

УДК 616.248:616-056.52:616-053.2

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ. МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ

© Тамара Васильевна Косенкова¹, Валерия Павловна Новикова²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия. 197341, Санкт-Петербург, Аккуратова ул., 2

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Тамара Васильевна Косенкова — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова. E-mail: ilya236@yandex.ru

Резюме. Бронхиальная астма и ожирение — заболевания, формирующие в организме устойчивый воспалительный процесс. В первом случае он сосредоточен преимущественно в стенках дыхательных путей, во втором случае — более распространенный, влияющий на многие органы и системы. Условиями поддержания такого воспаления и его дальнейшего усиления могут быть: вовлечение в данный процесс больших объемов жировой ткани; участие в нем факторов врожденного и адаптивного иммунитета. При этом, формирование, течение бронхиальной астмы у детей, выраженность аллергического воспаления в легочной ткани и степень бронхиальной гиперреактивности существенно зависят от выраженности гиперплазии жировой ткани и активности воспалительного процесса в ней. Масса жировой ткани у ребенка является одним из факторов тяжелых неконтролируемых, резистентных к терапии форм бронхиальной астмы у пациентов, страдающих ожирением с детства. Можно выделить эндотип бронхиальной астмы — БА + ожирение, который характеризуется: более поздним дебютом заболевания; выраженной гиперреактивностью бронхов; преобладанием Th1–Th17 иммунного ответа; неконтролируемым течением; торпидностью к терапии ингаляционными глюкокортикостероидами; высокими дозами препаратов, необходимыми для достижения контроля над заболеванием; улучшением ответа на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами на фоне потери массы тела и применения витамина Д.

Ключевые слова: Бронхиальная астма, ожирение, дети, системное воспаление, эндотип бронхиальной астмы, гиперреактивность бронхов, торпидность к терапии ингаляционных глюкокортикостероидов, высокие дозы препаратов, необходимые для достижения контроля над заболеванием.

BRONCHIAL ASTHMA AND OBESITY IN CHILDREN. MECHANISMS OF INTERRELATION

© Tamara V. Kosenkova¹, Valeria P. Novikova²

¹ National Medical Research Center Almazov the Ministry of health. Russia, St. Petersburg. 197341, St. Petersburg, Akkuratova str., 2.

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Tamara V. Kosenkova — doctor of medical Sciences, Professor of the Department of children's diseases of the National medical research center. V.A. Almazov. E-mail: ilya236@yandex.ru

Summary. Bronchial asthma and obesity are diseases that form a stable inflammatory process in the body. In the first case, it is concentrated mainly in the walls of the respiratory tract, in the second case — more common, affecting many organs and systems. The conditions for maintaining such inflammation and its further strengthening may be: the involvement of large amounts of adipose tissue in this process; the participation of factors of innate and adaptive immunity in it. At the same time, the formation, the course of bronchial in children, the severity of allergic inflammation in the lung tissue and the degree of bronchial hyperreactivity significantly depend on the severity of hyperplasia of adipose tissue and the activity of the inflammatory process in it. Weight of adipose tissue in a child is one of the factors of severe uncontrolled, resistant to therapy forms of bronchial asthma in obese patients since childhood. It is possible to distinguish the endotype of bronchial asthma-BA + obesity, which is characterized by: later onset of the disease; severe bronchial hyperreactivity; prevalence of Th1-TH17 immune response; uncontrolled course; torpidness to therapy with inhaled glucocorticosteroids; high doses of drugs necessary to achieve control over the disease; improved response to therapy with inhaled glucocorticosteroids against the background of weight loss and the use of vitamin D.

Key words: Bronchial asthma, obesity, children, systemic inflammation, bronchial asthma phenotype, bronchial hyperreactivity, torpidity to therapy with inhaled glucocorticosteroids, high doses of drugs necessary to achieve disease control.

В последние годы во всем мире, в том числе и в нашей стране, отмечается повсеместный рост не только детей и взрослых с избыточной массой тела [1, 2, 3], но и пациентов, особенно детского возраста, страдающих бронхиальной астмой (БА) [4]. Ожирение и сахарный диабет 2-го типа признаны ВОЗ неинфекционными эпидемиями нашего времени в связи с их широкой распространенностью среди населения, в том числе и детского, а также высокими рисками для жизни и здоровья [1, 5]. При этом ожирение представляет собой гетерогенную группу патологических состояний, ассоциированных с повышенным риском заболеваемости и смертности [5, 6].

Бронхиальная астма остается на сегодняшний день одной из глобальных проблем общественного здравоохранения: до 10% его ресурсов тратится на ее лечение. По оценкам ВОЗ, в настоящее время около 334 млн людей в мире страдают БА и заболеваемость продолжает расти [7]. Распространенность бронхиальной астмы в разных странах на сегодняшний день составляет от 3% до 15%, причем в экономически развитых государствах за последние три десятилетия число лиц с этим диагнозом возросло более чем втрое. При этом контроль симптомов болезни даже при доступности необходимых лекарственных средств, по оценкам специалистов, не достигается более чем у 20% пациентов [7, 8].

Один из факторов, влияющих на течение БА, — ее гетерогенность. Разнообразие вариантов заболевания подробно описано в отечественной и зарубежной литературе и обобщено в последних вариантах международных и рос-

сийских руководств (GINA 2014, 2015; Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика, 2013, 2017). Однако недостаточно изученным вариантом или фенотипом остается сочетание бронхиальной астмы и ожирения.

В последние десятилетия одновременно с увеличением заболеваемости БА наблюдается и прогрессирующий рост числа лиц с избыточной массой тела разной степени выраженности, о чем свидетельствуют многочисленные эпидемиологические исследования [2, 3]. Поэтому и астма, и ожирение, в силу высокой распространенности и медико-социальной значимости, относятся к глобальным проблемам современного здравоохранения [9, 10].

При этом сочетание БА и ожирения является актуальной проблемой практического здравоохранения [11, 12, 13]. Эпидемиологические исследования показывают, что в тех регионах мира, где происходит увеличение заболеваемости астмой, среди населения наблюдается и прогрессирующий рост числа лиц с избыточным весом разной степени выраженности. Наличие ожирения сочетается с более высокой частотой возникновения астмы, а также с более высокой степенью тяжести ее течения [14, 15]. По данным исследования Ford E.S. и соавторов [16] в США среди пациентов с бронхиальной астмой 27% имеют ожирение. Вместе с тем проблема БА и ожирения присутствует и в педиатрической практике, поскольку сочетанная эпидемия (БА + ожирение) в развитых странах проявляется более наглядно именно в детском возрасте.

Несмотря на то, что механизмы развития ожирения организма окончательно не выясне-

ны, установлено, что накопление избыточной массы тела происходит вследствие увеличения объема адипоцитов без возрастания их количества, либо усиленного образования клеток жировой ткани из их предшественников (преадипоцитов), причем считается, что развитию ожирения в большей степени способствует накопление висцеральной жировой ткани в брюшной полости, чем избыточное отложение подкожной жировой клетчатки, которая метаболически менее активна. Известно, что избыточный индекс массы тела (ИМТ) значительно повышает риск развития различных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета и др. Однако в последние годы в мировой литературе появилось большое количество работ, посвященных изучению не только нарушений со стороны органов дыхания у детей с ожирением, но и исследования, в которых ожирение рассматривается как фактор риска развития бронхиальной астмы (БА), недостаточности ее контроля, а также как один из патогенетических механизмов аллергического воспаления в легочной ткани [17–25].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных анализу связи БА и ожирения, механизмы их взаимовлияния еще не до конца изучены. При этом рядом авторов показано, что оба заболевания имеют корни в раннем детстве, что может свидетельствовать о наличии общих механизмов формирования, способствующих реализации обоих фенотипов еще в раннем онтогенезе [26, 27].

Как для пациентов с БА, так и ожирением характерно наличие более высокой массы тела при рождении и высоких ее прибавок в последующие годы (у детей раннего возраста как с повышенным ИМТ, так и с высокой массой тела при рождении на 20% выше риск развития БА в будущем (RR1,2; 95% ДИ 1,1–1,3) [28]. При этом в ряде исследований указывается, что нарастание массы тела в раннем онтогенезе независимо от массы при рождении ассоциировано с ожирением у взрослых [23, 29].

Рядом авторов показано, что пренатальное питание играет большую роль в развитии как БА, так и ожирения, однако механизмы, обуславливающие эти процессы, достаточно сложные и еще не до конца изучены. Считается, что внутриутробное питание плода, а также специфические нутриенты в пренатальном периоде (например, антиоксиданты, жирные кислоты и витамин D) могут влиять на становление БА и аллергические заболевания с помощью эффектов в отношении формирования иммунной си-

стемы и развития легких [30], а также на риск ожирения через нарушения центральных эндокринных регуляторных систем и программирования развития фетальной жировой ткани. При этом отмечено, что относительный риск формирования бронхиальной астмы в подростковом возрасте у детей, имеющих высокую массу тела в перинатальном периоде и в раннем детстве, был выше на 50% в сравнении с аналогичными по возрасту группами без признаков ожирения [27, 31, 32].

В проспективных эпидемиологических исследованиях последних лет продемонстрировано, что ожирение ассоциируется с бронхиальной астмой как у детей, так и у взрослых [33–35], а повышение массы тела является фактором риска в развитии БА [36, 37]. Согласно данным исследования Beuther D.A. и соавторов [15], заболеваемость БА и ИМТ обнаруживает прямую зависимость: при увеличении ИМТ повышается частота развития астмы. В GINA и стандартах National Heart, Lung, and Blood Institute повышенный ИМТ указан как фактор риска развития БА [38].

Анализ результатов многочисленных исследований из Швеции, Германии, Бразилии, США, а также результаты двух метаанализов показали существование дозозависимости между избыточным весом или ожирением и астмой: у детей с избыточной массой тела и ожирением риск развития астмы выше, чем у детей с нормальным весом [39–41]. Так, метаанализ четырех исследований [42] показал, что у детей школьного возраста ИМТ более 85-перцентилей был связан с 50% повышением вероятности сравнительного риска развития БА в будущем (relative risk — RR1,5; 95% ДИ 1,2–1,8). Кроме того, у детей с ожирением, чаще, чем в среднем по группе, наблюдаются: бронхиальная астма [43–45]; хронические обструктивные заболевания легких [44]; синдром обструктивного апноэ сна [46–48], а респираторные заболевания, со своей стороны, способствуют утяжелению клинических проявлений ожирения [49–51].

Риск развития БА у взрослых пациентов повышается в соответствии с исходным индексом массы тела (ИМТ) (по сравнению с лицами с нормальной массой тела у обследованных с избыточной массой (ИМТ 25–29,9 кг/м²) вероятность риска развития БА повышалась на 38% (odds ratio — OR1,38; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17–1,62), а у лиц с ожирением (ИМТ30 кг/м² и более) вероятность риска увеличивалась на 92% (OR1,92; 95% ДИ 1,43–2,59) [52–54]. По данным Sama S.R. [8], вновь

возникшие случаи астмы в общей взрослой популяции составляют 0,5% в год и соотношение лиц с нормальным ИМТ к лицам с повышенным ИМТ равно 1:2.

В ряде исследований отмечено наличие половых различий. Так, среди взрослых риск развития БА отчетливо увеличивается у женщин, хотя это отмечено не во всех работах, в частности авторы работы [15] считают, что риск у мужчин и женщин одинаков. А в исследовании Castro-Rodriguez J. A. и соавторов было продемонстрировано, что у девочек, которые имели повышенную массу тела в возрасте от 6 до 11 лет, риск развития бронхиальной астмы в 7 раз выше, чем у девочек с нормальной массой тела [44]. Доказано существование взаимосвязи ожирения, БА с питанием матери во время беременности и кормления грудью, колонизацией кишечника ребенка (неонатальный и ранний детский возраст) [10, 55, 56]. Активно изучается микробиота у детей с бронхиальной астмой [57–63] и микробиота при ожирении [64–66], а также влияние коррекции микробиоты на течение обоих заболеваний.

В настоящее время неоспоримо доказано, что при ожирении повышается риск развития и ухудшается контроль над течением БА, снижается ответ пациента на ИГКС, при этом формируется трудно контролируемый фенотип заболевания с проявлениями дозозависимости или резистентности к ингаляционным глюкокортикостероидам (иГКС) [67–70]. Кроме этого, ожирение связано с более низким качеством жизни больных БА по сравнению с больными БА без ожирения [71]. Существует предположение, что взаимосвязь между бронхиальной астмой и ожирением является эпифеноменом, показывающим, что ожирение — фактор риска для возникновения и развития бронхиальной астмы [72].

В детском возрасте преобладает атопический фенотип БА, при котором может наблюдаться коморбидность с ожирением. Однако у детей с первичным ожирением возможен и другой фенотип БА, где первичными являются нарушения липидного обмена и лишь затем нарушается механика дыхания, повышается бронхиальная реактивность и развиваются характерные для БА обструктивные нарушения дыхания.

Взаимовлияние БА и ожирения традиционно объясняется 4 группами факторов: генетическими, воспалительными, гормональными и механическими. Рассмотрим их по порядку.

Генетические механизмы. В последнее время значительный интерес в поиске взаимосвязи бронхиальной астмы и ожирения представляют

генетические исследования с выявлением общих генов, при этом обнаружены четкие связи между фенотипическими проявлениями ожирения и БА и вариантами генов-кандидатов [73].

Учитывая сложность патогенеза БА, число генов-кандидатов заболевания достаточно велико: гены цитокинов (интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)); гены рецепторов Т- и В-клеток; гены главного комплекса гистосовместимости; гены факторов воспаления (протеазы), гены хемокинов и молекул межклеточной адгезии; гены рецепторов цитокинов; гены внутриклеточных сигнальных молекул и др. Идентификация кандидатных и других генов, полногеномный поиск генов с анализом сцепления БА с большим набором высокоинформативных генетических маркеров позволили выявить сцепление БА с локусами 5q31.1–33, 6p12–21.2, 11q12–13, 12q14–24.1, 13q12–22, 14q11–12, 16p12.1–11.2 и Xq28/Yq12. Именно здесь расположены наиболее важные гены заболевания, контролирующие ключевые звенья патогенеза. Так, хромосома 5q23–34 содержит гены для бета-2-адренорецепторов и гены рецепторов ГКС, ответственных за тонус дыхательных путей, активность симпатической нервной системы и впоследствии за модуляцию воспаления как при астме, так и при ожирении. С локусом 5q31.1–33 связаны гены-кандидаты, контролирующие интерлейкины (ИЛ) 3, 4, 5; 5q35 — лейкотриен С4-синтазу; 6p21.3–23 — главный комплекс гистосовместимости 2-го класса и ФНО-альфа; 10q11.2 — липоксигеназу; 12q24.3 — NO-синтазу 1; 11q12–13 — CC16 (CC10, утероглобин), противовоспалительный белок легких. На сегодняшний день выявлено более 600 генов, маркеров и участков хромосом, которые имеют отношение к развитию ожирения. Например, гормон лептин, который кодируется одним из таких генов (назван *ob* от *obesity*), действует в качестве эндогенного регулятора массы тела. Значительная доля фенотипических вариаций при БА и ожирении является результатом генетического влияния. Наиболее перспективными являются геномные области, которые содержат гены, связанные как с ожирением, так и с бронхиальной астмой (5q23–32, 6p21–23, 11q13, 12q13 и-24) [38, 73–78].

Анализ больших рандомизированных исследований по генетической предрасположенности к сочетанной патологии БА и ожирения показал, что имеющиеся генные девиации оказывают плейотропный эффект на оба состояния и влияют на общие патофизиологические механизмы. Так, исследования [79] выявили, что на

8% генетическая составляющая при ожирении такая же, как при БА. Несмотря на то, что это кажется незначительным, это все же больше, чем 5% генетической составляющей влияния средовых факторов, общих для ожирения и БА. При проведении ряда исследований с использованием анализа сцепления [76] были идентифицированы регионы в геноме, в которых находятся гены, ассоциированные с БА и ожирением: обнаружены регионы перекрывания в положениях 5q, 6p, 11q, 12q, которые могут содержать гены, предрасполагающие к формированию обоих состояний, однако к настоящему времени лишь 5 кандидатных генов ассоциированы как с БА, так и с ожирением [77, 78]. Генетический дефект, который встречается в большинстве случаев описываемого фенотипа (БА + ожирение), чаще всего связан с геном β 2-адренергических рецепторов (ADRB2), TNF-геном, геном лимфотоксина α (LTA), геном рецептора витамина D (VDR), геном протеинкиназы (PRKCA), а также глюкокортикоидных рецепторов и локализуется на хромосоме 5q (табл. 1). [77, 79, 80].

В исследованиях ряда авторов [81] показано существование ассоциации между полиморфизмом 308-G/A гена TNF α (TNF, 6p21.3) (фактор некроза опухоли α (TNF α) — один из ключевых провоспалительных и иммунорегуляторных факторов, играющий основную роль в развитии воспалительных и аутоиммунных заболеваний) и БА, а также ожирением [82]. Кроме того, вариант NcoI гена лимфотоксина α (LTA, 6p21.3) (лимфотоксин α -TNF β , принадлежащий к суперсемейству гена TNF, провоспалительный цитокин, продуцируемый лимфоцитами и выполняющий множественные роли в регуляции иммунологических и воспалительных реакций), взаимодействующий с полиморфизмом 308-G/A гена TNF, ассоциирован с раз-

личными фенотипами, связанными с БА [83, 84, 85], в то время как полиморфизм T60N ассоциирован с окружностью талии и другими фенотипами метаболического синдрома [80, 86]. При этом несколько вариантов гена рецептора витамина D (VDR, 12q13) ассоциированы с фенотипами, связанными с БА [87]. В исследовании [88] по изучению полиА-повторов в 3'-нетранслируемой области этого гена и полиморфизма BsmI у женщин, находящихся в пременопаузе, показано наличие ассоциации этих параметров с массой тела и массой жира.

Таким образом, многочисленные исследования указывают, что у лиц с ожирением повышена активность генов, ответственных за процессы хронического воспаления при БА и установлены физиологические механизмы взаимосвязи бронхиальной астмы и ожирения.

Воспалительные механизмы. В последние годы многочисленные исследования показали, что ожирение — это заболевание, одним из составных элементов которого является хроническое воспаление, охватывающее весь организм в целом, характеризующееся малой интенсивностью воспалительного процесса, способное оказывать системное действие, в том числе и на органы дыхания [89].

Связь БА и ожирения становится более очевидной, если подробнее рассмотреть механизмы системного хронического воспаления, возникающего при чрезмерном накоплении в организме жировой ткани [90–93]. В условиях ожирения структурные элементы жировой ткани находятся в состоянии нарастающей гипертрофии и постоянного оксидативного стресса, вызванного токсическим воздействием промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот, что приводит к активации внутриклеточных сигнальных систем в адипоцитах и пролиферации клеток макрофагального типа в жировой ткани [94, 95].

Таблица 1

Гены, ассоциированные с БА и ожирением [56]

Ген	Положение	Вариант, ассоциированный с фенотипами БА	Вариант, ассоциированный с фенотипами ожирения
β 2-адренергического рецептора (ADRB2)	5q31–32	Arg16	Gln27
Фактора некроза опухолей α (TNF)	6p21.3	308-G/A	308-G/A
Лимфотоксина α (LTA)	6p21.3	NcoI	T60N
Рецептора витамина D (VDR)	12q13	Множественные варианты	ПолиА-повтор в 3'-нетранслируемой области и полиморфизм BsmI

При ожирении увеличивается не только количество, но и размер адипоцитов, которые являются источником синтеза и секреции цитокинов и биологически активных медиаторов — адипоцитокинов с различными эффектами. Адипоцитокины — белки, синтезируемые и выделяемые из жировой ткани — включают в себя цитокины, хемокины, гормоны, которые активируют и далее усиливают воспалительные процессы во всей жировой ткани, что приводит к генерализации воспаления с повышением синтеза таких провоспалительных цитокинов, как TNF- α , интерлейкин-1- β (ИЛ-1 β) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), а также С-реактивного белка (СРБ) [96]. Отмечено, что TNF- α , ИЛ-6 и лептин у пациентов, страдающих ожирением и БА, выше, чем у пациентов без ожирения [97].

При этом установлено, что лептин стимулирует синтез провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) и влияет на ТН1-опосредованный иммунный ответ [98].

Как известно, ключевыми резидентами жировой ткани являются макрофаги и тучные клетки — им отводится основная роль в механизме переключения метаболических эффектов ожирения в иммунный ответ, что приводит к увеличению пула воспалительных клеток, которые формируют определенный функциональный эндотип — БА + ожирение. Кроме того, макрофагами выделяются основные воспалительные цитокины — TNF α , IL-6, фактор хемотаксиса макрофагов/моноцитов и т.д., что приводит к активации внутриклеточных сигнальных систем в адипоцитах и экспрессии указанных выше факторов, осуществляющих хемотаксис, что, в свою очередь, активирует и усиливает воспалительные процессы во всей жировой ткани организма, вызывая генерализацию воспаления с повышением синтеза соответствующих провоспалительных цитокинов — ИЛ-1-бета, ИЛ-6, С-реактивного белка [97–101].

Следовательно, синтез адипоцитами и макрофагами жировой ткани большого количества провоспалительных цитокинов обладает синергичным эффектом, усиливая и распространяя воспалительный процесс в организме, тем самым способствуя синтезу новых цитокинов и привлечению в очаг воспаления новых клеток. Это может объяснять более тяжелое течение БА при ожирении.

TNF- α — полипептидный цитокин, выполняющий регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе и воспалении. Основные продуценты TNF- α — моноциты и макрофаги, лимфоциты, ЕК, гранулоциты крови,

Т-лимфоциты и др. Основные проявления биологической активности TNF- α : угнетение синтеза ключевого фермента липогенеза — липопротеинкиназы; участие в регуляции иммунного ответа и воспаления, в том числе, при ожирении и БА. TNF- α , уровень которого существенно повышен при ожирении, также играет роль в отдельных звеньях патогенеза БА. Так, при БА TNF- α : индуцирует развитие ранней фазы аллергического ответа в виде острого воспаления, проявляющегося бронхоспазмом, отеком слизистой оболочки и гиперсекрецией слизи; участвует в развитии структурных изменений бронхов и хронизации аллергического воспалительного процесса. При этом установлено, что увеличение TNF- α при БА всегда сочетается со снижением ответа на терапию ИГКС. При фенотипе БА + ожирение определяется прямая зависимость ИМТ и уровня TNF- α . Следовательно, увеличение TNF- α может свидетельствовать об активном воспалении как в легочной, так и жировой ткани [102, 103].

Кроме того, как при БА, так и при ожирении установлено снижение интерлейкина-10, подавляющего продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α , что также может рассматриваться как один из факторов, увеличивающих степень воспалительной реакции в организме и предрасполагающих к более тяжелому течению астмы у тучных лиц [99].

При этом известно, что ИЛ-6, продуцируемый активированными макрофагами в жировой ткани, обладает способностью стимулировать реакции, контролируемые Th-2-хелперами, т.е. атопические реакции, в основе которых лежит Th-2- иммунный ответ, могут либо усиливаться, либо изменяться под воздействием постоянного избыточного синтеза ИЛ-6 у пациентов с ожирением. Это также может рассматриваться как один из факторов, увеличивающих степень воспалительной реакции в организме и предрасполагающих к более тяжелому течению БА у пациентов с ожирением [104].

Также на фоне ожирения характерно повышение индекса про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β |IL-4; IL-6|IL-4; FNO α |IL-4). Данный индекс повышается и у больных с бронхиальной астмой и должной массой тела [105]. Но у больных с бронхиальной астмой и ожирением данный показатель достигает еще больших значений. При сравнении больных с ожирением и с должной массой тела индекс про-/противовоспалительных цитокинов больше в 2,16; 2,25 и 1,88 раза соответственно [103, 105–107].

Таким образом, молекулярно-клеточные механизмы, участвующие в патогенезе как ожирения, так и БА, во многом совпадают. Следовательно, высока вероятность того, что они могут взаимно влиять друг на друга.

Все перечисленные цитокины, являясь продуктами синтеза активированных макрофагов, обладают, в свою очередь, способностью стимулировать активность других клеточных элементов иммунной системы, что ведет к последующему дальнейшему усилению воспалительного ответа. В этой связи одной из наиболее важных мишеней провоспалительных цитокинов, синтезируемых макрофагами и адипоцитами, являются Т-хелперы, регуляторные субпопуляции Т-лимфоцитов, осуществляющие контроль характера, направленности и интенсивности иммунного ответа. Воспаление, генерируемое активированными макрофагами при ожирении, не связано с проникновением в организм чужеродного агента и, следовательно, не имеет специфической антигенной направленности и не связано с синтезом специфических антител [108, 109].

Таким образом, именно абдоминальная жировая ткань, имеющая наибольшую метаболическую активность, становится постоянным источником значительных количеств провоспалительных цитокинов, синтезируемых как самими адипоцитами, так и мигрировавшими в жировую ткань макрофагами, что приводит к формированию и поддержанию в организме хронического вялотекущего воспалительного процесса, а также может запустить гиперреактивность бронхов у ребенка и под влиянием внешних раздражителей способствовать появлению симптомов БА. Неинтенсивный, но системный воспалительный процесс в жировой ткани может способствовать утяжелению симптомов БА, утрате контроля, недостаточной эффективности базисной терапии ИГКС [109].

Особенность данного воспаления заключается в том, что оно не вполне соответствует общепринятому патофизиологическому представлению об этом процессе. Для его описания были даже предложены специальные термины, такие как мета-воспаление или пара-воспаление. Его характерной чертой можно считать невысокую интенсивность, не дающую прямых клинических симптомов, но, в то же время, выраженную системность, т.е. воздействие на широкий спектр органов и тканей, приводящее к изменению их метаболизма, нарушению их функции и параллельной активации в них реакций иммунной системы [110].

Следовательно, специфический эндотип БА с вариabельным ответом на терапию на фоне жи-

рения обусловлен специфическими патофизиологическими особенностями воспалительной реакции. Механизм неэозинофильного воспаления в бронхах при БА в сочетании с ожирением до конца не ясен, но считается, что нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей при БА ассоциирован с повышением уровней ИЛ-8, нейтрофильной эластазы и высокомолекулярной формы матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9). При этом у лиц с ожирением и патологическим ожирением после проведения хирургического бариатрического лечения выявлено существенное снижение концентрации в плазме крови ММП-9 и метаболитов NO, а также снижение активности 5 ассоциирующихся с БА генов, в том числе таких ключевых факторов, как интерлейкин-4, LIGHT, лимфотоксин- β и интерлейкин-33. Эти изменения отмечали параллельно с уменьшением массы тела больных и улучшением их состояния в отношении диабетического статуса. Это еще раз подчеркивает общие воспалительные механизмы ожирения и БА [111].

Липопротеиды (ЛП) — основная транспортная форма липидов в организме. Липопротеиды занимают ключевое положение в транспорте и метаболизме липидов. Увеличение ЛП в крови отмечают при ожирении. Липопротеиды оказывают иммуномодулирующее действие, которое реализуется через пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов, функцию регуляторных Т-супрессоров и продукцию ими цитокинов. С нарушениями липидного обмена связаны: высокая частота патологии лор-органов с формированием хронических тонзиллитов, аденоидитов, синуситов, фарингитов; формирование ПА и АД, которые являются факторами риска развития БА [112].

Фосфолипиды — отвечают за поддержание структуры клеток и возобновление поврежденных тканей, образуя двойной липидный слой клеточной мембраны, перемещают другие виды липидов по организму и служат растворителем для некоторых видов веществ. Из фосфолипидов клеточных мембран образуется арахидоновая кислота, которая является родоначальником медиаторов воспаления [113, 114].

Одним из триггеров тяжелой БА считается кризис окислительно-восстановительного гомеостаза. При тяжелой БА у детей отмечается увеличение недоокисленных продуктов, которые усугубляют бронхоспазм и увеличивают продукцию слизи в просвете бронхов. Увеличение малонового диальдегида и снижение уровня глутатиона в выдыхаемом воздухе и плазме свидетельствуют о повреждении липидного компонента клеточных мембран и крайне тяже-

лом течении БА у детей. Однако оксидативный стресс в большей степени связан с патогенезом ожирения, но не БА. При этом недоокисленные продукты могут служить дополнительным фактором в процессе активации провоспалительных цитокинов. У лиц с ожирением и патологическим ожирением в плазме крови выявлены повышенные концентрации двух ассоциирующихся с бронхиальной астмой факторов — матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), которая ассоциируется с процессами воспаления при бронхиальной астме, и метаболитов оксида азота (nitric oxide — NO), являющихся индикаторами оксидативного стресса. Следовательно, уровень оксидативного стресса, наиболее выраженный при ожирении, может служить фактором, утяжеляющим течение БА и повышающим бронхиальную гиперреактивность [115, 116].

Специфические нутриенты, связанные с БА, также ассоциированы и с ожирением. Во многих исследованиях к настоящему времени документировано, что дети и взрослые с ожирением имеют более низкие концентрации антиоксидантов, включая витамины Е и С, каротиноиды и селен [117]. Это может являться результатом сниженного потребления этих нутриентов [118], но, может быть, также обусловлено повышенным системным оксидативным стрессом и специфическим оксидативным стрессом, связанным, собственно, с жировой тканью у больных с ожирением, который ведет к усиленному окислительному катаболизму этих нутриентов. Обнаружено, что ожирение является фактором риска развития низкого уровня циркулирующего витамина D [119, 120].

Витамин D — липофильный витамин, при этом установлено, что дети с ожирением имеют более высокий риск развития его дефицита. Низкий уровень витамина D у пациентов с БА ассоциирован с повышением тяжести и снижением контроля заболевания, ростом частоты тяжелых обострений, значимым снижением функции легких и увеличением гиперреактивности дыхательных путей. При введении в терапию вместе с ингаляционными ГКС витамина D модулируется секреция провоспалительных цитокинов гладкомышечными клетками дыхательных путей. Оба фактора — низкий уровень витамина D и избыточный вес/ожирение — связаны со снижением ответа на ингаляционные ГКС при оценке функции легких [56, 121, 122].

ГОРМОНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Несколько механизмов, определяющих особенность БА, связанной с ожирением: наличие таких коморбидных состояний, как гастроэзо-

фагеальная рефлюксная болезнь и апноэ во сне; системное воспаление, ассоциированное с ожирением (повышение уровней циркулирующих цитокинов, таких как IL-6, TNF α ; оксидативный стресс); а также гормоны ожирения (лептин, адипонектин, резистин).

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что подкожная и висцеральная жировая ткань являются не только пассивными источниками энергии, но и важным эндокринным органом, который регулирует разнообразные физиологические функции: от депонирования липидов и превращения жировых калорий в тепло (последнее характерно только для клеток бурой жировой ткани), до выработки специальных белков — адипокинов, которые участвуют в поддержании энергетического гомеостаза, регуляции метаболизма глюкозы и липидов, а также чувствительности тканей к инсулину. Особое внимание в последнее время привлекает адипокин *лептин* (от греческого слова «лептос» — «тонкий»), концентрация которого в сыворотке крови не только отражает суммарный энергетический резерв жировой ткани, но и доказана его роль в апоптозе жировых клеток, в результате чего, энергозависимый процесс упорядоченной гибели «избыточных» или функционально аномальных клеток обеспечивает поддержание тканевого гомеостаза. Кроме того, лептин является главным регулятором инициации и непосредственным участником воспалительных реакций в организме [123].

Адипокин лептин секретируется жировой тканью, его уровень пропорционален жировой массе. Лептин воздействует на гипоталамус, вызывая чувство сытости и увеличивая метаболизм. Уровни лептина в крови значительно повышены у людей с ожирением, что свидетельствует о лептинорезистентности при ожирении [15]. Функция лептина состоит в том, что он стимулирует пролиферацию эндотелия, что приводит к улучшению кровоснабжения жировой ткани и ее прогрессивному росту. Постоянно нарастающий объем жировой ткани становится постоянным источником факторов, поддерживающих системное воспаление, утяжеляющее клиническое течение астмы. Следовательно, бронхиальная астма и ожирение представляют собой заболевания, формирующие в организме устойчивый воспалительный процесс. Один из механизмов регуляторного действия лептина связан с инициацией апоптоза жировых клеток [124].

Лептин обладает свойствами повышать уровень фактора роста сосудистого эндотелия и изменять функцию регуляторных клеток им-

мунной системы [125]. Связь лептина с воспалением также подтверждается обнаружением его повышенных сывороточных концентраций при хронических воспалительных процессах, включая бронхиальную астму. Специфическая роль лептина именно в отношении астмы была продемонстрирована в опытах на мышах, где был показан его эффект в виде усиления бронхоспазма при введении антигена на фоне предшествовавшей сенсibilизации, что, в целом, сходно с механизмом развития атопической астмы у человека [22]. Кроме того, увеличение сывороточных концентраций лептина при наличии сенсibilизации сопровождается нарастанием уровня продукции цитокинов, обеспечивающих развитие иммунного ответа по Th-2 типу. По-видимому, лептин имеет возможность влиять на течение астмы через различные звенья ее патогенеза: это и регуляторное звено, связанное с активацией определенных субпопуляций лимфоцитов, и эффекторное звено, определяющее развитие клинических явлений бронхиальной обструкции. Уровни лептина выше в крови у пациентов с бронхиальной астмой по сравнению с лицами, не страдающими данным заболеванием [137].

Доказано влияние лептина на пролиферацию Т-лимфоцитов, баланс Th1/Th2, активацию и привлечение моноцитов и макрофагов в очаг воспаления. Лептин способен поддерживать воспалительный процесс при БА путем: активации эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов через дифференцированные внутриклеточные сигнальные каскады; стимуляции миграции эозинофилов, хемотаксиса нейтрофилов, освобождения ими кислородных радикалов; повышения синтеза лейкотриенов и простагландинов макрофагами, интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухолей (ФНО- α), хемокинов, экспрессии маркеров активации лимфоцитов и молекул адгезии ICAM-1, CD18 на эозинофилах; снижения активности и пролиферации регуляторных Т-лимфоцитов [127, 138]. Полагают, что системное воспаление при ожирении способствует аллергическому воспалению, а лептинергический сигнальный путь рассматривают как один из центральных экзокринных механизмов патогенеза неатопической БА у взрослых и детей [55, 127, 129].

Многие исследователи подчеркивают, что лептин, как провоспалительный гормон, является независимым предиктором развития БА, особенно у мальчиков, независимо от ИМТ [82, 130]. Во-первых, лептин играет ведущую роль в нормальном развитии легких, определяя дифференцировку липофибробластов в нормальные

фибробласты и синтез фосфолипидов легочно-го сурфактанта. Во-вторых, лептин, будучи иммуномодулятором, вместе с провоспалительными цитокинами (TNF α , ИЛ-6, трансформирующий фактор роста β 1 и С-реактивный белок) обуславливает провоспалительный эффект [95]. В-третьих, ингибирование лептинергического сигнального пути может быть использовано при разработке патогенетической терапии БА, как это обсуждается с точки зрения замедления прогрессирования атеросклероза у больных с ожирением и повышенным уровнем лептина в крови [131].

Установлена связь между уровнем лептина и наличием эпидермальной и лекарственной сенсibilизации у больных БА с ИМТ 25 кг/м² и более, уровнем лептина и эозинофилией в мокроте. [133]. Следовательно, фенотип БА + ожирение имеет четко очерченные особенности: БА характеризуется более тяжелым течением, с частыми обострениями, снижением контроля над заболеванием. При этом отмечено, что у больных с сочетанием БА и ожирения не наблюдается признаков выраженного клеточного воспаления. Именно этим фактом объясняют сравнительную резистентность к глюкокортикоидам у таких пациентов [133].

Следовательно, провоспалительные функции лептина приводят к тому, что постоянно нарастающий объем жировой ткани становится не просто метаболически активным элементом организма, а постоянным источником факторов, поддерживающих системное воспаление, которое в свою очередь может утяжелять клиническое течение БА.

Адипонектин является одним из самых распространенных генных продуктов в жировой ткани. При ожирении, в отличие от других адипокинов, в сыворотке крови отмечается снижение уровней адипонектина [48]. Это сопровождается усилением воспаления дыхательных путей и снижением бронхиальной проходимости, т.к. на гладкой мускулатуре бронхов есть рецепторы к адипонектину [82, 134, 135].

Адипонектин обладает противовоспалительными свойствами, поэтому можно предположить, что его снижение при ожирении может способствовать развитию бронхиальной астмы. Важно отметить, что адипонектин ингибирует пролиферацию культивируемых клеток гладких мышц сосудов. Если адипонектин имеет одинаковое влияние на гладкую мускулатуру дыхательных путей, то снижение его уровня у тучных людей также может привести к приступу удушья. Следовательно, увеличение лептина и сниженный уровень адипонектина при ожире-

нии могут оказывать влияние на особенности аллергического воспаления дыхательных путей, способствуя поддержанию хронического аллергического воспаления и формированию гиперреактивности бронхиального дерева [97].

Резистин — гормон жировой ткани, контролирующей чувствительность к инсулину клеток, а также возможность захвата глюкозы в адипоциты — провоспалительный адипокин. Резистин синтезируется жировыми клетками, делая ткани человеческого организма нечувствительными к действию инсулина. При БА уровни провоспалительных адипокинов в мокроте (лептина и резистина) коррелируют с показателями ФВД с прямой зависимостью, а уровни противовоспалительного адипокина в мокроте (адипонектина) — с обратной зависимостью. Следовательно, содержание адипокинов в бронхиальном секрете является одним из регуляторных местных механизмов, участвующих в контроле системных уровней воспалительных реакций при обострении БА [136, 137]. Гормоны щитовидной железы при ожирении и бронхиальной астме часто бывают изменены, что также обуславливает взаимосвязь этих заболеваний [127, 138].

МЕХАНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Ожирение вызывает значительные нарушения механики дыхания, ухудшает переносимость физических нагрузок. К нарушениям механики дыхания относятся: уменьшение легочных объемов, повышение сопротивления мелких дыхательных путей, нарушения регуляции дыхания. У лиц с ожирением распространены обструктивное апноэ сна и альвеолярная гиповентиляция в ночные часы. Ожирение, особенно абдоминальное, может механически затруднять работу легких [139].

Наличие избыточной жировой ткани в области грудной стенки или внутригрудном пространстве приводит к нарушению механики дыхания, что проявляется: уменьшением легочных объемов; повышением сопротивления мелких дыхательных путей; нарушением регуляции дыхания. Это снижает возможность полного расправления легких, снижается эластичность грудной клетки, уменьшает ее экскурсию, создает необходимость в усиленном дыхании, приводит к рестрикции (снижается жизненная емкость легких, уменьшается максимальная вентиляция), ухудшает вентиляцию легких вплоть до возникновения ателектазов [39, 78, 139].

Обсуждая влияние ассоциации ожирения и астмы, K.G. Tantisirai и S.T. Weiss предложили

гипотезу фиксации обструкции. Эта гипотеза сводится к следующему: ожирение приводит к уменьшению функциональной остаточной емкости легких и дыхательного объема в результате динамического уменьшения растяжения гладких мышц. Фиксация гладких мышц способствует повышению реактивности дыхательных путей и уменьшению обратимости обструкции. Эти эффекты могут быть усилены за счет экспираторного коллапса мелких бронхов и альвеол, который приводит к формированию воздушных ловушек и ателектазов, что характерно для выраженного ожирения. Следовательно, ожирение может глубоко нарушать механику дыхания при БА и других легочных заболеваниях, а снижение экскурсии диафрагмы и дыхательного объема в свою очередь уменьшают способность дыхательных путей к нормальной проходимости. При этом сокращение гладкой мускулатуры и гиперреактивность бронхов в сочетании с уменьшением калибра и сужением просвета дыхательных путей только усугубляют отсутствие бронхопротективного эффекта от глубокого дыхания [104, 112, 117].

Вентиляция легочных альвеол снижается из-за поверхностного и неэффективного дыхания, снижается общий объем вдоха и выдоха, появляется усиленный вдох и поднимается диафрагма. В положении лежа симптомы нарастают, так как на диафрагму действует внутрибрюшное давление, что в свою очередь приводит к увеличению внутригрудного давления, к изменению респираторного объема и нарушению легочной функции [74, 105]. Исходя из того, что при ожирении функциональная остаточная емкость легких снижается, можно предположить, что видимыми последствиями ожирения являются уменьшение калибра дыхательных путей и увеличение их чувствительности, имеющие место при бронхиальной астме, а после снижения веса улучшаются показатели, отвечающие за бронхиальную обструкцию. Предполагается, что при ожирении на течение бронхиальной астмы оказывают влияние адипокины и лептины [126].

У пациентов с синдромом гиповентиляции вследствие ожирения наблюдается парциальное давление $CO_2 > 50$ мм рт. ст., поскольку у таких больных снижена чувствительность к повышенному содержанию углекислого газа и недостатку кислорода. Дыхательные мышцы не могут выполнить необходимую работу при увеличении потребности в вентиляции из-за механического ограничения в виде жировой ткани [33].

Дети с ожирением имеют более высокий риск развития ГЭРБ, которая оказывает влия-

ние на реактивность дыхательных путей у пациентов с БА и на ее контроль. Избыточная МТ и ожирение связаны с повышенным риском развития апноэ сна [15].

Определенный интерес представляют работы, посвященные исследованию функции внешнего дыхания у детей с ожирением и БА. Формирующийся паттерн частого и поверхностного дыхания при ожирении сопровождается одышкой, дискомфортом, чувством нехватки воздуха и свистящими хрипами. Состояние функции внешнего дыхания при ожирении и астме подробно изучено и характеризуется: относительно низкими легочными объемами по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу; сужением просвета дыхательных путей, уменьшением их диаметра; увеличением сопротивления воздушному потоку; изменением соотношения ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду)/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких); отрицательной корреляционной зависимостью ИМТ с диаметром дыхательных путей (максимально выражена в популяции лиц мужского пола); низкой функциональной активностью дыхательной мускулатуры, что ассоциировано со снижением максимального давления вдоха; снижением экскурсии грудной клетки; усилением сократительного ответа гладкой мускулатуры бронхов в ответ на контрактильные стимулы, обуславливающие удлинение актов вдоха и выдоха; уменьшением податливости грудной клетки из-за компрессии и возможного отложения жировой ткани непосредственно в грудной стенке; снижением личного комплаенса [74, 105, 140].

Универсальным критерием, характеризующим БА и ее тяжесть, является выраженность бронхиальной гиперреактивности — повышенной реакции бронхов на раздражитель, когда бронхоспазм развивается в ответ на воздействие, не вызывающее такой реакции у большинства здоровых людей [141–143]. Как следует из материалов исследования Т. Нигенботта и соавт. [144] существует достоверная корреляционная связь между уровнем бронхиальной гиперреактивности, уровнем ответа на бронхоспазмолитические препараты и воспалительными нарушениями в дыхательных путях. Как показано в работе Р.Т. Пianosи и соавт. [145], в группе тучных детей с бронхиальной астмой выявлен более низкий уровень гиперреактивности бронхиального дерева, чем у пациентов с нормальным весом. Также у тучных детей отмечается гораздо меньшая реакция на бронхоспазмолитические препараты по данным бронхоспазмолитической пробы [14]. Эти результаты

дают возможность предположить, что связанный с ожирением риск обострения бронхиальной астмы и возможное более тяжелое ее течение не связаны с воспалением дыхательных путей. Скорее всего, нарушения функции внешнего дыхания у таких пациентов напрямую зависят от отложения жировой ткани в грудной клетке и непосредственно в дыхательных путях.

Предполагают, что ожирение усугубляет проявления ранее не выявленной гиперреактивности бронхов. Изменения механики дыхания связаны с прямым давлением большой массы подкожно-жировой клетчатки на грудную клетку и переднюю брюшную стенку, что ограничивает подвижность диафрагмы, стенок грудной клетки, уменьшает легочный объем. У пациентов с астмой и ожирением чаще регистрируются нарушения функции внешнего дыхания по рестриктивному, а не по обструктивному типу. Еще одно объяснение: на течение астмы влияет не само ожирение, а другие связанные с ним факторы, пока не определенные или сопутствующие недуги, особенно апноэ сна и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инсулинорезистентность.

В фундаментальной работе D.A. Beuther [15] приводятся доказательства того, что увеличение веса у пациентов с ожирением ассоциируется с возрастанием количества симптомов астмы, снижением качества жизни, а в исследовании L. Barclay и соавт. [9] было убедительно доказано, что риск госпитализации у пациентов с БА и ожирением в 5 раз выше, чем у больных с нормальной массой тела. По данным P. Saint-Pierre [146] тяжелая форма бронхиальной астмы чаще выявляется у больных с повышенной массой тела по сравнению с больными с нормальной массой тела. ИМТ взаимосвязан с тяжестью течения бронхиальной астмы, а снижение веса у больных БА приводит к улучшению легочной функции, повышению показателя ОФВ₁, снижению частоты обострений, потребности в приеме кортикостероидов *per os* и улучшению качества жизни [147–149]. В ряде работ приводятся данные о корреляции веса пациентов с бронхиальной астмой и отсутствием эффекта от приема ингаляционных кортикостероидов и β₂-агонистов, клиническая картина у них обусловлена сочетанием плохого контроля астмы и ожирения [150, 151].

По данным исследований последних лет, снижение веса оказывает позитивное воздействие на достижение контроля астмы [141, 142]. В стандартах по ведению больных с БА National Heart, Lung, and Blood Institute указано, что рекомендации больным БА с повышенной массой

тела и ожирением по снижению веса в дополнение к улучшению общего здоровья могут также улучшить контроль астмы (уровень доказательности В) [11]. Контроль веса должен входить в программы реабилитации детей с бронхиальной астмой [152–155]. С другой стороны, прогрессирование дыхательных расстройств при морбидном ожирении является показанием к бариатрической хирургии [156].

По данным М. Peters-Golden и соавт. выявлен разный эффект от терапии монтелукастом и беклометазоном в зависимости от ИМТ. Эти данные могут свидетельствовать о различии в механизмах, задействованных в поддержании воспаления у астматиков с нормальным и повышенным ИМТ. Это, в свою очередь, свидетельствует о кортикостероид-резистентном и интерлейкин-зависимом воспалении разной степени выраженности у больных с повышенной массой тела [70].

Таким образом, БА и ожирение — заболевания, формирующие в организме устойчивый воспалительный процесс. В первом случае более локальный, сосредоточенный преимущественно в стенках дыхательных путей, во втором случае — более распространенный, влияющий на многие органы и системы. Условиями поддержания такого воспаления и его дальнейшего усиления могут быть: вовлечение в данный процесс больших объемов жировой ткани; участие в нем факторов врожденного и адаптивного иммунитета. При этом формирование, течение БА у детей, выраженность аллергического воспаления в легочной ткани и степень бронхиальной гиперреактивности существенно зависят от выраженности гиперплазии жировой ткани и активности воспалительного процесса в ней. Масса жировой ткани у ребенка является одним из факторов тяжелых неконтролируемых, резистентных к терапии форм БА у пациентов, страдающих ожирением с детства. Можно выделить эндотип бронхиальной астмы — **БА + ожирение**, который характеризуется: более поздним дебютом заболевания; выраженной гиперреактивностью бронхов; преобладанием Th1–Th17 иммунного ответа; неконтролируемым течением; торпидностью к терапии ИГКС; высокими дозами ИГКС, необходимыми для достижения контроля над заболеванием; улучшением ответа на терапию ИГКС на фоне потери МТ и применения витамина Д.

ЛИТЕРАТУРА

1. Report of the Commission on Ending Childhood Obesity. 2016. URL: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/publications/echoreport/en>

2. Гурова М.М. Эпидемиология ожирения у детей на современном этапе. Вопросы детской диетологии. 2014; Т. 12(3): 36–45.
3. Гурова М.М. Ожирение у детей: эпидемиологические аспекты. Практика педиатра. 2014; № 2: 7–13.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017.
5. Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. Санкт-Петербург; 2018.
6. Леонтьева И.В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2008; № 3: 4–16.
7. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma — Summary report 2007. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 94–138.
8. Sama S. R. et al. A longitudinal study of adult-onset asthma incidence among HMO members. Environ Health. 2003; — Vol. 2. — P. 10–15.81.
9. Barclay L. Obese Patients With Asthma May Have Greater Risk for Hospitalization. J. Allergy Clin. Immunol. —2008. 114: 635–648.89.
10. Ford E.S. The epidemiology of obesity and asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2005; 115: 897–909.
11. National Heart, Lung and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report. 2007: 179.94.
12. Lang JE. Hossain J. