

УДК 616.248-07-085-053.2+614.2/.4+616-056.52-092-08+616.379-008.64

ФЕНОТИП БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

© Екатерина Эдуардовна Журавская¹, Алина Михайловна Москалюк²,
Наталья Васильевна Гончар^{2,3}, Федор Петрович Романюк²

¹ Детская городская больница № 2 Святой Марии Магдалины. 199004, Санкт-Петербург, 2-я линия В.О., 47

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

³ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней. 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

Контактная информация:

Наталья Васильевна Гончар — д.м.н., профессор, кафедра педиатрии и неонатологии; ведущий научный сотрудник; заслуженный врач РФ. E-mail: nvgonchar@yandex.ru

Поступила: 03.04.2022

Одобрена: 19.05.2022

Принята к печати: 17.06.2022

Резюме. Бронхиальная астма (БА) у детей — распространенное гетерогенное заболевание с хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. Среди факторов, способствующих утяжелению БА, на одном из первых мест стоит ожирение, представляющее гетерогенную группу наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме. Дети с БА на фоне ожирения отличаются неконтролируемым или трудно контролируемым течением заболевания и, соответственно, низким качеством жизни. Коморбидность БА и ожирения обусловлена рядом общих экзогенных и эндогенных патогенетических факторов. Тучно-астматический фенотип у детей может сочетаться с атопией, инсулинорезистентностью, дислипидемией, иметь раннее или позднее начало в онтогенезе. Лечение больных БА с ожирением проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по БА, специфическая терапия данного фенотипа отсутствует. Идентификация БА с ожирением у детей имеет решающее значение для лечения, поскольку для повышения его эффективности необходим своевременный мультидисциплинарный подход, что демонстрирует приведенный клинический случай.

Ключевые слова: бронхиальная астма; ожирение; тучно-астматический фенотип; дети; патогенез; клиническая картина; лечение.

PHENOTYPE OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN WITH OBESITY

© Ekaterina E. Zhuravskaya¹, Alina M. Moskaluk², Natalya V. Gonchar^{2,3}, Fedor P. Romanyuk²

¹ Children's City Hospital No. 2 of St. Mary Magdalene. 199004, Saint-Petersburg, 2nd line V.O., 47

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41; 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47

³ Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases. 197022, Saint-Petersburg, st. Professor Popov, 9

Contact information:

Natalya V. Gonchar — MD, Professor, Department of Pediatrics and Neonatology; Leading Researcher; Honored Doctor of the Russian Federation. E-mail: nvgonchar@yandex.ru

Received: 03.04.2022

Revised: 19.05.2022

Accepted: 17.06.2022

Summary. Bronchial asthma (BA) in children is a common heterogeneous disease with chronic airway inflammation, the presence of respiratory symptoms such as whistling wheezing, shortness of breath, chest congestion and cough, which vary in time and intensity, and manifest together with variable airway obstruction. Among the factors contributing to BA weighting, one of the first places is obesity, which represents a heterogeneous group of inherited and acquired diseases associated with excessive accumulation of adipose tissue in the body. Children with BAD against a background of obesity are characterized by an uncontrollable or difficult to control course of the disease and a correspondingly low quality of life. The comorbidity of BA and obesity is due to a number of common exogenous and endogenous pathogenetic factors. The obese-asthmatic phenotype in children can be combined with atopy, insulin resistance, dyslipidemia, have an early or late onset in ontogenesis. Treatment of patients with BA with obesity is carried out in accordance with clinical recommendations for BA, there is no specific therapy of this phenotype. Identification of BA with obesity in children is crucial for treatment, since a timely multidisciplinary approach is needed to increase its effectiveness, as demonstrated by the above clinical case.

Key words: bronchial asthma; obesity; obese-asthmatic phenotype; children; pathogenesis; clinical picture; treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — весьма распространенное гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов (свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди, кашель), которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1, 2].

Согласно отчету Глобальной сети астмы (The Global Asthma Network), в настоящее время около 339,4 млн человек во всем мире страдают БА. По данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, в РФ распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [3], а среди детей и подростков — около 10% [4]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) США, в 2017 г. 25,2 млн (7,9%) человек страдали БА; из них 6,2 млн (8,4%) — дети, среди которых 4,4% — пациенты в возрасте до 4 лет; 8,8% — от 5 до 14 лет; 11,1% — от 15 до 17 лет; показатель смертности детей от БА составил 2,5 на 1 млн [5].

Среди факторов, способствующих утяжелению течения БА, в настоящее время на одном из первых мест стоит ожирение, представляющее гетерогенную группу наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме [6, 7]. Глобальный доклад о питании Всемирной организации здравоохранения 2018 г. показал, что 40 млн детей в возрасте до 5 лет и 330 млн детей в возрасте 5–19 лет в 2016 г. имели избыточный вес или ожирение [8]. Исследования показывают, что в последние сорок лет среди детей и подростков распространенность ожирения заметно увеличилась: у девочек с 0,7 до 5,6%, а у мальчиков с 0,9 до 7,8% [9].

При этом оказывается, что ожирение у детей в 23–27% случаев сопутствует БА [10]. Дети с ожирением, как правило, имеют повышенную степень тяжести БА [11–13], более слабый контроль над заболеванием и более низкое качество жизни [14]. У детей с избыточной массой тела и ожирением, страдающих БА, наблюдалась пониженная реакция на ингаляционные кортикостероиды, что приводило к увеличению курсов преднизолона и частым обострениям от средней до тяжелой степени тяжести [15]. Более того, дети с ожирением, госпитализированные по поводу приступов БА, более длительное время пребывали в стационаре, и у них повышался риск подключения к аппаратам искусственной вентиляции легких [12].

ФАКТОРЫ КОМОРБИДНОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ОЖИРЕНИЯ

Сочетание БА и ожирения может быть связано с общими патогенетическими факторами [16, 17],

среди которых в порядке значимости выделяют следующие.

Факторы окружающей среды — воздействие загрязнителей воздуха [18, 19]; курение табака матерью при беременности, пассивное курение детей [20]; питание с высоким уровнем потребления обработанных пищевых продуктов и насыщенных жирных кислот [21], а также дефицит витаминов D [22].

Генетические факторы. Показана взаимосвязь между ожирением и генами, влияющими на манифестацию БА, включая ген *PRKCA* (протеинкиназа С альфа), ассоциированного с развитием аденом гипофиза и контролирующего трансмембранную передачу сигнала; ген *LEP* (продукт гена — белок лептин секретируется белыми адипоцитами в кровоток, играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза); ген *ADRB3* (ген бета-3 адренергического рецептора, который находится главным образом в жировой ткани, участвует в регуляции липолиза и термогенеза) [23–28]. Исследования L. Wang и соавт. позволили в двух независимых выборках идентифицировать общий одиночный нуклеотидный полиморфизм (SNP) в локусе 17q21, связанный с БА только у пациентов с более высоким индексом массы тела (ИМТ) [26]. D. Rastogi и соавт. описали значительные изменения метилирования ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови у детей с ожирением и БА [29]. F. Ahangari и соавт. обнаружили в исследованиях на мышах и людях экспрессию гена хитиназа-3-подобного белка 1 (*CHI3L1*), индуцируемую гиперлипидной диетой; экспрессия гена связана с иммунным ответом Th2-типа [30, 31].

Рост легких. В последнее время все больше внимания уделяется *дизанапсису* — феномену, характеризующемуся несоответствием повышенной степени развития паренхимы легкого относительно калибра дыхательных путей, что приводит к нормальному ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду) и высокой ФЖЕЛ (форсированная жизненная ёмкость лёгких) с последующим снижением соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ и обструкцией дыхательных путей [32]. Исследования на педиатрических пациентах, несмотря на их немногочисленность, подтверждают гипотезу о том, что дизанапсис может иметь значение в уменьшении воздушного потока у детей, страдающих БА с ожирением, и приводить к снижению реакции дыхательных путей на лекарственные средства [31].

Микробиом. Появляется интерес к возможной роли нарушений микробиома в ассоциации ожирения и БА. Высвобождение защитных метаболитов определенными индигенными представителями микробиома, в частности ненасыщенных жирных кислот, триптофана и полисахаридов, способно

предотвратить развитие atopических заболеваний [33]. Установлено, что ожирение вызывает изменение микробиоты кишечника за счет снижения соотношения *Firmicutes* к *Bacteroidetes*, и это приводит к таким изменениям метаболома, которые потенцируют развитие БА. Кроме того, нарушение состава микробиоты кишечника может оказывать плейотропное действие генов на чувствительность к инсулину, изменения в иммунной системе и микроциркуляции легких [34, 35]. Связь между микробиотой кишечника и БА, связанной с ожирением, подтверждается влиянием микробиоты на иммунный ответ через изменения индукции IL-17A (интерлейкин, высвобождаемый клетками Th-17) [36, 37]. Т-хелперы-17 участвуют в развитии БА нейтрофильного типа (нейтрофильное воспаление связывают с развитием бронхиальной гиперчувствительности и ремоделированием дыхательных путей у пациентов с неатопической формой БА). Высокие уровни содержания Th17-клеток были обнаружены в мокроте пациентов с ожирением и БА. Показано, что диета с высоким содержанием жиров может воздействовать на микробиоту кишечника, увеличивая экспрессию интерлейкина 17A [34].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФЕНОТИПА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, СОЧЕТАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Синдром сочетания ожирения и БА сложен и многогранен, большая часть доказательств указывает на незозинофильные воспалительные механизмы и часто проявляется выраженными респираторными симптомами [20]. Ожирение смещает клетки CD4-хелперы в сторону дифференцировки Т-хелперов 1-го типа, что связано с развитием стероидорезистентной формы БА [38]. В этом процессе задействованы дополнительные врожденные иммунные ответы, включающие Т-хелперы-17 и ILC (врожденные лимфоидные клетки). Уникально то, что именно ILC типа 3 (ILC3), экспрессирующие как интерлейкин-17 (ИЛ-17), так и интерлейкин-22 (ИЛ-22), связаны с фенотипом БА, сочетанной с ожирением [24].

Показано также, что интерлейкин-6 (ИЛ-6) вызывает системное воспаление в подгруппе пациентов с тяжелой БА, страдающих ожирением [39]. Эти исследования позволили установить, что ИЛ-17, ИЛ-22 и ИЛ-6, а не цитокины Т-хелперов 2-го типа, могут иметь клиническое значение у пациентов с ожирением и тяжелой БА [40].

Жировая ткань в настоящее время рассматривается как активный эндокринный орган, вырабатывающий множество биологически активных молекул — адипокинов (адипоцитокинов), которые обладают как про-, так и противовоспалительными

эффектами. С увеличением ИМТ наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов и, наоборот, с потерей массы тела — их снижение [41]. В жировой ткани при избыточной массе тела выявлено смещение баланса от преобладания M_2 -макрофагов, осуществляющих протекцию адипоцитов от воспаления, к увеличению числа M_1 -макрофагов, продуцирующих провоспалительные цитокины [42]. У девочек и взрослых женщин высокий уровень специфического маркера активации макрофагов sCD163 часто ассоциирован с низким контролем БА, сочетанной с абдоминальным ожирением [43].

Лептин жировой ткани является мощным провоспалительным адипокином, вызывает активацию нейтрофилов, базофилов и эозинофилов, дендритных клеток, увеличивает выживаемость этих клеток, стимулирует выработку воспалительных цитокинов и хемотаксис, повышает иммунную активность, модулируя число и функции Т-клеток, способствует пролиферации Т-хелперов-1 и Т-хелперов-17 [44]. В исследовании *in vivo* в поврежденной легочной ткани наблюдалось повышение уровня лептина, а его экзогенное введение усиливало выраженность легочной нейтрофилии у мышей с бактериальной пневмонией и у здоровых особей. *In vitro* нейтрофилы активно мигрировали в направлении лептина как на мышиных моделях, так и в исследованиях с участием человека [45]. В период внутриутробного развития лептин играет значимую роль в развитии легочной ткани. Экспрессия рецепторов лептина обнаружена в легких, а также получены данные, что инкубация изолированных клеток легочной ткани в присутствии лептина стимулировала включение холина в ненасыщенный фосфатидилхолин. Так, было доказано, что лептин стимулирует продукцию эпителиальными клетками фосфолипидов, входящих в состав легочного сурфактанта, и участвует в регуляции созревания легочной ткани плода [46]. В исследовании J. Eising и соавт. показана отрицательная связь высокой концентрации лептина в плазме с ОФВ₁, независимо от количества жировой ткани у здоровых детей: при увеличении лептина на 10% ОФВ₁ уменьшалась на 5,7 мл, а после поправки на массу тела повышение уровня лептина было ассоциировано со снижением ОФВ₁ на 11,4 мл [46]. На основании полученных данных сделан вывод, что лептин влияет на функционирование дыхательной системы [41]. Противоположно лептину адипонектин обладает противовоспалительными свойствами: ингибирует действие провоспалительных молекул на различные типы иммунных клеток, индуцирует синтез противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-10, в то же время фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) и ИЛ-6 ингибируют экспрессию мРНК адипонектина в адипоцитах [47, 48].

Известно о влиянии половых гормонов на ожирение и течение БА. Эпидемиологические исследования у взрослых выявили более высокую распространенность БА у женщин, чем у мужчин, что, вероятно, связано с уровнем циркулирующего эстрогена. Подобная картина распространенности БА была выявлена в популяции бразильских подростков в возрасте 12–17 лет [49]. Показано, что повышение ИМТ до уровня избыточной массы тела или ожирения у девочек в препубертатном и пубертатном возрасте связано с повышенным риском развития свистящего дыхания и БА в возрасте 13 лет, чего не наблюдалось у мальчиков [50]. Эстрогены могут воздействовать на функцию легких, способствуя высвобождению ИЛ-4 и ИЛ-13 из мононуклеарных клеток периферической крови, двух основных цитокинов профиля Т-хелперов 2-го типа, участвующих в развитии атопии и гиперреактивности дыхательных путей [51]. Прогестерон обладает способностью усиливать бронхиальную эозинофилию и повышать реактивность бронхов [52]. Выработка половых гормонов у девочек пубертатного и постпубертатного возраста способствует отложению подкожного жира, представляющего собой основной источник лептина, способного усугублять воспаление дыхательных путей [53].

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА «БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА С ОЖИРЕНИЕМ»

Тучно-астматический фенотип и атопия. Данные исследований взаимосвязи атопии и ожирения противоречивы. Е.М. Taveras и соавт. показали, что у детей в возрасте от 1 до 3 лет высокая степень ожирения повышала вероятность рецидива эпизодов бронхообструкции на 46%, но ожирение не увеличивало риск развития атопической формы БА [54]. Изучалась связь ИМТ и уровня фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), служащего косвенным параметром эозинофильного воспаления бронхов. В ряде исследований выявлялась более низкая концентрация FeNO у астматиков с ожирением, чем у астматиков с нормальным ИМТ [55, 56], в то время как в других исследованиях не было обнаружено данных различий [57]. Имеются доказательства взаимодействия атопии и дислипидемии, которое способствует развитию БА. В исследовании у подростков в возрасте 16–18 лет, страдающих БА, риск низкого уровня циркулирующих липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) был в два раза выше, чем у их здоровых сверстников. Эта корреляция была более очевидной, если снижение уровня ЛПВП отмечалось в пубертатный период и имела сопутствующая IgE-сенситизация [58]. Таким образом, было показано, что низкая концентрация ЛПВП, часто встречающаяся у лиц с ожирением, мо-

жет предрасполагать к возникновению БА, если она сочетается с наличием атопии.

Тучно-астматический фенотип и резистентность к инсулину. Инсулин играет ключевую роль в регуляции функции и развитии легких. При изучении распространенности инсулинорезистентности (ИР) среди детей, страдающих БА, была обнаружена отрицательная корреляция ИР с функцией легких независимо от ИМТ и ожирения [49]. Полагают, что ИР способствует развитию воспалительного фона Т-хелперов 1-го типа за счет продукции многих цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО α [59]. Компенсаторная гиперинсулинемия, вызванная резистентностью к инсулину, ингибирует пресинаптические мускариновые рецепторы-M $_2$, повышая реактивность бронхов [60]. Следовательно, эффект инсулина может быть подобен эффекту лептина, определяя снижение соотношения ОФВ $_1$ /ФЖЕЛ неатопическим механизмом. Так, J. Sánchez Jiménez и соавт. обнаружили, что резистентность к инсулину коррелирует с окружностью талии и атопией, демонстрируя, что ИР является фактором риска аллергической БА у детей и подростков с ожирением [61].

Тучно-астматический фенотип и дислипидемия. Результаты исследований корреляции дислипидемии и БА противоречивы [62]. Метаболические пути, связывающие холестерин и функцию легких, до конца не изучены. Однако экспериментальные исследования показали, что высокое содержание общего холестерина ухудшает синтез, состав и функцию сурфактанта, в то время как молекулы ЛПВП служат основным источником антиоксидантного витамина Е для клеток альвеолярного эпителия II типа, способствуют выработке сурфактанта и росту легочных фибробластов [62]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой патологическое состояние, при котором наблюдается отложение жира в печени с последующим развитием хронического гепатоцеллюлярного воспаления и цирроза [63]. НАЖБП в настоящее время стала наиболее распространенным хроническим заболеванием печени не только у взрослых, но и у детей. Показана сильная корреляция НАЖБП, ИМТ, ИР, дислипидемии и БА у детей [64]. Взаимосвязь между дислипидемией и развитием БА трудно понять, поскольку существует множество факторов (пищевой рацион, этническая принадлежность, пол, возраст), которые могут влиять на данный патологический механизм.

Фенотипы бронхиальной астмы с ожирением с ранним началом и поздним началом. Фенотип БА с ожирением с ранним началом отличается атопической природой и манифестацией в возрасте до 12 лет, что сопровождается эозинофильной инфльтрацией дыхательных путей и последующим

высоким уровнем FeNO [65]. Повышенный уровень IgE, снижение функции дыхательных путей, гиперреактивность бронхов и плохой контроль над заболеванием очень типичны для этого фенотипа; ожирение может играть осложняющую роль; пациенты мужского и женского пола страдают в равной степени [66].

Фенотип БА с ожирением с поздним началом характеризуется отсутствием признаков атопии и манифестацией после 12 лет. Пациенты с «поздним» фенотипом — обычно девочки. При данном фенотипе БА с ожирением наблюдается минимальная обструкция дыхательных путей и менее выраженная гиперреактивность бронхов с лучшим контролем заболевания и более низкой тяжестью симптомов, чем при БА с ожирением и ранним началом [67]. Фенотип БА с ожирением с поздним началом имеет низкий профиль Т-хелперов 2-го типа с преобладающей нейтрофильной инфильтрацией, низкий уровень IgE и низкую степень эозинофильной инфильтрации [68]. Оба фенотипа БА с ожирением характеризуются более тяжелым течением с большим количеством обострений и худшим контролем симптомов, чем у пациентов с БА и нормальными значениями ИМТ [67].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Немедикаментозная терапия. Одним из основных методов лечения БА, связанной с ожирением, является снижение массы тела, что улучшает течение заболевания, особенно в отношении легочной функции [69]. Большое значение имеет «семейное вмешательство», которое заключается в сочетании подходов к здоровому образу жизни, включая диетотерапию, коррекцию пищевого поведения, увеличение физической активности, снижение малоподвижной деятельности, и способствует продуктивному сотрудничеству врача с пациентом. Сообщалось, что снижение массы тела даже на 5–10% может привести к заметному улучшению течения БА [70]. При этом не следует забывать, что физическая нагрузка одновременно является частым триггером бронхообструкции. Именно поэтому дети и подростки с диагнозом «БА с ожирением» могут самостоятельно ограничивать свою физическую активность в повседневной жизни.

