробел в знаниях относительно фенотипических характеристик БА у детей и подростков с сопутствующими избыточной МТ и ожирением [21, 29, 138, 161, 175].

Кроме того, связь между БА и избыточной МТ и ожирением является сложной, многофакторной, и во многом неопределенной, что затрудняет формирование оптимальных терапевтических программ для ведения данных пациентов. В перечне механизмов формирования данного фенотипа БА, рассматривают:

- изменения легочной вентиляции в условиях избыточной МТ и ожирения,
- неэозинофильный вариант воспаления вследствие хронического низкоинтенсивного системного воспаления, генерируемого избыточной жировой тканью,
- снижение физической активности,

- метаболические нарушения,
- гормональные влияния.

С целью уточнения патогенетических механизмов, лежащих в основе БА, ассоциированной с избыточной МТ и ожирением у детей и подростков, и оптимизации тактики их ведения, в настоящем исследовании было оценено влияние избыточной МТ и ожирения на функциональные и иммунологические характеристики у этих пациентов.

В нашем исследовании средние значения ФЖЕЛ, %ДВ и z ФЖЕЛ, отражающие отклонение форсированной жизненной емкости легких от средних популяционных значений, были положительными во всех исследуемых группах. При этом средние значения ФЖЕЛ, %ДВ и z ФЖЕЛ у пациентов с избыточной МТ и ожирением были статистически значимо выше, чем у пациентов с нормальной МТ: $114,81 \pm 12,46$ против $111,33 \pm 12,18$, $p=0,004$ и $1,39 \pm 0,95$ против $0,88 \pm 1,03$, $p < 0,001$ соответственно. Полученные нами данные согласуются с результатами S. Köchli и соавт., M. V. Bekkers и соавт., сообщившими, что более высокий ИМТ связан с увеличением ФЖЕЛ [69, 148]. Это свидетельствует о низкой вероятности формирования рестриктивных изменений внешнего дыхания у детей и подростков с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением. Напротив, выявленные закономерности к повышению объема легких в сочетании со снижением z ОФВ₁/ФЖЕЛ по мере увеличения МТ могут свидетельствовать о формировании у этих пациентов обструктивного паттерна внешнего дыхания.

Исследования демонстрируют, что ФЖЕЛ имеет тенденцию к снижению по мере увеличения МТ у взрослых пациентов с БА, эта обратная зависимость также была задокументирована и в единичных исследованиях у детей с БА [65, 71, 199]. Так, в исследовании А.К. Satarathy с соавторами было получено, что ФЖЕЛ, %ДВ у детей снижается по мере увеличения ИМТ, т.е. наблюдается формирование рестриктивного паттерна внешнего дыхания под влиянием ожирения [65]. Сергеева В.А., Ячейкина Н.А. и соавт., Krol KA и соавт. сообщают о возникновении рестриктивных нарушений внешнего дыхания у детей с БА [34, 49, 141]. Возможно,

данные противоречия с результатами, полученными нами, обусловлены тем, что в нашем исследовании отсутствовали дети с z ИМТ более $+2,5z$, у которых риск формирования рестриктивных нарушений выше. Для более точной оценки влияния избыточной МТ и ожирения на легочную функцию могут быть выполнены продольные исследования и расширение выборки пациентов с включением z ИМТ более, чем $+2,5z$.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что в общей группе пациентов с БА детского и подросткового возраста по мере увеличения z ИМТ отмечается снижение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, $\%ДВ$ и z -значений соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, являющегося в настоящее время ведущим спирометрическим параметром при оценке бронхиальной проходимости [4, 5, 40, 185]. Наши результаты совпадают с данными, полученными Xu X. W. и соавт., Khrisanapant W. и соавт., Nan Y. Y. и соавт., которые также наблюдают снижение соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ по мере увеличения ИМТ среди детей и подростков с БА [103, 121, 178].

Расхождения в литературе могут быть вызваны различиями в методах измерения спирометрии, различиями в возрастных группах пациентов и степенью ожирения. В нашем исследовании мы сосредоточились на пациентах с избыточным весом и ожирением, ИМТ которых не превышал $+2,5 z$ -оценки.

В настоящем исследовании при изучении влияния абдоминального типа ожирения на параметры внешнего дыхания подтверждено, что у детей с БА более высокий индекс $ОЖ/рост$ и абдоминальное ожирение коррелируют с обструктивным типом нарушения вентиляции, о чем свидетельствует более низкий z $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ и повышенный z $ФЖЕЛ$ ($p < 0,05$). Эти результаты совпадают с результатами Vyberg K. с соавт. [197]. Напротив, Feng K. с соавт. сообщают, что увеличенный объем легких и абдоминальное ожирение снижают $ФЖЕЛ$ и повышают $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ у детей [184], что отражает закономерности, наблюдаемые у взрослых с астмой и ожирением [196, 214]. Возможно, данное противоречие обусловлено степенью выраженности абдоминального типа ожирения.

При изучении взаимосвязи параметров внешнего дыхания и содержания жира в организме у детей с БА выявлены положительные статистически значимые корреляционные взаимосвязи между процентным содержанием жира в организме (СЖ%) и ФЖЕЛ, %ДВ, z ФЖЕЛ ($R=0,41$ и $R=0,39$ соответственно, все $p<0,05$), что свидетельствует об увеличении ФЖЕЛ по мере увеличения жирового компонента. Эти данные согласуются с результатами исследований Peralta G. P. и соавт. [81]. Нами также получены отрицательные статистически значимые корреляционные взаимосвязи между СЖ% и ОФВ₁/ФЖЕЛ, %, %ДВ, z ОФВ₁/ФЖЕЛ ($R=-0,25$ и $R=-0,28$ соответственно, все $p<0,05$), что подтверждает гипотезу о том, что состав тела (увеличение жировой массы) у детей и подростков связаны с формированием обструктивного паттерна нарушений внешнего дыхания. Наши данные согласуются с результатами исследований с Ferreira M.S. и соавт., Peralta G. P. и соавт. [60, 81].

Таким образом, помимо ИМТ, такие важные индикаторы ожирения, как антропометрические маркеры абдоминального типа ожирения и показатели состава тела позволяют детализировать потенциальный патогенез негативного влияния ожирения на функциональные характеристики внешнего дыхания у детей и подростков с БА и избыточной МТ и ожирением. %СЖ, ОЖ/рост тесно связаны с изменениями внешнего дыхания, проявляющиеся в формировании обструктивного паттерна внешнего дыхания при увеличении ФЖЕЛ у детей и подростков с БА.

Наше исследование показало, что для детей и подростков с БА в сочетании с избыточной МТ и простым ожирением характерным является сочетание обструктивного паттерна внешнего дыхания с одновременным увеличением объема легких. Подобные изменения внешнего дыхания можно интерпретировать как признаки риска дисанатиса — состояния, определяемого непропорциональной зависимостью между объемом легких и диаметром ДП, при этом объем легких относительно превышает диаметр ДП [15, 16, 151].

Наши результаты показывают, что дисанатис значительно чаще встречается у детей с избыточным весом и ожирением, чем у детей с нормальной массой тела,

встречаясь у 58,5% (100/170) против 32,3% (86/276) соответственно ($p < 0,001$). Эти результаты согласуются с предыдущими исследованиями Forno E., Lang J.E. и Jones M.H. [65, 106, 161], которые задокументировали увеличение частоты дисанапсиса с ростом ИМТ.

Кроме того, мы оценили влияние возраста и антропометрических факторов на дисанапсис у детей и подростков, страдающих астмой. В группе ДВ дисанапсис был обнаружен у 53,0% (35/66) детей с нормальной массой тела и был значительно чаще, 70,7% (29/41), у лиц с астмой в сочетании с избыточным весом или ожирением ($p = 0,035$; Рисунок 10). В группе РПП с нормальной массой тела дисанапсис выявлен в 31,7% (38/120) случаев, у детей с избыточной МТ и ожирением встречаемость дисанапсиса была статистически значимо выше, составив 54,5% (48/88) случаев, $p < 0,001$. В группе СПП с нормальной МТ дисанапсис был выявлен в 16,7% (15/90) случаев, у детей с избыточной МТ и ожирением встречаемость дисанапсиса была статистически значимо выше, составив 56,1% (23/41) случаев, $p < 0,001$.

Устойчивая высокая встречаемость дисанапсиса в подростковом возрасте среди детей с избыточной МТ и ожирением может быть результатом продолжающегося воздействия жировой ткани на рост легочной паренхимы без соответствующего расширения просвета дыхательных путей. Исследований, посвященных влиянию возраста на встречаемость дисанапсиса у детей с различной МТ, нами не найдено.

В нашем исследовании продемонстрировано, что обратимость бронхиальной обструкции в тестах с бронхолитиками у пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением ниже, чем у пациентов с нормальной МТ, составив, соответственно 5,57 [1,07; 9,68]% против 10,48 [4,97; 17,25]%, $p = 0,002$. Наши результаты согласуются с Tansitira K.G. и соавторов, Gonzalez-Uribe V. и соавторов [62, 105], наблюдавшими снижением ответа в тестах с бронхолитиком по мере увеличения МТ.

В исследовании Elliot J.G. и соавт. продемонстрировано накопление жировой ткани в стенках дыхательных путей пациентов с БА и ожирением [115]. В

настоящее время данное явление рассматривается как важный потенциальный механизм изменений внешнего дыхания, наблюдаемых при БА, связанной с ожирением. Снижение ответа на бронхолитики может свидетельствовать о формировании фиксированного компонента обструкции у детей с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением.

Таким образом, в нашем исследовании у пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением не было выявлено рестриктивных нарушений внешнего дыхания, но были получены убедительные данные о наличии у них обструктивного паттерна внешнего дыхания и снижения ответа на бронхолитики в бронходилатационных тестах.

Влияние избыточной массы тела и ожирения на маркеры низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с избыточной массой тела и ожирением

Согласно литературным данным, ожирение сопровождается формированием низкоинтенсивного системного воспаления, которое оказывает влияние на формирование соматической патологии, включая БА, и модифицирует ее течение. Важными гуморальными маркерами данного воспаления являются провоспалительные цитокины ИЛ-6 и ИЛ-18 [131, 163].

В нашем исследовании сывороточные концентрации ИЛ-6 и ИЛ-18 были впервые оценены у детей и подростков с БА, сочетающейся с избыточной МТ и ожирением. Результаты выявили статистически значимо более высокие уровни этих цитокинов у затронутых пациентов, по сравнению с пациентами с БА, имеющими нормальную МТ, является, вероятно, отражением системного низкоинтенсивного воспаления, генерируемого избыточной жировой тканью, составив 1,18 [0,10; 3,27] нг/мл против 0,54 [0,10; 1,35] нг/мл, $p=0,039$ и 242,0 [207,0; 320,5] нг/мл против 204,0 [134,0; 283,0] нг/мл, $p=0,007$ соответственно. Это подтверждается наличием статистически значимых прямых корреляционных взаимосвязей уровней сывороточных ИЛ-6 и ИЛ-18 с z ИМТ, составивших в нашем

исследовании $R=0,33$, $p=0,001$ и $R=0,37$, $p=0,002$ соответственно. Повышенные уровни ИЛ-6 у детей с БА и ожирением отмечены в работе Maffeis L. и соавт. [91], что согласуется с нашими данными. Исследований, посвященных изучению ИЛ-18 у детей с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением нами в литературе не найдено.

В нашем исследовании уровни ИЛ-6 и ИЛ-18 зависели от наличия или отсутствия обструктивных нарушений, которые были диагностированы с помощью метода спирометрии, а именно при значениях z $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ менее $-1,645$. В группе пациентов с избыточной МТ и ожирением сывороточные уровни ИЛ-6 и ИЛ-18 были статистически значимо выше у пациентов с наличием обструктивных нарушений, 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 $312,71 \pm 133,17$ пг/мл против $236,53 \pm 67,19$ пг/мл, $p=0,046$, соответственно. У участников исследования с нормальной МТ при наличии и при отсутствии обструктивных нарушений уровни сывороточных ИЛ-6 и ИЛ-18 были сопоставимы ($p=0,250$ и $p=0,898$, соответственно). Полученные данные по ИЛ-6 согласуются с исследованием M.C. Peters и соавт., в котором было показано, что повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови у детей при БА связан со снижением функции легких [177]. По литературным данным роль ИЛ-18 и связь с функцией легких при БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением не определена. Несколько исследований предполагают, что у взрослых пациентов ИЛ-18 может лежать в основе более низкого $ОФВ_1$ [186, 187].

Таким образом, бронхиальная обструкция у пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ или ожирением сопровождается повышенным уровнем ИЛ-6 и ИЛ-18, которое не наблюдается у пациентов с нормальной массой тела. Данная характеристика указывает на то, что эти интерлейкины могут играть роль в развитии бронхиальной обструкции у пациентов с избыточной МТ и ожирением.

Принимая во внимание предыдущие данные о том, как повышенная масса тела влияет на уровень лейкоцитов и моноцитов, мы оценили и сравнили эти параметры у пациентов с избыточной МТ или ожирением и у пациентов с нормальной МТ.

Наши результаты продемонстрировали статистически значимое повышение общего количества лейкоцитов и моноцитов среди пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ/ожирением по сравнению с пациентами с БА и нормальной МТ, составив соответственно $7,09 [6,14; 8,40] \cdot 10^9/\text{л}$ против $6,59 [5,54; 7,74] \cdot 10^9/\text{л}$, $p=0,004$, и $0,58 [0,44; 0,71] \cdot 10^9/\text{л}$ против $0,52 [0,41; 0,65] \cdot 10^9/\text{л}$, $p=0,040$. Нами также продемонстрировано, что z ИМТ у детей и подростков с БА имеет статистически значимую прямую взаимосвязь с уровнем лейкоцитов ($R= 0,21$, $p<0,001$) и моноцитов ($R=0,23$, $p<0,001$), но обратную с уровнем эозинофилов ($R= -0,15$, $p=0,029$) в периферической крови. Исследований о содержании лейкоцитов и моноцитов в периферической крови у пациентов с различным ИМТ у детей и подростков с БА нами в литературе не найдено.

Однако есть исследования, выполненные у взрослых пациентов. Так, Yoshimura A. и соавт. показали, что общее количество лейкоцитов и моноцитов значительно выше у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами с нормальной МТ [64]. По данным Jeong H.R. и соавт. более высокий ИМТ связан с повышенным уровнем лейкоцитов в периферической крови [179]. По мнению Jamshidi L. и соавт. лейкоцитоз периферической крови является отличительной чертой воспаления при ожирении и вызван хроническим системным низкоинтенсивным воспалительным процессом [139]. По-видимому, увеличение количества лейкоцитов и моноцитов в периферической крови у пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ, ожирением является универсальным признаком хронического системного низкоинтенсивного воспаления, генерируемого избыточной жировой тканью.

Опосредованное T2-клетками эозинофильное воспаление дыхательных путей в настоящее время рассматривается как основной механизм формирования БА у детей и подростков с нормальной МТ [80], а общий уровень IgE в сыворотке крови и абсолютное количество эозинофилов в периферической крови – как системные биомаркеры этого варианта воспаления. Считается, что под влиянием избыточной МТ, ожирения T2-зависимое воспаление может быть модифицировано, что может сопровождаться снижением содержания этих биомаркеров [170].

В нашем исследовании медианные общие уровни IgE были незначительно выше у детей с нормальной МТ по сравнению с детьми с избыточной МТ или ожирением. В частности, медианные значения IgE были 146,5 [66,8; 277,12] МЕ/л против 110,0 [52,6; 304,5] МЕ/л в группе с нормальной массой тела по сравнению с группой с избыточной МТ/ожирением, соответственно, но различия не были статистически значимыми, $p=0,269$. В то же время абсолютное количество эозинофилов в периферической крови было статистически значимо выше у пациентов с нормальной МТ по сравнению с пациентами с избыточной МТ, ожирением, составив 0,29 [0,14; 0,53]*10⁹/л против 0,19 [0,12; 0,39]*10⁹/л, $p=0,038$. Результаты нашего исследования согласуются с результатами, полученными другими авторами, которые показали, что ожирение может сопровождаться неэозинофильным типом воспаления у пациентов с БА. Согласно результатам мета-анализа, проведенного Nyambuia Т.М. и соавторами, системные иммунные реакции у пациентов с БА и ожирением в меньшей степени связаны с атопией [170]. Системное воспаление у этих пациентов отличается от классического атопического воспаления у астматиков с нормальным весом [170].

Таким образом, наши данные согласуются с предположением, что процессы эозинофильного воспаления, связанные с атопией и Т2-зависимым иммунным ответом у пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ, ожирением, могут быть модифицированы под влиянием системного низкоинтенсивного воспаления, индуцируемого избыточной жировой тканью.

До настоящего времени недостаточно данных о взаимосвязи уровня системных биомаркеров воспаления, ассоциированного с избыточной жировой тканью, со спирометрическими показателями, характеризующими бронхиальную проходимость.

Наше исследование показывает статистически значимую обратную связь между абсолютным числом моноцитов периферической крови и степенью снижения z ОФВ₁/ФЖЕЛ. Эта корреляция более выражена у больных БА с избыточной МТ и ожирением ($R = -0,32$, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами с БА и нормальной МТ ($R = -0,17$, $p = 0,022$).

Иммунометаболические нарушения у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с избыточной массой тела и ожирением

Воспаление, индуцируемое избыточной жировой тканью, по современным данным, ассоциировано с метаболическими изменениями, среди которых заметную роль играет изменение метаболизма мочевой кислоты (МК). МК в настоящее время рассматривается как многогранная молекула, которая, с одной стороны, обладает антиоксидантным потенциалом, но, с другой стороны, рассматривается как провоспалительный фактор, особенно при повышении ее концентрации [128].

В настоящем исследовании впервые изучены и установлены статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи между уровнем МК и такими антропометрическими показателями, как z ИМТ и соотношение «окружность живота/рост», а также процентным содержанием жира в организме ($R=0,38$, $p < 0,001$, $R=0,48$, $p < 0,001$ и $R=0,48$, $p < 0,001$ соответственно). Полученные нами результаты согласуются с мнением большинства авторов, полагающих, что МК повышается по мере увеличения ИМТ [168, 191, 210].

Таким образом, МК можно рассматривать как ценный метаболический параметр при оценке влияния МТ на гомеостаз. Это может быть важным с позиций изучения иммунометаболизма и взаимосвязи метаболических нарушений с изменениями внешнего дыхания и маркерами системного низкоинтенсивного воспаления у пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением.

В группе пациентов с избыточной МТ и ожирением нами были выявлены статистически значимые отрицательные корреляционные взаимосвязи между МК и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, %ДВ, z $ОФВ_1/ФЖЕЛ$: $R= -0,30$, $p=0,032$ и $R= -0,32$, $p=0,016$ соответственно. Полученные нами данные согласуются с исследованиями Luo W. и соавт., Abdalnaby N.K. и соавт.: у взрослых пациентов при повышении мочевой кислоты наблюдается снижение параметров внешнего дыхания [53, 190]. Исследования о взаимосвязи МК и ФВД у детей единичны, согласно данным Abdalnaby N.K. и соавт., наблюдались отрицательные корреляции между ФЖЕЛ,

%, прогнозируемым ОФВ1, % и сывороточным уровнем МК [53], однако пациенты не подразделялись на группы с учетом их нутритивного статуса.

Значимым аспектом при изучении сочетанного течения БА и избыточной МТ/ожирения является связь между МК и системным низкоинтенсивным воспалением. Важным маркером системного низкоинтенсивного воспаления является ИЛ-6. В нашем исследовании продемонстрирована статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь между МК и ИЛ-6, составившая $R= 0,33$, $p=0,018$. Исследований, посвященных взаимосвязи ИЛ-6 и МК при сочетанном течении БА и избыточной МТ/ожирения нами не найдено. Однако есть сведения, демонстрирующие данную взаимосвязь, при других заболеваниях [56, 63]. Показано, что МК запускает воспалительный ответ и в него включается значительное количество провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6) [56, 63].

В исследованиях продемонстрировано, что МК может оказывать влияние на и клеточный компонент воспаления [198]. В нашем исследовании выявлена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь между МК и уровнем моноцитов периферической крови, $R= 0,28$, $p=0,001$ соответственно. Исследований, посвященных взаимосвязи ИЛ-6 и МК при сочетанном течении БА и избыточной МТ/ожирения нами не найдено. Однако Li D. и соавт. сообщили, что хроническое воздействие растворимой МК стимулирует моноциты через специфические транспортеры и может приводить к усилению воспалительного каскада, способствуя системному воспалению [198].

Таким образом, МК можно рассматривать как один из маркеров иммунометаболических нарушений при сочетанном течении БА и избыточной МТ/ожирения.

Влияние изменения массы тела на спирометрические и иммунологические параметры у детей с избыточной массой тела и ожирением в процессе лонгитудинального наблюдения

В настоящем исследовании впервые изучены функциональные и иммунологические характеристики пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением в процессе лонгитудинального наблюдения. Всего в данное наблюдение было включено 48 пациентов, из них 38 детей с избыточной МТ и 10 пациентов с ожирением. В соответствии с Клиническими рекомендациями «Ожирение у детей» в качестве коррекционных мероприятий пациентам были предложены рекомендации по питанию и двигательной активности [20]. Базисная терапия БА на период наблюдения проводилась в соответствии с российскими и международными рекомендациями и включала преимущественно фиксированную комбинацию ИГКС и длительно действующих β 2-агонистов (ДДБА) [1, 3, 35, 38].

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 zИМТ 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 10 перцентилей, n=6. Группа 3 в дальнейшем была исключена из анализа.

Среди пациентов, которые снизили МТ и % жира в организме (%СЖ) во время лонгитудинального наблюдения, наблюдалось статистически значимое улучшение z ОФV₁/ФЖЕЛ с $-1,72 \pm 0,77$ до $-1,21 \pm 1,07$ ($p_{\text{парн}} = 0,029$), что предполагает уменьшение обструктивного паттерна внешнего дыхания. Эти результаты подтверждают работу Jensen M.E. и соавт., Willeboordse M. И соавт., которые

сообщили о схожих улучшениях функции легких наряду со снижением ИМТ у детей с БА и избыточной МТ/ожирением после диетических и физических вмешательств [51, 97].

Кроме того, эта же группа показала статистически значимое снижение маркеров, указывающих на низкоинтенсивное системное воспаление:

- снижение уровня ИЛ-6, $p_{\text{парн}}=0,016$,
- снижение уровня ИЛ-18, $p_{\text{парн}}=0,017$.
- снижение содержания циркулирующих моноцитов в периферической крови, $p_{\text{парн}}=0,006$.

Полученные результаты согласуются Abd El-Kader M.S. и соавт., продемонстрировавшими снижение уровня ИЛ-6 по мере уменьшения ИМТ у детей [52], однако в исследовании Jensen M. E. и соавт. не было выявлено изменений уровня биомаркеров воспаления после потери МТ [97].

В группе пациентов, увеличивших МТ в процессе лонгитудинального наблюдения, отмечалось статистически значимое уменьшение z ОФВ₁/ФЖЕЛ с $-1,21 \pm 1,07$ до $-1,51 \pm 1,18$, $p_{\text{парн}}=0,009$. 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, $p > 0,05$.

Таким образом, у детей и подростков с БА в сочетании с избыточной МТ, ожирением при снижении МТ и процентного содержания жира в организме наблюдается уменьшение обструктивного паттерна внешнего дыхания и снижение активности низкоинтенсивного системного воспаления, а при повышении МТ – усиление обструктивных нарушений без существенной динамики маркеров воспаления.

В настоящем исследовании «Функциональные и иммунологические особенности бронхиальной астмы у детей с избыточной МТ и ожирением» продемонстрировано, сочетание БА с избыточной МТ и ожирением у детей и подростков характеризуется формированием обструктивного паттерна внешнего дыхания, снижением ответа на бронхолитики, повышением частоты встречаемости

дисанаписа. Процессы эозинофильного воспаления, связанные с атопией и Т2-зависимым иммунным ответом у пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением, могут быть модифицированы под влиянием низкоинтенсивного воспаления, индуцируемого жировой тканью. В перечне системных маркеров данного воспаления могут быть рассмотрены циркулирующие моноциты, а также ИЛ-6 и ИЛ-18.

Таким образом, БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением у детей и подростков характеризуется формированием обструктивного паттерна внешнего дыхания и модификацией Т2-зависимого воспаления, обусловленного влиянием низкоинтенсивного системного воспаления, индуцированного избыточной жировой тканью.

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 нормальной 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 $-1,21 \pm 1,07$, $p_{\text{парн}} = 0,029$) и снижении активности низкоинтенсивного системного воспаления, генерируемого

избыточной жировой тканью (снижение уровня ИЛ-6 с $3,04 \pm 2,31$ до $1,13 \pm 0,58$, $p_{\text{парн}}=0,016$, снижение уровня ИЛ-18 с $305,0 \pm 166,5$ до $220,0 \pm 110,5$, $p_{\text{парн}}=0,017$).

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 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 удастся 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 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 – отношение 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белых, Н. А. Фенотип бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением, у детей / Н. А. Белых, И. В. Пизнюр // Профилактическая медицина. – 2024. – Т. 27. – № 1. – С. 106-114.
2. Бронхиальная астма и ожирение - патологический тандем: роль питания / Л. В. Трибунцева, В. Т. Бурлачук, Е. А. Раскина [и др.] // Лечащий врач. – 2021. – № 4. – С. 7-11.
3. Васюкова, О. В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза / О. В. Васюкова // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16. – № 1. – С. 70-73.
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). – С. 21-27.
5. 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.
6. 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.
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.

8. Влияние антропометрических показателей и состава тела на встречаемость дисанасиса 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.

9. Влияние возраста и антропометрических характеристик на встречаемость дисанасиса 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.

10. 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.

11. 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.

12. Влияние состава тела на частоту встречаемости дисанасиса у детей с бронхиальной астмой / Р. Н. Храмова, Е. А. Еркина, 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.

13. Встречаемость дисанасиса 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.

14. 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.

15. 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. – Текст: непосредственный

16. 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.

17. Камаев, А. В. Возрастная эволюция фенотипических маркеров у пациентов с бронхиальной астмой (результаты десятилетнего наблюдения) / А. В. Камаев, Ю. Л. Мизерницкий, Н. Л. Шапорова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68. – № 2. – С. 60-68.

18. Камалов, З. С. Современный взгляд на основные Фенотипы бронхиальной астмы (обзор литературы) / З. С. Камалов, Н. Д. Дустбабаева // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2023. – № 3. – С. 36-39.

19. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Российское респираторное общество; Союз педиатров России; Ассоциация врачей и специалистов медицины труда. – Москва, 2024. – Текст: непосредственный.

20. Клинические рекомендации. Ожирение у детей / Российская ассоциация эндокринологов; Общество бариатрических хирургов. – Москва, 2024. – Текст: непосредственный

21. Коморбидность бронхиальной астмы у детей: причинная, осложненная, неуточненная, обратная / Д. Ю. Овсянников, Т. И. Елисеева, М. Халед [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. № 2. – С. 127-137.
22. Косенкова, Т. В. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи / Т. В. Косенкова, В. П. Новикова // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 62-83.
23. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы / О. Ю. Кытикова, М. В. Антонюк, Т. А. Гвозденко, Т. П. Новгородцева // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15. – № 4. – С. 9-14.
24. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика / Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова, Е. Г. Кондюрина [и др.]. – 6-е изд., перераб. и доп. – М.: МедКом-Про, 2021. – 228 с. – ISBN 978-5-6047563-1-7. – Текст: непосредственный.
25. Ненашева, Н. М. Тяжелая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии / Н. М. Ненашева // Медицинский совет. – 2018. – №15. – С. 44-52.
26. Ненашева, Н. М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры / Н. М. Ненашева // Пульмонология. – 2019. – Т. 29. – № 2. – С. 216-228.
27. Овсянников, Д. Ю. Бронхиальная астма у детей / Д. Ю. Овсянников, Е. Г. Фурман, Т. И. Елисеева. – Москва : Российский университет дружбы народов (РУДН), 2019. – 211 с. – ISBN 978-5-209-09256-8. – Текст: непосредственный.
28. Ожирение и бронхиальная астма: два заболевания с общими аспектами патогенеза / Т. Н. Маркова, Д. С. Фомина, А. А. Костенко, Е. Н. Бобрикова // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23. – № 4. – С. 126-132.
29. Особенности качества жизни пациентов с бронхиальной астмой и ожирением / Я. С. Шкатова, Л. В. Трибунцева, А. В. Будневский, Г. Г. Прозорова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2020. – № 82. – С. 61-63.

30. Пампура, А. Н. Биомаркеры астмы у детей. Новые возможности, реальная практика и перспективы / А. Н. Пампура, А. В. Камаев, А. А. Лебеденко // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13. – № 2. – С. 91-101.
31. Патогенетические аспекты фенотипа бронхиальной астмы с ожирением у подростков / Э. В. Чуркина, А. А. Лебеденко, Ю. А. Порутчикова [и др.] // Российский аллергический журнал. – 2019. – №16(1-2). – С. 1168–1171.
32. Персонализированный подход к лечению пациентов с ожирением и бронхиальной астмой / Л. В. Трибунцева, Г. Г. Прозорова, С. А. Кожевникова [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2022. – № 88. – С. 69-78.
33. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024619555. Определение дисанатпсиса у детей с бронхиальной астмой и различным индексом массы тела / Р.Н. Храмова, Т.И. Елисеева, К.Д. Абрамовская. – Заявка №2024618331. Дата поступления 15 апреля 2024 г. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 24 апреля 2024 г.
34. Сергеева, В. А. Патифизиология дыхания при ожирении / В. А. Сергеева // Пульмонология. – 2021. – Т. 31. – № 6. – С. 808-815.
35. Современные международные и российские рекомендации по мониторингованию и лечению бронхиальной астмы у детей / Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова, Е. Г. Кондюрина [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 3. – С. 51-57.
36. Современные представления о патогенетических механизмах при сочетании бронхиальной астмы и ожирения в детском возрасте / С. Д. Руненко, О. В. Зайцева, А. В. Жуковская [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14. – № 4. – С. 58-66.
37. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов / М. Ю. Каменева, А. В. Черняк, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2023. – Т. 33. – № 3. – С. 307–340.

38. Терапия бронхиальной астмы у детей: возрастные аспекты / Н. А. Геппе, Е. Г. Кондюрина, В. А. Ревякина [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2021. – № 2. – С. 113-122.
39. Уксуменко, А. А. Патогенетические аспекты фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением / А. А. Уксуменко, М. В. Антонюк // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 71. – С. 112-119.
40. Федеральные методические рекомендации. Спирометрия. 2023. Текст: электронный. – URL: https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1 (Дата обращения: 09.02.2024)
41. Фенотип бронхиальной астмы у детей с ожирением / Е.Э. Журавская, А. М. Москалюк, Н. В. Гончар, Ф. П. Романюк. // Children's Medicine of the North-West. – 2022. – Т. 10. – № 3. – С. 30-41.
42. Фенотипы бронхиальной астмы у детей: от диагностики к лечению / С. В. Зайцева, А. К. Застрожина, О. В. Зайцева, С. Ю. Снитко // Практическая пульмонология. – 2018. – № 3. – С. 76-87.
43. Фурман, Е. Г. Современные представления о бронхиальной астме с низким уровнем Т2-воспаления у детей школьного возраста (обзор литературы) / Е. Г. Фурман, Ю. С. Алиева, Е. А. Хузина // Педиатр. – 2024. – Т. 15. – № 2. – С. 53-62.
44. Характеристика предикторов тяжёлого течения различных фенотипов Т2-эндотипа бронхиальной астмы / М. Р. Хакимова, А. Р. Валеева, Н. Ш. Курмаева, О. В. Скороходкина // Российский Аллергологический Журнал. – 2023. – Т. 20. – №3. – С. 263-274.
45. 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.
46. Частота встречаемости дисанапсиса у детей с бронхиальной астмой с различным нутритивным статусом / Р. Н. Храмова, А. М. Базаева, Т. И. Елисеева, Е. В. Туш // VolgaMedScience. Сборник тезисов VIII Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Нижний Новгород, 2022. – С. 211-212.

47. Шанова, О. В. Особенности клинических фенотипов бронхиальной астмы у детей / О. В. Шанова, Д. К. Пюра, А. В. Харьковская // Амурский медицинский журнал. – 2018. – Т. 4. – № 24. – С. 22-23.
48. Ячейкина, Н. А. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с ожирением / Н. А. Ячейкина, И. Л. Алимова, Е. В. Плутенко // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – №2. – С. 188-195.
49. Ячейкина, Н. А. Оценка функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой и ожирением / Н. А. Ячейкина, А. Г. Конюшек, И. Л. Алимова // Смоленский медицинский альманах. – 2021. – №2. – С. 25-27.
50. A multidisciplinary protocol for reducing excessive and maintaining a healthy body weight in the personalized management of chronic diseases in children and adults / I. Banić, M. Jankić, A. Miletić Gospić [et al.] // PLoS One. – 2025. – Vol. 20(3). – P. e0306400. – doi: 10.1371/journal.pone.0306400
51. A Multifactorial Weight Reduction Programme for Children with Overweight and Asthma: A Randomized Controlled Trial / M. Willeboordse, K.D.G. van de Kant, F.E. Tan [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11(6). – P. e0157158. – doi: 10.1371/journal.pone.0157158.
52. Abd El-Kader, M.S. Impact of weight loss on markers of systemic inflammation in obese Saudi children with asthma / M.S. Abd El-Kader, O. Al-Jiffri, E.M. Ashmawy // Afr Health Sci. – 2013. – Vol. 13(3). – P. 682-688.
53. Abdalnaby, N. K. Predictive value of serum uric acid in hospitalized adolescents and adults with acute asthma / N. K. Abdalnaby, A. O. Sayed, N. M. Shalaby // Therapeutics and clinical risk management. – 2016. – Vol. 12. – P. 1701–1708.
54. Adipose Tissue Inflammation and Pulmonary Dysfunction in Obesity / G. Palma, G. P. Sorice, V. A. Genchi [et al.] // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23(13). – P. 7349. – doi: 10.3390/ijms23137349.
55. Adolescent and Childhood Obesity and Excess Morbidity and Mortality in Young Adulthood-a Systematic Review / A. Horesh, A. M. Tsur, A. Bardugo, G. Twig // Curr Obes Rep. – 2021. – Vol. 10(3). – P. 301-310.

56. Advancements in the study of IL-6 and its receptors in the pathogenesis of gout / Z. Zhang, P. Wang, Q. Xiong [et al.] // *Cytokine*. – 2024. – Vol. 182. – P. 156705. – doi: 10.1016/j.cyto.2024.156705.
57. Andersen, I. G. Obstructive sleep apnea in children and adolescents with and without obesity / I. G. Andersen, J. C. Holm, P. Homøe // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2019. – Vol. 276. – P. 871–878.
58. Association between air flow limitation and body composition in young adults / R. Muñoz-Cofré, P. A. Lizana, M. E. Cabello [et al.] // *J Physiol Anthropol*. – 2021. – Vol. 40. – P. 2.
59. Association between hyperuricemia and metabolic syndrome: A cross-sectional study in Tibetan adults on the Tibetan plateau / S. Yao, Y. Zhou, L. Xu [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 13. – P. 964872. – doi: 10.3389/fendo.2022.964872.
60. Association between Pulmonary Function and Body Composition in Children and Adolescents with and without Obesity / M. S. Ferreira, F. A. L. Marson, V. L. W. Wolf [et al.] // *J Clin Med*. – 2022. – Vol. 11(24). – P. 7410. – doi: 10.3390/jcm11247410.
61. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study / A. A. Litonjua, D. Sparrow, J. C. Celedon [et al.] // *Thorax*. – 2002. – Vol. 57(7). – P. 581-585.
62. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP) / K. G. Tantisira, A. A. Litonjua, S. T. Weiss [et al.] // *Thorax*. – 2003. – Vol. 58. – P. 1036-1041.
63. Association of interleukin 6 and uric acid levels in patients with type 2 diabetes mellitus / S. R. Gutlur Nagarajaiah, P. Somashekar, R. Hareesh, G. Veluri // *Bioinformation*. – 2022. – Vol. 18(12). – P. 1136-1140.
64. Association of peripheral total and differential leukocyte counts with obesity-related complications in young adults / A. Yoshimura, S. Ohnishi, C. Orito [et al.] // *Obes Facts*. – 2015. – Vol. 8(1). – P. 1-16.

65. Asthma and Obesity in Children Are Independently Associated with Airway Dysanapsis / M. H. Jones, C. Roncada, M. T. C. Fernandes [et al.] // *Front Pediatr.* – 2017. – Vol. 5. – P. 270. – doi: 10.3389/fped.2017.00270.
66. Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation / M. Bantulà, J. Roca-Ferrer, E. Arismendi, C. Picado // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10(2). – P. 169. – doi: 10.3390/jcm10020169
67. Asthma Inflammatory Phenotypes: How Can We Distinguish Them? / A. Plavsic, B. Bonaci-Nikolic, B. Milenkovic [et al.] // *J Clin Med.* – 2024. – Vol. 13(2). – P. 526. – doi: 10.3390/jcm13020526.
68. Bhammar, D. M. Effects of obesity on the oxygen cost of breathing in children / D. M. Bhammar, T. G. Babb // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2021. – Vol. 285. – P. 103591. – doi: 10.1016/j.resp.2020.103591.
69. BMI, waist circumference at 8 and 12 years of age and FVC and FEV1 at 12 years of age; the PIAMA birth cohort study / M. B. Bekkers, A. H. Wijga, U. Gehring [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine.* – 2015. – Vol. 15. – P. 39. – doi: 10.1186/s12890-015-0032-0.
70. Body mass index and asthma in adults in families of subjects with asthma in Anqing, China / J. C. Celedón, L. J. Palmer, A. A. Litonjua [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 164(10 Pt 1). – P. 1835-1840.
71. Body mass index and weight change are associated with adult lung function trajectories: the prospective ECRHS study / G. P. Peralta, A. Marcon, A. E. Carsin [et al.] // *Thorax.* – 2020. – Vol. 75(4). – P. 313-320.
72. Body mass index status and peripheral airway obstruction in school-age children: a population-based cohort study / S. Ekström, J. Hallberg, I. Kull [et al.] // *Thorax.* – 2018. – Vol. 73(6). – P. 538-545.
73. Bronchial hyperresponsiveness in an adult population in Helsinki: decreased FEV1, the main determinant / M. Juusela, P. Pallasaho, S. Sarna [et al.] // *Clin Respir J.* – 2013. – Vol. 7(1). – P. 34-44.
74. Burden of disease study of overweight and obesity; the societal impact in terms of cost-of-illness and health-related quality of life / J. Hecker, K. Freijer, M. Hiligsmann [et

- al.] // BMC Public Health. – 2022. – Vol. 22(1). – P. 46. – doi: 10.1186/s12889-021-12449-2.
75. Caliperometry as a tool for assessing children's physical development / O. L. Plakida, R. S. Vastyanov, O. V. Goroshkov [et al.] // Medicine Today and Tomorrow. – 2023. – Vol. 92(2). – P. 7.
76. Cardiovascular risks in adolescents with different degrees of obesity / M. S. Lavrador, P. T. Abbes, M. A. Escrivão, J. A. Taddei // Arq Bras Cardiol. – 2011. – Vol. 96(3). – P. 205-211.
77. Characterising a Weight Loss Intervention in Obese Asthmatic Children / S. Eslick, M. E. Jensen, C. E. Collins [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12(2). – P. 507. – doi: 10.3390/nu12020507.
78. Chest circumference in infancy predicts obesity in 3-year-old children / I. Akaboshi, A. Kitano, H. Kan [et al.] // Asia Pac J Clin Nutr. – 2012. – Vol. 21(4). – P. 495-501.
79. Childhood Asthma Management Program Research Group. Airway Obstruction Worsens in Young Adults with Asthma Who Become Obese / R. C. Strunk, R. Colvin, L. B. Bacharier [et al.] // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2015. – Vol. 3(5). – P. 765-771.
80. Childhood asthma: pathogenesis and phenotypes / M. W. Pijnenburg, U. Frey, J. C. De Jongste, S. Saglani // Eur Respir J. – 2022. – Vol. 59(6). – P. 2100731. – doi: 10.1183/13993003.00731-2021.
81. Childhood Body Composition Trajectories and Adolescent Lung Function. Findings from the ALSPAC study / G. P. Peralta, E. Fuertes, R. Granell [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2019. – Vol. 200(1). – P. 75-83.
82. Childhood Obesity and Respiratory Diseases: Which Link? / E. di Palma, E. Filice, A. Cavallo [et al.] // Children (Basel). – 2021. – Vol. 8(3). – P. 177. – doi: 10.3390/children8030177.
83. Chinn, S. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) / S. Chinn, D. Jarvis, P. Burney // Thorax. – 2002. – Vol. 57(12). – P. 1028-1033.

84. Chula de Castro, J.A. Body composition estimation in children and adolescents by bioelectrical impedance analysis: A systematic review / J. A. Chula de Castro, T. R. Lima, D. A. S. Silva // *J Bodyw Mov Ther.* – 2018. – Vol. 22(1). – P. 134-146.
85. Circulating classical monocytes are associated with CD11c+ macrophages in human visceral adipose tissue / K. Wouters, K. Gaens, M. Bijnen [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 42665. – doi: 10.1038/srep42665.
86. Circulating level of interleukin-6 in relation to body mass indices and lipid profile in Egyptian adults with overweight and obesity / D. M. E. El-Mikkawy, M. A. El-Sadek, M. A. El-Badawy [et al.] // *Egypt Rheumatol Rehabil.* – 2020. – Vol. 7. – P. 47. – <https://doi.org/10.1186/s43166-020-00003-8>
87. Circulating levels of interleukin-1 family cytokines in overweight adolescents / C. Jung, N. Gerdes, M. Fritzenwanger, H. R. Figulla // *Mediators Inflamm.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 958403. – doi: 10.1155/2010/958403.
88. Circulatory and maturation kinetics of human monocyte subsets in vivo / T. Tak, J. Drylewicz, L. Conemans [et al.] // *Blood.* – 2017. – Vol. 130(12). – P. 1474-1477.
89. Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis from the UK Severe Asthma Registry / P. J. McDowell, R. McDowell, J. Busby [et al.] // *Eur Respir J.* – 2023. – Vol. 62(6). – P. 2300819. – doi: 10.1183/13993003.00819-2023.
90. CT-Assessed Dysanapsis and Airflow Obstruction in Early and Mid Adulthood / M. Vameghestahbanati, G. T. Hiura, R. G. Barr [et al.] // *Chest.* – 2022. – Vol. 161(2). – P. 389-391.
91. Cytokines Profile and Lung Function in Children with Obesity and Asthma: A Case Control Study / L. Maffeis, C. V. Agostoni, D. P. Marafon [et al.] // *Children (Basel).* – 2022. – Vol. 9(10). – P. 1462. – doi: 10.3390/children9101462.
92. Dalmas, E. Defining macrophage phenotype and function in adipose tissue / E. Dalmas, K. Clément, M. Guerre-Millo // *Trends Immunol.* – 2011. – Vol. 32(7). – P. 307-314.
93. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children / E. Forno, R. Lescher, R. Strunk [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 127(3). – P. 741-749.

94. Determination of Child Waist Circumference Cut Points for Metabolic Risk Based on Acanthosis Nigricans, the Children's Healthy Living Program / A. B. Yamanaka, J. D. Davis, L. R. Wilkens [et al.] // *Prev Chronic Dis.* – 2021. – Vol. 18. – P. 210021.
95. Development and Validation of Bioelectrical Impedance Analysis Equations in Adolescents with Severe Obesity / A. Steinberg, C. Manliot, P. Li [et al.] // *J Nutr.* – 2019. – Vol. 149(7). – P. 1288-1293.
96. Diagnostic accuracy of methacholine challenge tests assessing airway hyperreactivity in asthmatic patients - a multifunctional approach / R. Kraemer, H. J. Smith, T. Sigrist [et al.] // *Respir Res.* – 2016. – Vol. 17(1). – P. 154. – doi: 10.1186/s12931-016-0470-0.
97. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: a randomized controlled trial / M. E. Jensen, P. G. Gibson, C. E. Collins [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2013. – Vol. 43(7). – P. 775-784.
98. Differences in Inflammatory Cytokine Profile in Obesity-Associated Asthma: Effects of Weight Loss / M. Bantulà, V. Tubita, J. Roca-Ferrer [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11(13). – P. 3782. – doi: 10.3390/jcm11133782.
99. Dixon, A. E. The effect of obesity on lung function / A. E. Dixon, U. Peters // *Expert Rev Respir Med.* – 2018. – Vol. 12(9). – P. 755-767.
100. Dooley, A. A. Paediatric obesity-related asthma: Disease burden and effects on pulmonary physiology / A. A. Dooley, D. K. Pillai // *Paediatr Respir Rev.* – 2021. – Vol. 37. – P. 15-17.
101. Early Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prenatal and Early Life Risk Factors / M. Deolmi, N. M. Decarolis, M. Motta [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2023. – Vol. 20(3). – P. 2294. – doi: 10.3390/ijerph20032294.
102. Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma / A. E. Dixon, D. M. Shade, R. I. Cohen [et al.] // *J Asthma.* – 2006. – Vol. 43(7). – P. 553-558.
103. Effect of obesity on pulmonary function in asthmatic children of different age groups / X. W. Xu, Y. Huang, J. Wang [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2017. – Vol. 19(5). – P. 529-523.

104. 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.
105. Effect on FEV1 of albuterol administered in obese and non-obese children without asthma to assess bronchial reversibility / U. Gonzalez, V. Del-Rio-Navarro, B. Monge, J. Chivardi // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2018. – Vol. 141. – P. AB95. – doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.303.
106. Effects of age, sex, race/ethnicity, and allergy status in obesity-related pediatric asthma / J. E. Lang, H. T. Bunnell, J. J. Lima [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2019. – Vol. 54(11). – P. 1684-1693.
107. Effects of asthma on pulmonary function in children. A longitudinal population-based study / S. T. Weiss, T. D. Tosteson, M. R. Segal [et al.] // *Am Rev Respir Dis.* – 1992. – Vol. 145(1). – P. 58-64.
108. Effects of dietary induced weight loss on exercise-induced bronchoconstriction in overweight and obese children / J. C. van Leeuwen, M. Hoogstrate, E. J. Duiverman, B. J. Thio // *Pediatr Pulmonol.* – 2014. – Vol. 49(12). – P. 1155-1161.
109. Effects of Obesity and Asthma on Lung Function and Airway Dysanapsis in Adults and Children / E. Arismendi, M. Bantulà, M. Perpiñá, C. Picado // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9(11). – P. 3762. – doi: 10.3390/jcm9113762
110. Effects of Obesity on Airway and Systemic Inflammation in Asthmatic Children / E. Vezir, E. Civelek, E. Dibek Misirlioglu [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2021. – Vol. 182(8). – P. 679-689.
111. Effects of obesity on pulmonary function considering the transition from obstructive to restrictive pattern from childhood to young adulthood / L. Huang, S. T. Wang, H. P. Kuo [et al.] // *Obes Rev.* – 2021. – Vol. 22(12). – P. e13327. – doi: 10.1111/obr.13327.
112. Engin, A. B. The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation / A.B. Engin // *Adv Exp Med Biol.* – 2017. – Vol. 960. – P. 221-245.

113. Engwa, G. A. Association between obesity and lung function in South African adolescents of African Ancestry / G. A. Engwa, C. Anye, B. N. Nkeh-Chungag // *BMC Pediatr.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 109. – doi: 10.1186/s12887-022-03164-x.
114. Evidence for an IL-6-high asthma phenotype in asthmatic patients of African ancestry / S. R. White, B. Laxman, E. T. Naureckas [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2019. – Vol. 144(1). – P. 304-306.
115. Fatty airways: implications for obstructive disease / J. G. Elliot, G. M. Donovan, K. C. W. Wang [et al.] // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol. 54(6). – P. 1900857. – doi: 10.1183/13993003.00857-2019.
116. Fitzgerald, D. A. The weighty issue of obesity in paediatric respiratory medicine / D. A. Fitzgerald // *Paediatric Respiratory Reviews.* – 2017. – Vol. 24. – P. 4–7.
117. Genetics of maximally attained lung function: a role for leptin? / B. van den Borst, N. Y. Souren, R. J. Loos [et al.] // *Respir Med.* – 2012. – Vol. 106(2). – P. 235-242.
118. Global Strategy for Asthma Management and Prevention / GINA, 2023. – URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/> – Текст: электронный. (Дата обращения: 09.02.2024).
119. Grace, J. Obesity and adult asthma: diagnostic and management challenges / J. Grace, A. Mohan, N. L. Lugogo // *Curr Opin Pulm Med.* – 2019. – Vol. 25(1). – P. 44-50.
120. Guilliams, M. Developmental and Functional Heterogeneity of Monocytes / M. Guilliams, A. Mildner, S. Yona // *Immunity.* – 2018. – Vol. 49(4). – P. 595-613.
121. Han, Y. Y. Adiposity, fractional exhaled nitric oxide, and asthma in U.S. / Y. Y. Han, E. Forno, J. C. Celedón // *Children. Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 190 (1). – P. 32-39.
122. Hancox, R. J. Associations between blood eosinophils and decline in lung function among adults with and without asthma / R. J. Hancox, I. D. Pavord, M. R. Sears // *Eur Respir J.* – 2018. – Vol. 51(4). – P. 1702536. – doi: 10.1183/13993003.02536-2017.
123. Hay, C. The impact of obesity on immune function in pediatric asthma / C. Hay, S. E. Henrickson // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2021. – Vol. 21(2). – P. 202-215.

124. Heritability Analyses Uncover Shared Genetic Effects of Lung Function and Change over Time / D. Li, W. Kim, J. An [et al.] // *Genes (Basel)*. – 2022. – Vol. 13(7). – P. 1261. – doi: 10.3390/genes13071261.
125. High plasma IL-6 levels may enhance the adverse effects of mouse allergen exposure in urban schools on asthma morbidity in children / N. Akar-Ghibril, K. F. Greco, M. Jackson-Browne [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2023. – Vol. 152(6). – P. 1677-1682.
126. High Serum Uric Acid Was a Risk Factor for Incident Asthma: An Open Cohort Study / H. Wang, Y. Jia, M. Yi [et al.] // *Risk Manag Healthc Policy*. – 2020. – Vol. 13. – P. 2337-2346.
127. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases / T. S. Kapellos, L. Bonaguro, I. Gemünd [et al.] // *Front Immunol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 2035. – doi: 10.3389/fimmu.2019.02035.
128. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy / L. Du, Y. Zong, H. Li [et al.] // *Signal Transduct Target Ther*. – 2024. – Vol. 9(1). – P. 212. – doi: 10.1038/s41392-024-01916-y.
129. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program / W. C. Moore, D. A. Meyers, S. E. Wenzel [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 181(4). – P. 315–323.
130. Impact of obesity in asthma: Possible future therapies / H. Tashiro, Y. Kurihara, Y. Kuwahara, K. Takahashi // *Allergol Int*. – 2024. – Vol. 73(1). – P. 48-57.
131. Increased adipose tissue expression of IL-18R and its ligand IL-18 associates with inflammation and insulin resistance in obesity / R. Ahmad, R. Thomas, S. Kochumon, S. Sindhu // *Immun Inflamm Dis*. – 2017. – Vol. 5(3). – P. 318-335.
132. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years / J. A. Castro-Rodríguez, C. J. Holberg, W. J. Morgan [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2001. – Vol. 163(6). – P. 1344-1349.
133. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma / D. Rastogi, S. Fraser, J. Oh [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2015. – Vol. 191(2). – P. 149-60.

134. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults / G. P. Van Guilder, G. L. Hoetzer, J. J. Greiner [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2006. – Vol. 14(12). – P. 2127-2131.
135. Influence of weight loss on pulmonary function and levels of adipokines among asthmatic individuals with obesity: One-year follow-up / L. Baltieri, E. Cazzo, A. L. de Souza [et al.] // *Respir Med*. – 2018. – Vol. 145. – P. 48-56.
136. Interdisciplinary therapy improves biomarkers profile and lung function in asthmatic obese adolescents / P. L. da Silva, M. T. de Mello, N. C. Cheik [et al.] // *Pediatr Pulmonol*. – 2012. – Vol. 47(1). – P. 8-17.
137. Interleukin-18 and interleukin-18 receptor- α expression in allergic asthma / H. Imaoka, G. M. Gauvreau, R. M. Watson [et al.] // *Eur Respir Journal*. – 2011. – Vol. 38 (4). – P. 981-983.
138. Is there a causal relation between obesity and asthma? Evidence from Chile / P. Bustos, H. Amigo, M. Oyarzún, R. J. Rona // *Int J Obes (Lond)*. – 2005. – Vol. 29(7). – P. 804-809.
139. Jamshidi, L. Association Between Obesity, White Blood Cell and Platelet Count / L. Jamshidi, A. Seif // *Zahedan J Res Med Sci*. – 2017. – Vol. 19(2). – P. e4955.
140. Kawai, T. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity / T. Kawai, M.V. Autieri, R. Scalia // *Am J Physiol Cell Physiol*. – 2021. – Vol. 320(3). – P. 375-391.
141. Krol, K.A. Beyond obesity: The complex relationship between early growth trajectories and later lung function / K. A. Krol, A. A. Litonjua // *J Allergy Clin Immunol*. – 2021. – Vol. 148(3). – P. 713-715.
142. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation / J. S. Torday, H. Sun, L. Wang [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2002. – Vol. 282(3). – P. 405-410.
143. Leptin receptor polymorphisms and lung function decline in COPD / N. N. Hansel, L. Gao, N. M. Rafaels [et al.] // *Eur Respir J*. – 2009. – Vol. 34(1). – P.103-110.

144. Lifetime spirometry patterns of obstruction and restriction, and their risk factors and outcomes: a prospective cohort study / S. C. Dharmage, D. S. Bui, E. H. Walters [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2023. – Vol. 11(3). – P. 273-282.
145. Longitudinal effects of obesity on pulmonary function in obese children and adolescents / P. Charoensittisup, K. Udomittipong, K. Mahoran [et al.] // *Pediatr Res.* – 2024. – <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03544-2>
146. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity / N. Leone, D. Courbon, F. Thomas [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2009. – Vol. 179 (6). – P. 509–516.
147. Lung function in obese children and adolescents without respiratory disease: a systematic review/ M. S. Ferreira, F. A. L. Marson, V. L. W. Wolf [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2020. – Vol. 20(1). – P. 281. – doi: 10.1186/s12890-020-01306-4.
148. Lung function, obesity and physical fitness in young children: The EXAMIN YOUTH study / S. Köchli, K. Endes, T. Bartenstein, [et al.] // *Respir Med.* – 2019. – Vol. 159. – P. 105813. – doi:10.1016/j.rmed.2019.105813
149. Lung-function trajectories: relevance and implementation in clinical practice / E. Melén, R. Faner, J. P. Allinson [et al.] // *Lancet.* – 2024. – Vol. 403(10435). – P. 1494-1503.
150. Mangaonkar, A. A. Differential Diagnosis and Workup of Monocytosis: A Systematic Approach to a Common Hematologic Finding / A. A. Mangaonkar, A. J. Tande, D. I. Bekele // *Curr Hematol Malig Rep.* – 2021. – Vol. 16(3). – P. 267-275.
151. Mead, J. Dyanapsis in normal lungs assessed by the relationship between maximal flow, static recoil, and vital capacity / J. Mead // *Am Rev Respir Dis.* – 1980. – Vol. 121(2). – P. 339-342.
152. Metabolically healthy obesity, transition to unhealthy metabolic status, and vascular disease in Chinese adults: A cohort study / M. Gao, J. Lv, C. Yu [et al.] // *PLoS Med.* – 2020. – Vol. 17(10). – P. e1003351. – doi: 10.1371/journal.pmed.1003351.
153. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity / C. Iacobini, G. Pugliese, C. Blasetti Fantauzzi [et al.] // *Metabolism.* – 2019. – Vol. 92. – P. 51-60.

154. Metaflammation in obesity and its therapeutic targeting / M. W. Schleh, H. L. Caslin, J. N. Garcia [et al.] // *Sci Transl Med.* – 2023. – Vol. 15(723). – P. eadf9382. – doi: 10.1126/scitranslmed.adf9382.
155. Mid-upper-arm circumference and arm-to-height ratio in evaluation of overweight and obesity in Han children / Q. Lu, R. Wang, D. H. Lou [et al.] // *Pediatr Neonatol.* – 2014. – Vol. 55(1). – P. 14-19.
156. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents / R. C. Strunk, S. T. Weiss, K. P. Yates [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2006. – Vol. 118(5). – P. 1040-1047.
157. Most Recent Asthma Data. CDC. – URL: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm – Текст: электронный. (Дата обращения: 09.02.2024).
158. Neck circumference cut-offs for overweight and obesity in a group of Mexican adolescents / M. D. C. Iñarritu-Pérez, M. Kaufer-Horwitz, L. Yamamoto-Kimura [et al.] // *Eur J Clin Nutr.* – 2021. – Vol. 75(11). – P. 1654-1660.
159. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood / L. Ziegler-Heitbrock, P. Ancuta, S. Crowe [et al.] // *Blood.* – 2010. – Vol. 116(16). – P. e74-80.
160. Obesity and Adipose Tissue Dysfunction: From Pediatrics to Adults / A. Menendez, H. Wanczyk, J. Walker [et al.] // *Genes (Basel).* – 2022. – Vol. 13(10). – P. 1866. – doi: 10.3390/genes13101866.
161. Obesity and Airway Dysanapsis in Children with and without Asthma / E. Forno, D. J. Weiner, J. Mullen [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 195(3). – P. 314-323.
162. Obesity and inflammation / J. Karczewski, E. Śledzińska, A. Baturó [et al.] // *Eur Cytokine Netw.* – 2018. – Vol. 29(3). – P. 83-94.
163. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications / M.S. Ellulu, I. Patimah, H. Khaza'ai [et al.] // *Arch Med Sci.* – 2017. – Vol. 13(4). – P. 851-863.
164. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness / L. M. Schachter, C. M. Salome, J. K. Peat [et al.] // *Thorax.* – 2001. – Vol. 56. – P. 4-8.

165. Obesity is associated with bronchial hyper-responsiveness in women / A. Sood, B. K. Dawson, W. Eid [et al.] // *J Asthma*. – 2005. – Vol. 42(10). – P. 847-852.
166. Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers / D. Khanna, S. Khanna, P. Khanna [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14(2). – P. e22711. – doi: 10.7759/cureus.22711.
167. Obesity-Associated Metabolic Signatures Correlate to Clinical and Inflammatory Profiles of Asthma: A Pilot Study / Y. Liu, J. Zheng, H. P. Zhang [et al.] // *Allergy Asthma Immunol Res*. – 2018. – Vol. 10(6). – P. 628-647.
168. Obesity-Induced Insulin Resistance Is Mediated by High Uric Acid in Obese Children and Adolescents / Y. Niu, Q. Tang, X. Zhao [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 12. – P. 773820. – doi: 10.3389/fendo.2021.773820.
169. Obesity-related asthma in children and adolescents / J. Reyes-Angel, P. Kaviani, D. Rastogi, E. Forno // *Lancet Child Adolesc Health*. – 2022. – Vol. 6(10). – P. 713-724.
170. Obesity-related asthma in children is characterized by T-helper 1 rather than T-helper 2 immune response: A meta-analysis / T. M. Nyambuya, P. V. Dlodla, V. Mxinwa, B. B. Nkambule // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2020. – Vol. 125(4). – P. 425-432.
171. Overweight, Obesity, and Lung Function in Children and Adults-A Meta-analysis / E. Forno, Y. Y. Han, J. Mullen, J. C. Celedón // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2018. – Vol. 6(2). – P. 570-581.
172. Parker, A. L. Ratio between forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FVC is a determinant of airway reactivity and sensitivity to methacholine / A. L. Parker, M. Abu -Hijleh, F. D. McCool // *Chest*. – 2003. – Vol. 124(1). – P. 63-69.
173. Pediatric obesity and severe asthma: Targeting pathways driving inflammation / M. Di Cicco, M. Ghezzi, A. Kantar [et al.] // *Pharmacol Res*. – 2023. – Vol. 188. – P. 106658. – doi: 10.1016/j.phrs.2023.106658.
174. Peripheral Airway Impairment and Dysanapsis Define Risk of Uncontrolled Asthma in Obese Asthmatic Children / Y. Jung, T. Jean, T. Morphew, S. P. Galant // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2022. – Vol. 10(3). – P. 759-767.
175. Peters, U. Obesity and asthma / U. Peters, A. E. Dixon, E. Forno // *J Allergy Clin Immunol*. – 2018. – Vol. 141(4). – P. 1169-1179.

176. Pijnenburg, M. W. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children / M. W. Pijnenburg, L. Fleming // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8(10). – P. 1032-1044.
177. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts / M. C. Peters, K. W. McGrath, G. A. Hawkins [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2016. – Vol. 4(7). – P. 574-584.
178. Plasma leptin levels and a restrictive lung in obese thai children and adolescents / W. Khrisanapant, P. Sengmeuang, U. Kukongviriyapan [et al.] // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* – 2015. – Vol. 46 (1). – P. 116-124.
179. Positive Associations between Body Mass Index and Hematological Parameters, Including RBCs, WBCs, and Platelet Counts, in Korean Children and Adolescents / H. R. Jeong, H. S. Lee, Y. S. Shim, J. S. Hwang // *Children (Basel).* – 2022. – Vol. 9(1). – P.109. – doi: 10.3390/children9010109.
180. Predicting Childhood Obesity Based on Single and Multiple Well-Child Visit Data Using Machine Learning Classifiers / P. K. Mondal, K. H. Foysal, B. A. Norman, L. S. Gittner // *Sensors (Basel).* – 2023. – Vol. 23(2). – P. 759. – doi: 10.3390/s23020759.
181. Prediction of Allergies in Taiwanese Children (PATCH) Study Group. Obesity disproportionately impacts lung volumes, airflow and exhaled nitric oxide in children / T. C. Yao, H. J. Tsai, S. W. Chang [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12(4). – P. e0174691. – doi: 10.1371/journal.pone.0174691.
182. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN-gamma, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma / C. K. Wong, C. Y. Ho, F. W. Ko [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2001. – Vol. 125(2). – P. 177-183.
183. Ramratnam, S. K. Severe Asthma in Children / S. K. Ramratnam, L. B. Bacharier, T. W. Guilbert // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2017. – Vol. 5(4). – P. 889-898.
184. Ratio of waist circumference to chest circumference is inversely associated with lung function in Chinese children and adolescents / K. Feng, L. Chen, S. M. Han, G. J. Zhu // *Respirology.* – 2012. – Vol. 17 (7). – P. 1114–1118.
185. 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.
186. Relationship of Serum Levels of IL-17, IL-18, TNF- α , and Lung Function Parameters in Patients with COPD, Asthma-COPD Overlap, and Bronchial Asthma / N. Kubysheva, M. Boldina, T. Eliseeva [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2020. – Vol. 2020. – P.4652898. – doi: 10.1155/2020/4652898.
187. Rogers, D. F. Airway mucus hypersecretion in asthma: an undervalued pathology? / D. F. Rogers // *Curr Opin Pharmacol.* – 2004. – Vol. 4(3). – P. 241-250.
188. Samouda, H. Body fat assessment in youth with overweight or obesity by an automated bioelectrical impedance analysis device, in comparison with the dual-energy x-ray absorptiometry: a cross sectional study / H. Samouda, J. Langlet // *BMC Endocr Disord.* – 2022. – Vol. 22. – P. 195.
189. Screening for Obesity in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement / D. C. Grossman, K. Bibbins-Domingo, S. J. Curry [et al.] // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317(23). – P. 2417-2426.
190. Serum uric acid is inversely associated with lung function in US adults / W. Luo, C. Wang, W. Wang [et al.] // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14. – P. 1300.
191. Serum Uric Acid Levels and Metabolic Indices in an Obese Population: A Cross-Sectional Study / F. Li, S. Chen, X. Qiu [et al.] // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2021. – Vol. 14. – P. 627-635.
192. Shah, N. M. Respiratory complications of obesity: from early changes to respiratory failure / N. M. Shah, G. Kaltsakas // *Breathe (Sheff).* – 2023. – Vol. 19(1). – P. 220263. – doi: 10.1183/20734735.0263-2022.
193. Sharma, V. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: an Update / V. Sharma, D. C. Cowan // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2021. – Vol. 21(12). – P. 46. – doi: 10.1007/s11882-021-01024-9.
194. Singer, K. The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity / K. Singer, C. N. Lumeng // *J Clin Invest.* – 2017. – Vol. 127(1). – P. 65-73.

195. Stefan, N. Metabolically Healthy and Unhealthy Normal Weight and Obesity / N. Stefan // *Endocrinol Metab (Seoul)*. – 2020. – Vol. 35(3). – P. 487-493.
196. Systemic Inflammation Mediates the Associations Between Abdominal Obesity Indices and Lung Function Decline in a Chinese General Population / H. He, B. Wang, M. Zhou [et al.] // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. – 2020. – Vol. 13. – P. 141–150.
197. The associations between weight-related anthropometrics during childhood and lung function in late childhood: a retrospective cohort study / K. K. Byberg, I. B. Mikalsen, G. E. Eide [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 10. – doi: 10.1186/s12890-017-0567-3.
198. The dysregulation of immune cells induced by uric acid: mechanisms of inflammation associated with hyperuricemia and its complications / D. Li, S. Yuan, Y. Deng [et al.] // *Front Immunol*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1282890. – doi: 10.3389/fimmu.2023.1282890.
199. The effects of body mass index on spirometry tests among adults in Xi'an, China / S. Wang, X. Sun, T.C. Hsia [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96(15). – P. e6596. – doi: 10.1097/MD.0000000000006596.
200. The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation / A. A. Patel, Y. Zhang, J. N. Fullerton [et al.] // *J Exp Med*. – 2017. – Vol. 214(7). – P. 1913-1923.
201. The interplay between obesity, immunosenescence, and insulin resistance / G. Shimi, M. H. Sohoul, A. Ghorbani [et al.] // *Immun Ageing*. – 2024. – Vol. 21(1). – P. 13. – doi: 10.1186/s12979-024-00414-7.
202. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance / B. Vandanmagsar, Y. H. Youm, A. Ravussin [et al.] // *Nat Med*. – 2011. – Vol. 17. – P. 179–188.
203. The Science, Strengths, and Limitations of Body Mass Index / National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; edited by E.A. Callahan // Washington (DC) : National Academies Press (US), 2023. – URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594362/> – Текст: электронный. (Дата обращения: 09.02.2024).

204. The value of hip circumference/height x ratio for identifying childhood hypertension / N. Lu, R. Wang, M. Ji [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 32363236.

205. Turkey, E. Neck circumference cut-off points for detecting overweight and obesity among school children in Northern Cyprus / E. Turkey, S. Kabaran // *BMC Pediatr.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 594. – doi: 10.1186/s12887-022-03644-0.

206. Type 2 Inflammation and Asthma in Children: A Narrative Review / N. G. Papadopoulos, L. B. Bacharier, D. J. Jackson [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2024. – Vol. 12(9). – P. 2310-2324.

207. Uncontrolled Asthma Among Children and Its Association With Parents' Asthma Knowledge and Other Socioeconomic and Environmental Factors / A. Mazi, F. Madani, E. Alsulami [et al.] // *Cureus.* 2023. – Vol. 15(2). – P. e35240. – doi: 10.7759/cureus.35240.

208. Uncontrolled asthma in school-aged children-a nationwide specialist care study / C. Stridsman, Ø. Martinsen, S. Selberg [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Glob.* – 2024. – Vol. 3(2). – P. 100227.

209. Upala, S. Improvement in pulmonary function in asthmatic patients after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis / S. Upala, S. Thavaraputta, A. Sanguankeo // *Surg Obes Relat Dis.* – 2019. – Vol. 15(5). – P. 794-803.

210. Uric Acid Is Elevated in Children With Obesity and Decreases After Weight Loss / R. M. Jørgensen, B. Böttger, E. T. Vestergaard [et al.] // *Front Pediatr.* – 2022. – Vol. 9. – P. 814166. – doi: 10.3389/fped.2021.814166.

211. Using bioelectrical impedance analysis in children and adolescents: Pressing issues / C. E. Orsso, M. C. Gonzalez, M. J. Maisch [et al.] // *Eur J Clin Nutr.* – 2022. – Vol. 76(5). – P. 659-665.

212. Validation of bioelectrical impedance analysis for body composition assessment in children with obesity aged 8-14y. / D. Gutiérrez-Marín, J. Escribano, R. Closa-Monasterolo [et al.] // *Clin Nutr.* – 2021. – Vol. 40(6). – P. 4132-4139.

213. Waist circumference and waist-to-height ratio in 7-year-old children / R. Taxová Braunerová, M. Kunešová, M. M. Heinen [et al.] // *Obes Rev.* – 2021. – Vol. 6. – P. e13208. – doi: 10.1111/obr.13208.
214. Waist circumference is associated with pulmonary function in normalweight, overweight, and obese subjects / Y. Chen, D. Rennie, Y. F. Cormier, J. Dosman // *The American Journal of Clinical Nutrition.* – 2007. – Vol. 85 (1). – P. 35–39.
215. Waist circumference, waist-to-hip ratio, and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Macedonian adolescents / D. Bojanic, M. Ljubojevic, D. Krivokapic, S. Gontarev // *Nutr Hosp.* – 2020. – Vol. 37(4). – P. 786-793.
216. Wrist circumference as a novel predictor of obesity in children and adolescents: the CASPIAN-IV study / G. Shafiee, M. Qorbani, R. Heshmat [et al.] // *J Pediatr Endocrinol Metab.* – 2018. – Vol. 31(7). – P. 717-725.
217. Wrist circumference is a biomarker of adipose tissue dysfunction and cardiovascular risk in children with obesity / C. Luordi, E. Maddaloni, C. Bizzarri [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2020. – Vol. 43(1). – P. 101-107.
218. Wu, Y. Advantages and Limitations of the Body Mass Index (BMI) to Assess Adult Obesity / Y. Wu, D. Li, S.H. Vermund // *Int J Environ Res Public Health.* – 2024. – Vol. 21(6). – P. 757. – doi: 10.3390/ijerph21060757.
219. Zong, W. Correlation between Increased Monocyte Chemotactic Protein 1 Level and Lung Function in Patients with Asthma / W. Zong, Y. Mo, Y. Liang // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2022. – Vol. 183(7). – P. 753-761.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Рекомендации для пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением

Пациентам с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением на период лонгитудального наблюдения были даны рекомендации (на основе клинических рекомендаций «Ожирение у детей», 2024 г.) по изменению образа жизни, которые включали следующее [20]:

1. коррекцию питания:

- проведение мотивационной беседы и обучение родителей и детей по формированию рациона питания;

- питание по методу «тарелки питания» (1/2 тарелки овощи, 1/4 – белки, 1/4 – сложные углеводы) с учетом сенсбилизации (как минимум 4-х разовое питание, обязательный завтрак);

- ограничение сладких напитков (газированные сладкие напитки, соки, компоты, морсы, сладкие молочные продукты): потребление не более 1 порции не чаще чем 1 раз в неделю;

- ограничение сладких фруктов до 1 порции (100 г) в день,

- обогащение рациона овощами (для детей младшего возраста – 300 г, подростков – 400 г в день, с ограничением применения в таких количествах картофеля как единственного овоща), пищевыми волокнами, цельнозерновыми продуктами;

- принимать пищу медленно, без компьютерного/телевизионного/мобильного сопровождения.

2. физическую активность и коррекцию малоподвижного образа жизни:

- ежедневные физические нагрузки умеренной и высокой интенсивности (в том числе в рамках назначения комплекса упражнений (лечебной физкультуры) в общей сложности не менее 60 минут.

К физическим нагрузкам легкой интенсивности относятся: домашние дела (глажка, уборка, чистка), ходьба прогулочным шагом (3-4 км/час); к нагрузкам умеренной интенсивности – ходьба умеренным (4-6 км/час) и быстрым шагом (более 6 км/час), парный теннис, гольф, езда на велосипеде (16-19 км/час); к нагрузкам высокой интенсивности – аэробика, езда на велосипеде (19-22 км/час), плавание (45м/мин), одиночный теннис и бег (от 9 до 14 км/час).