Медикаментозная терапия. Лечение детей с БА с ожирением проводится в соответствии с современными клиническими рекомендациями по БА [1]. Следует отметить, однако, что в этой группе пациентов наблюдается сниженный ответ на лечение и более плохой контроль над заболеванием. Согласно клиническим рекомендациям «Ожирение у детей», использование фармакотерапии (лираглу-

тид и орлистат) у детей и подростков с ожирением целесообразно после 12-летнего возраста при неэффективности мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, длительность которых составляла не менее года [71].

Получены доказательства потенциальной связи дефицита витамина D, риска развития ожирения и БА. Обнаружено, что дети с ожирением и БА и сопутствующим дефицитом витамина D имели более низкие показатели ОФВ₁, ОЕЛ (общая емкость легких) и ФОЕ (функциональная остаточная емкость) по сравнению с детьми с ожирением и нормальным уровнем витамина D [72]. Дети с БА, получавшие витамин D в течение двух месяцев, демонстрировали лучший контроль над заболеванием по сравнению с детьми, которые не принимали витамин D [73, 74]. Известно, что витамин D приводит к иммуномодулирующим эффектам, может позитивно влиять на микробиоту кишечника и уменьшать риск развития БА [75]. Кроме того, витамин D обладает противовоспалительными свойствами, по этой причине он может играть роль в контроле неатопической БА [76].

Хирургические методы лечения ожирения (бариатрическая хирургия) могут быть рекомендованы подросткам с морбидным ожирением только при наличии определенных показаний [77–79].

Приводим клинический случай тяжелой формы фенотипа БА с ожирением у пациента подросткового возраста.

Пациент Я., 17 лет, поступил в ДГБ № 2 Святой Марии Магдалины в плановом порядке для очередного введения иммунобиологического препарата омализумаб (ксолар).

Анамнез. Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена. На первом году жизни кожных проявлений пищевой, лекарственной аллергии не отмечалось. В 1,5 года перенес острый бронхит, в 1 год 8 месяцев — обструктивный бронхит. В мае 2007 г. (в возрасте 3 года) диагностирована БА. С 4 лет наблюдается на аллергологическом отделении ДГБ № 2 Святой Марии Магдалины. Провоцирующие факторы: стрессовые ситуации, плач, смех, холодный воздух, резкие запахи. Отмечается сниженная толерантность к физической нагрузке. Ухудшение состояния весной в сочетании с нарастанием симптомов аллергического ринита. Обострения затяжные, длительно сохраняется кашель. В ходе наблюдения уровень общего IgE имел тенденцию к повышению — 150 МЕ/мл, при проведении кожного тестирования выявлена минимальная бытовая и пыльцевая сенсibilизация. С 4 лет наблюдается эндокринологом, с диагнозом конституционально-экзогенное ожирение 1–2 степени, в дальнейшем — ожирение 3 степени. Длительно по-

лучал комбинированную базисную терапию высокими дозами ингаляционных стероидов в сочетании с пролонгированными β_2 -агонистами: салметерол + флутиказон (серетид) 50 мкг/250 мкг 2 раза в день в сочетании с антагонистами лейкотриеновых рецепторов: монтелукаст (сингуляр) в дозе 5 мг в сутки. Эффект терапии был положительным, но недостаточным. Учитывая тяжелое течение БА, недостаточную эффективность стандартной терапии высокими дозами ингаляционных стероидов в сочетании с пролонгированными адреномimetиками и рецепторными антагонистами лейкотриенов, сопутствующую патологию (высокая степень ожирения) ребенку в июле 2015 г. (в возрасте 11 лет) была начата терапия иммунобиологическим препаратом омализумаб (ксолар). Необходимая доза — 150 мг, 1 раз в месяц. Динамика состояния положительная, но полной стабилизации состояния достичь не удавалось. С января 2017 г. (в возрасте 13 лет) базисную терапию изменили, назначили ингаляционный стероид в сочетании с пролонгированным β_2 -агонистом: формотерол + будесонид (форадил комби) 12 мкг/400 мкг (1200 мкг/сут по будесониду) и сингуляр. Были попытки снижения дозы будесонида, перехода на серетид, но неудачно. Часто требовалась небулайзерная терапия (ингаляции беродуала и пульмикорта в связи с эпизодами кашля и снижения показателей пиковой скорости выдоха по данным пикфлоуметрии (ПФМ)). В ноябре 2019 г. (в возрасте 15 лет) дополнительно к форадилу комби был назначен м-холиноблокатор длительного действия — тиотропия бромид (спирива респимат) в качестве базисного препарата. Спирива респимат получает с января 2020 г., доза будесонида не менялась (1200 мкг/сут). Курсы мометазона фуората (назонекс) по поводу обострений аллергического ринита проводятся по 2 недели весной и осенью. Клинически был стабилен. Сохранялись минимальные нарушения бронхиальной проходимости по данным спирометрии. Последнее обострение БА осенью 2020 г., получал небулайзерную терапию с дальнейшим переходом на базисную терапию: форадил комби 12 мкг/400 мкг 2 раза в день и спирива респимат 5 мкг в день.

Данные осмотра при поступлении в стационар: состояние средней тяжести по заболеванию. Самочувствие не страдает. Вес — 91 кг, рост — 168,5 см, ИМТ — 32,05 (SDS=2,54), что соответствует ожирению легкой степени тяжести. Телосложение правильное. Кожные покровы смуглые, чистые, удовлетворительной влажности, без сыпи. Слизистые оболочки чистые, влажные. ЧД — 18 в минуту. Перкуторно над легкими определяется коробочный звук. Дыхание жесткое, неравномерное, в нижних отделах ослаблено, хрипов нет. ЧСС — 66 в минуту. АД — 120/80 мм рт.ст., SatO_2 — 99%. Тоны сердца

ясные, звучные, ритмичные. Перкуторно границы сердца не изменены. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме. ФВД — в пределах нормы (ОФВ₁ — 3,83 л; 113,6%; ФЖЕЛ — 5,91 л; 145,2%), проба с формотеролом положительная.

Пациенту введен омализумаб (ксолар) 150 мг, введение без нежелательных реакций. Рекомендована базисная терапия: ингаляции форадила комби 12 мкг/400 мкг 2 раза в день и спирива респимат 5 мкг в день.

Данный клинический случай демонстрирует течение тяжелой формы БА у пациента с ожирением, трудность подбора базисной терапии и постепенное достижение контроля над заболеванием, сопровождавшегося уменьшением тяжести ожирения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение и БА имеют общие патогенетические факторы, однако их сложные взаимодействия до сих пор плохо изучены. Идентификация фенотипа БА, сочетанной с ожирением, имеет решающее значение для начала лечения, поскольку для его эффективности необходим своевременный мультидисциплинарный подход. Специфическая терапия фенотипа БА с ожирением отсутствует. Помимо контроля и управления БА на основе оценки и устранения модифицируемых факторов, образ жизни пациентов с ожирением должен быть оптимизирован с помощью мероприятий, направленных на поощрение физической активности и здорового питания. Пошаговый подход с участием специалистов различного профиля (прежде всего, аллергологов и эндокринологов) на всех этапах ведения пациентов может иметь решающее значение для достижения оптимального контроля над заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021. <https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012021-h5224476>.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org.
3. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. International Journal of COPD. 2014; 9: 963–74.
4. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. Национальная программа. IV издание. М.; 2012.
5. Centers for Disease Control and Prevention, Asthma Data http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm.

6. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М.: Практика; 2014.
7. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков. Проблемы Эндокринологии. 2015; 2: 39–45.
8. Global Nutrition Report Shining a Light to Spur Action on Nutrition 2018. World Health Organization. <https://reliefweb.int/report/world/2018-global-nutrition-report-shining-light-spur-action-nutrition>.
9. Bentham J., Di Cesare M., Bilano V. et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128,9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390: 2627–42.
10. Lang J.E., Bunnell H.T., Hossain J. et al. Being Overweight or Obese and the Development of Asthma. *Pediatrics* 2018; 142(6): 1038–50.
11. Ahmadizar F., Vijverberg S.J., Arets H.G. et al. Childhood obesity in relation to poor asthma control and exacerbation: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016; 48: 1063–73.
12. Okubo Y., Nochioka K., Hataya H. et al. Burden of obesity on pediatric in patients with acute asthma exacerbation in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4: 1227–31.
13. Aragona E., El-Magbri E., Wang J. et al. Impact of obesity on clinical outcomes in urban children hospitalized for status asthmaticus. *Hosp Pediatr*. 2016; 6: 211–8.
14. Borrell L.N., Nguyen E.A., Roth L.A. et al. Childhood obesity and asthma control in the GALA II and SAGE II studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 697–702.
15. Forno E., Lescher R., Strunk R. et al. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 741–9.
16. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 62–83.
17. Новикова В.П., Эглит А.Э. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Вопросы детской диетологии. 2014; 12(3): 46–51.
18. Kim J.S., Alderete T.L., Chen Z. et al. Longitudinal associations of in utero and early life near-roadway air pollution with trajectories of childhood body mass index. *Environ. Health*. 2018; 17: 1–10.
19. Buteau S., Doucet M., Tétreault L.F. et al. A population-based birth cohort study of the association between childhood-onset asthma and exposure to industrial air pollutant emissions. *Environ. Int*. 2018; 121: 23–30.
20. Burke H., Leonardi-Bee J., Hashim A. et al. Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2012; 129: 735–44.
21. Wood L.G., Garg M.L., Gibson P.G. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011; 127: 1133–40.
22. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2018; 141: 1169–79.
23. Шилина Н.М., Сорокина Е.Ю., Гмошинская М.В. и др. Ассоциация полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs4994 гена ADRB3 с избыточной массой тела и ожирением у детей в возрасте 3–11 лет, проживающих в Москве. Вопросы детской диетологии. 2019; 17(3): 10–7. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-3-10-17.
24. Murphy A., Tantisira K.G., Soto-Quiros M.E. et al. PRKCA: a positional candidate gene for body mass index and asthma. *Am. J. Hum. Genet*. 2009; 85(1): 87–96.
25. Kuo N.W., Tung K.Y., Tsai C.H. et al. Beta3-Adrenergic receptor gene modifies the association between childhood obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2014; 134(3): 731–3.
26. Wang L., Murk W., Dewan A.T. Genome-Wide Gene by Environment Interaction Analysis Identifies Common SNPs at 17q21.2 that Are Associated with Increased Body Mass Index Only among Asthmatics. *PLoS ONE*. 2015; 10: 12.
27. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Новикова В.П., Зудинова Е.В. Молекулярные основы фенотипов ожирения. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100(4): 98–105.
28. Хавкин А.И., Колосова А.Д., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение лептина в педиатрии. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(4): 69–74.
29. Rastogi D., Suzuki M., Greally J.M. Differential epigenome-wide DNA methylation patterns in childhood obesity-associated asthma. *Sci. Rep*. 2013; 3: 2164.
30. Ahangari F., Sood A., Ma B. et al. Chitinase 3-like-1 Regulates Both Visceral Fat Accumulation and Asthma-like Th2 Inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2015; 191(7): 746–57.
31. Di Palma E., Filice E., Cavallo A. et al. Childhood Obesity and Respiratory Diseases: Which Link? *Children (Basel)*. 2021; 8(3): 177.
32. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J*. 2005; 26: 948–68.
33. Mastroianni C., Posa D., Cipriani F., Caffarelli C. Asthma and allergic rhinitis in childhood: What's new. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2016; 27: 795–803.
34. Cho Y., Shore S.A. Obesity, Asthma, and the Microbiome. *Physiology*. 2016; 31: 108–16.
35. Shore S.A., Cho Y. Obesity and Asthma: Microbiome-Metabolome Interactions. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2016; 54: 609–17.

36. Kamada N., Núñez G. Role of the Gut Microbiota in the Development and Function of Lymphoid Cells. *J. Immunol.* 2013; 190: 1389–95.
37. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N. et al. Induction of Intestinal Th17 Cells by Segmented Filamentous Bacteria. *Cell.* 2009; 139: 485–98.
38. Rastogi D., Fraser S., Oh J. et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. *J Respir Crit Care Med.* 2015; 191(2): 149–60.
39. Peters M.C., Kerr S., Dunican E.M. et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143(1): 104–13.
40. Kuruvilla M.E., Lee F. E.-H., Lee G.B. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019; 56(2): 219–33.
41. Маркова Т.Н., Фомина Д.С., Костенко А.А., Бобрикова Е.Н. Ожирение и бронхиальная астма: два заболевания с общими аспектами патогенеза. *Профилактическая медицина.* 2020; 23 (4): 126–32.
42. Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007; 117(1): 175–84.
43. Periyalil H.A., Wood L.G., Scott H.A. et al. Macrophage activation, age and sex effects of immunometabolism in obese asthma. *Eur Respir J.* 2015; 45(2): 388–95.
44. Francisco V., Pino J., Campos-Cabaleiro V. et al. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. *Front Physiol.* 2018; 9: 1–20.
45. Ubags N.D., Vernooij J.H., Burg E. et al. The role of leptin in the development of pulmonary neutrophilia in infection and Acute Lung Injury. *Crit Care Med.* 2014; 42(2): 143–51.
46. Eising J.B., Uiterwaal C.S., Evelein A.M. et al. Relationship between leptin and lung function in young healthy children. *Eur Respir J.* 2014; 43(4): 1189–92.
47. Sood A., Shore S.A. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma: Basic Mechanisms through Population Studies. *J Allergy (Cairo).* 2013: 785–835.
48. Zhang L., Yin Y., Zhang H. et al. Association of asthma diagnosis with leptin and adiponectin: A systematic review and meta-analysis. *J Investig Med.* 2017; 65(1): 57–64.
49. Kuschner F.C., Felix M.M.R., Kuschner M.C. et al. Severe asthma is associated with metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141: 1947–9.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.026.
50. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.J., Morgan W.J. et al. Increased incidence of asthmatic symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1344–9. DOI: 10.1164/ajrccm.163.6.2006140.
51. Чуркина Э.В., Лебеденко А.А., Порутчикова Ю.А. и др. Патогенетические аспекты фенотипа бронхиальной астмы с ожирением у подростков. *Российский аллергический журнал.* 2019; 16(1-2): 1168–71.
52. Hellings P.W., Vandekerckhove P., Claeys R. et al. Progesterone increases airway eosinophilia and hyper-responsiveness in a murine model of allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2003; 33: 1457–63. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01743.x.
53. Scott H.A., Gibson P.G., Garg M.L., Wood L.G. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 594–602. DOI: 10.1183/09031936.00139810.
54. Taveras E.M., Rifas-Shiman S.L., Camargo C.A. et al. Higher adiposity in infancy associated with recurrent wheeze in a prospective cohort of children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 1161–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.021.
55. Di Filippo P., Scaparrotta A., Rapino D. et al. Insulin resistance and lung function in obese asthmatic pre-pubertal children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018; 31: 45–51. DOI: 10.1515/jpem-2017-0182.
56. Han Y.Y., Forno E., Celedón J.C. Adiposity, fractional exhaled nitric oxide, and asthma in U.S. Children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190: 32–9. DOI: 10.1164/rccm.201403-0565OC.
57. Santamaria F., Montella S., De Stefano S. et al. Asthma, atopy, and airway inflammation in obese children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 965–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.06.002.
58. Yiallourous P.K., Savva S.C., Kolokotroni O. et al. Asthma: The role of low high-density-lipoprotein cholesterol in childhood and adolescence. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2014; 165: 91–9. DOI: 10.1159/000368405.
59. Arshi M., Cardinal J., Hill R.J. et al. Asthma and insulin resistance in children. *Respirology.* 2010; 15: 779–84. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01767.x.
60. Perez M.K., Piedimonte G. Metabolic asthma: Is there a link between obesity, diabetes, and asthma? *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2014; 34: 777–84. DOI: 10.1016/j.iac.2014.07.002.
61. Sánchez Jiménez J., Herrero Espinet F.J., Mengibar Garrido J.M. et al. Asthma and insulin resistance in obese children and adolescents. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2014; 25: 699–705. DOI: 10.1111/pai.12294.
62. Fang L.J., Huang C.S., Liu Y.C. et al. The lipid profile in obese asthmatic children compared to non-obese asthmatic children. *Allergol. Immunopathol.* 2016; 44: 346–50. DOI: 10.1016/j.aller.2015.12.004.
63. Алешина Е.И., Горячева Л.Г., Данилова Л.А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте. *Гастроэнтерология. Сер. Библиотека врача-специалиста.* М.; 2016.
64. Alkassabany Y.M., Farghaly A.G., El-Ghitany E.M. Prevalence, risk factors, and predictors of nonal-

coholic fatty liver disease among schoolchildren: A hospital-based study in Alexandria, Egypt. *Arab. J. Gastroenterol.* 2014; 15: 76–81. DOI: 10.1016/j.ajg.2014.05.002.

65. Rastogi D., Canfield S.M., Andrade A. et al. Obesity-associated asthma in children a distinct entity. *Chest.* 2012; 141: 895–905. DOI: 10.1378/chest.11-0930.
66. Diaz J., Farzan S. Clinical Implications of the Obese-Asthma Phenotypes. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2014; 34: 739–51.
67. Guler N., Kircerleri E., Ones U. et al. Leptin: Does it have any role in childhood asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 254–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.03.053.
68. Shore S.A., Terry R.D., Flynt L. et al. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118: 389–95. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.04.021.
69. Jensen M.E., Gibson P.G., Collins C.E. et al. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: A randomized controlled trial. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 43: 775–84.
70. Scott H.A., Gibson P.G., Garg M.L. et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: A randomized trial. *Clin. Exp. Allergy* 2013; 43: 36–49.
71. Ожирение у детей. Клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов. 2021.
72. Lautenbacher L.A., Jariwala S.P., Markowitz M.E., Rastogi D. Vitamin D and pulmonary function in obese asthmatic children. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51: 1276–83.
73. Di Genova L., Penta L., Biscarini A. et al. Children with obesity and asthma: Which are the best options for their management? *Nutrients.* 2018; 10: 1634.
74. Tachimoto H., Mezawa H., Segawa T. et al. Improved control of childhood asthma with lowdose, short-term vitamin D supplementation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy.* 2016; 71: 1001–9.
75. Vijayakanthi N., Grealley J.M., Rastogi D. Pediatric obesity-related asthma: The role of metabolic dysregulation. *Pediatrics.* 2016; 137: 5.
76. O'Sullivan B.P., James L., Majure J.M. et al. Obesity-related asthma in children: A role for vitamin D. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56: 354–61.
77. Фишман М.Б., Новикова В.П. Хирургическое лечение ожирения у подростков. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(6): 31–8. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-6-31-38.
78. Фишман М.Б., Новикова В.П. Показания к хирургическому лечению ожирения у подростков. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(4): 42–9. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-4-42-49.
79. Baltasar A., Lantsberg L., Rosental R.J. и др. Основы бариатрической медицины. Практическое руководство. СПб.; 2019.

REFERENCES

1. Bronhial'naya astma. [Bronchial asthma]. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF. 2021. <https://bazan-pa.ru/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012021-h5224476>. (in Russian)
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org
3. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of COPD.* 2014; 9: 963–74.
4. Bronhial'naya astma u detej. Strategiya lecheniya i profilaktika. [Bronchial Asthma in Children. Treatment Strategy and Prevention]. Nacional'naya programma. IV izdanie. Moskva; 2012. (in Russian)
5. Centers for Disease Control and Prevention, Asthma Data http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm.
6. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detej s endokrinnyimi zabolevaniyami [Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine disorders]. Pod red. I.I. Dedova i V.A. Peterkovej. Moskva: Praktika Publ.; 2014. (in Russian)
7. Peterkova V.A., Vasyukova O.V. K voprosu o novoy klassifikatsii ozhireniya u detej i podrostkov. [On the New Classification of Obesity in Children and Adolescents]. *Problemy Endokrinologii.* 2015; 2: 39–45. (in Russian)
8. Global Nutrition Report Shining a Light to Spur Action on Nutrition 2018. World Health Organization. <https://reliefweb.int/report/world/2018-global-nutrition-report-shining-light-spur-action-nutrition>.
9. Bentham J., Di Cesare M., Bilano V. et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128,9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017; 390: 2627–42.
10. Lang J.E., Bunnell H.T., Hossain J. et al. Being Overweight or Obese and the Development of Asthma. *Pediatrics* 2018; 142(6): 1038–50.
11. Ahmadizar F., Vijverberg S.J., Arets H.G. et al. Childhood obesity in relation to poor asthma control and exacerbation: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2016; 48: 1063–73.
12. Okubo Y., Nochioka K., Hataya H. et al. Burden of obesity on pediatric in patients with acute asthma exacerbation in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4: 1227–31.
13. Aragona E., El-Magbri E., Wang J. et al. Impact of obesity on clinical outcomes in urban children hospitalized for status asthmaticus. *Hosp Pediatr.* 2016; 6: 211–8.
14. Borrell L.N., Nguyen E.A., Roth L.A. et al. Childhood obesity and asthma control in the GALA II and SAGE

- II studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187: 697–702.
15. Forno E., Lescher R., Strunk R. et al. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 741–9.
 16. Kosenkova T.V., Novikova V.P. Bronhial'naya astma i ozhirenie u detej. Mekhanizmy vzaimosvyazi. [Bronchial asthma and obesity in children. Relationship mechanisms]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2019; 4(1): 62–83. (in Russian)
 17. Novikova V.P., Eglit A.E. Bronhial'naya astma i ozhirenie u detej. [Bronchial asthma and obesity in children]. *Voprosy detskoj dietologii.* 2014; 12(3): 46–51. (in Russian)
 18. Kim J.S., Alderete T.L., Chen Z. et al Longitudinal associations of in utero and early life near-roadway air pollution with trajectories of childhood body mass index. *Environ. Health.* 2018; 17: 1–10.
 19. Buteau S., Doucet M., Tétreault L.F. et al. A population-based birth cohort study of the association between childhood-onset asthma and exposure to industrial air pollutant emissions. *Environ. Int.* 2018; 121: 23–30.
 20. Burke H., Leonardi-Bee J., Hashim A. et al. Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics.* 2012; 129: 735–44.
 21. Wood L.G., Garg M.L., Gibson P.G. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 1133–40.
 22. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141: 1169–79.
 23. Shilina N.M., Sorokina E.Yu., Gmoshinskaya M.V. et al. Associaciya polimorfizmov rs9939609 gena FTO i rs4994 gena ADRB3 s izbytochnoj massoj tela i ozhireniem u detej v vozraste 3–11 let, prozhivayushchih v Moskve. [Association of rs9939609 polymorphisms of the FTO gene and rs4994 of the ADRB3 gene with overweight and obesity in children aged 3–11 years living in Moscow]. *Voprosy detskoj dietologii.* 2019; 17(3): 10–7. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-3-10-17. (in Russian)
 24. Murphy A., Tantisira K.G., Soto-Quiros M.E. et al. PRKCA: a positional candidate gene for body mass index and asthma. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; 85(1): 87–96.
 25. Kuo N.W., Tung K.Y., Tsai C.H. et al. Beta3-Adrenergic receptor gene modifies the association between childhood obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134(3): 731–3.
 26. Wang L., Murk W., Dewan A.T. Genome-Wide Gene by Environment Interaction Analysis Identifies Common SNPs at 17q21.2 that Are Associated with Increased Body Mass Index Only among Asthmatics. *PLoS ONE.* 2015; 10: 12.
 27. Smirnova N.N., Kuprienko N.B., Novikova V.P., Zudinova E.V. Molekulyarnye osnovy fenotipov ozhireniya. [Molecular basis of obesity phenotypes]. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2021; 100(4): 98–105. (in Russian)
 28. Havkin A.I., Kolosova A.D., Novikova V.P. Biologicheskaya rol' i klinicheskoe znachenie leptina v pediatrii. [Biological role and clinical significance of leptin in pediatrics]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2020; 15(4): 69–74. (in Russian)
 29. Rastogi D., Suzuki M., Greally J.M. Differential epigenome-wide DNA methylation patterns in childhood obesity-associated asthma. *Sci. Rep.* 2013; 3: 2164.
 30. Ahangari F., Sood A., Ma B. et al. Chitinase 3-like-1 Regulates Both Visceral Fat Accumulation and Asthma-like Th2 Inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191(7): 746–57.
 31. Di Palma E., Filice E., Cavallo A. et al. Childhood Obesity and Respiratory Diseases: Which Link? *Children (Basel).* 2021; 8(3): 177.
 32. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948–68.
 33. Mastorilli C., Posa D., Cipriani F., Caffarelli C. Asthma and allergic rhinitis in childhood: What's new. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016; 27: 795–803.
 34. Cho Y., Shore S.A. Obesity, Asthma, and the Microbiome. *Physiology.* 2016; 31: 108–16.
 35. Shore S.A., Cho Y. Obesity and Asthma: Microbiome-Metabolome Interactions. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2016; 54: 609–17.
 36. Kamada N., Núñez G. Role of the Gut Microbiota in the Development and Function of Lymphoid Cells. *J. Immunol.* 2013; 190: 1389–95.
 37. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N. et al. Induction of Intestinal Th17 Cells by Segmented Filamentous Bacteria. *Cell.* 2009; 139: 485–98.
 38. Rastogi D., Fraser S., Oh J. et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. *J Respir Crit Care Med.* 2015; 191(2): 149–60.
 39. Peters M.C., Kerr S., Dunican E.M. et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143(1): 104–13.
 40. Kuruvilla M.E., Lee F. E.-H., Lee G.B. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019; 56(2): 219–33.
 41. Markova T.N., Fomina D.S., Kostenko A.A., Bobrikova E.N. Ozhirenie i bronhial'naya astma: dva zabolevaniya s obshchimi aspektami patogeneza. [Obesity and bronchial asthma: two diseases with common aspects of pathogenesis]. *Profilakticheskaya medicina.* 2020; 23(4): 126–32. (in Russian)

42. Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007; 117(1): 175–84.
43. Periyalil H.A., Wood L.G., Scott H.A. et al. Macrophage activation, age and sex effects of immunometabolism in obese asthma. *Eur Respir J.* 2015; 45(2): 388–95.
44. Francisco V., Pino J., Campos-Cabaleiro V. et al. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. *Front Physiol.* 2018; 9: 1–20.
45. Ubags N.D., Vernooy J.H., Burg E. et al. The role of leptin in the development of pulmonary neutrophilia in infection and Acute Lung Injury. *Crit Care Med.* 2014; 42(2): 143–51.
46. Eising J.B., Uiterwaal C.S., Evelein A.M. et al. Relationship between leptin and lung function in young healthy children. *Eur Respir J.* 2014; 43(4): 1189–92.
47. Sood A., Shore S.A. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma: Basic Mechanisms through Population Studies. *J Allergy (Cairo).* 2013: 785–835.
48. Zhang L., Yin Y., Zhang H. et al. Association of asthma diagnosis with leptin and adiponectin: A systematic review and meta-analysis. *J Investig Med.* 2017; 65(1): 57–64.
49. Kuschnir F.C., Felix M.M.R., Kuschnir M.C. et al. Severe asthma is associated with metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141: 1947–9.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.026.
50. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.J., Morgan W.J. et al. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1344–9. DOI: 10.1164/ajrccm.163.6.2006140.
51. Churkina E.V., Lebedenko A.A., Porutchikova Yu.A. i dr. Patogeneticheskie aspekty fenotipa bronhial'noj astmy s ozhireniem u podrostkov. [Pathogenetic aspects of bronchial asthma phenotype with obesity in adolescents]. *Rossijskij allergicheskij zhurnal.* 2019; 16(1–2): 1168–71. (in Russian)
52. Hellings P.W., Vandekerckhove P., Claeys R. et al. Progesterone increases airway eosinophilia and hyper-responsiveness in a murine model of allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2003; 33: 1457–63. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01743.x.
53. Scott H.A., Gibson P.G., Garg M.L., Wood L.G. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 594–602. DOI: 10.1183/09031936.00139810.
54. Taveras E.M., Rifas-Shiman S.L., Camargo C.A. et al. Higher adiposity in infancy associated with recurrent wheeze in a prospective cohort of children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 1161–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.021.
55. Di Filippo P., Scaparrotta A., Rapino D. et al. Insulin resistance and lung function in obese asthmatic pre-pubertal children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018; 31: 45–51. DOI: 10.1515/jpem-2017-0182.
56. Han Y.Y., Forno E., Celedón J.C. Adiposity, fractional exhaled nitric oxide, and asthma in U.S. Children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190: 32–9. DOI: 10.1164/rccm.201403-0565OC.
57. Santamaria F., Montella S., De Stefano S. et al. Asthma, atopy, and airway inflammation in obese children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 965–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.06.002.
58. Yiallourous P.K., Savva S.C., Kolokotroni O. et al. Asthma: The role of low high-density-lipoprotein cholesterol in childhood and adolescence. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2014; 165: 91–9. DOI: 10.1159/000368405.
59. Arshi M., Cardinal J., Hill R.J. et al. Asthma and insulin resistance in children. *Respirology.* 2010; 15: 779–84. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01767.x.
60. Perez M.K., Piedimonte G. Metabolic asthma: Is there a link between obesity, diabetes, and asthma? *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2014; 34: 777–84. DOI: 10.1016/j.iac.2014.07.002.
61. Sánchez Jiménez J., Herrero Espinet F.J., Mengibar Garrido J.M. et al. Asthma and insulin resistance in obese children and adolescents. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2014; 25: 699–705. DOI: 10.1111/pai.12294.
62. Fang L.J., Huang C.S., Liu Y.C. et al. The lipid profile in obese asthmatic children compared to non-obese asthmatic children. *Allergol. Immunopathol.* 2016; 44: 346–50. DOI: 10.1016/j.aller.2015.12.004.
63. Aleshina Ye.I., Goryacheva L.G., Danilova L.A. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni v det'skom vozraste. *Gastroenterologiya. Ser. Biblioteka vracha-spetsialista.* Moskva; 2016. (in Russian)
64. Alkassabany Y.M., Farghaly A.G., El-Ghitany E.M. Prevalence, risk factors, and predictors of nonalcoholic fatty liver disease among schoolchildren: A hospital-based study in Alexandria, Egypt. *Arab. J. Gastroenterol.* 2014; 15: 76–81. DOI: 10.1016/j.ajg.2014.05.002.
65. Rastogi D., Canfield S.M., Andrade A. et al. Obesity-associated asthma in children a distinct entity. *Chest.* 2012; 141: 895–905. DOI: 10.1378/chest.11-0930.
66. Diaz J., Farzan S. Clinical Implications of the Obese-Asthma Phenotypes. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2014; 34: 739–51.
67. Guler N., Kierlerli E., Ones U. et al. Leptin: Does it have any role in childhood asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 254–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.03.053.
68. Shore S.A., Terry R.D., Flynt L. et al. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118: 389–95. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.04.021.
69. Jensen M.E., Gibson P.G., Collins C.E. et al. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: A randomized controlled trial. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 43: 775–84.

70. Scott H.A., Gibson P.G., Garg M.L. et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: A randomized trial. *Clin. Exp. Allergy* 2013; 43: 36–49.
71. Ozhirenie u detej [Obesity in Children]. *Klinicheskie rekomendacii. Rossijskaya asociaciya endokrinologov*. 2021. (in Russian)
72. Lautenbacher L.A., Jariwala S.P., Markowitz M.E., Rastogi D. Vitamin D and pulmonary function in obese asthmatic children. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51: 1276–83.
73. Di Genova L., Penta L., Biscarini A. et al. Children with obesity and asthma: Which are the best options for their management? *Nutrients*. 2018; 10: 1634.
74. Tachimoto H., Mezawa H., Segawa T. et al. Improved control of childhood asthma with lowdose, short-term vitamin D supplementation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*. 2016; 71: 1001–9.
75. Vijayakanthi N., Greally J.M., Rastogi D. Pediatric obesity-related asthma: The role of metabolic dysregulation. *Pediatrics*. 2016; 137: 5.
76. O'Sullivan B.P., James L., Majure J.M. et al. Obesity-related asthma in children: A role for vitamin D. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56: 354–61.
77. Fishman M.B., Novikova V.P. Hirurgicheskoe lechenie ozhireniya u podrostkov. [Surgical treatment of obesity in adolescents]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2018; 16(6): 31–8. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-6-31-38. (in Russian)
78. Fishman M.B., Novikova V.P. Pokazaniya k hirurgicheskomu lecheniyu ozhireniya u podrostkov. [Indications for surgical treatment of obesity in adolescents]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2018; 16(4): 42–9. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-4-42-49. (in Russian)
79. Baltasar A., Lantsberg L., Rosental R.J. i dr. Osnovy bariatricheskoy mediciny. [Fundamentals of bariatric medicine]. *Prakticheskoe rukovodstvo*. Sankt-Peterburg; 2019. (in Russian)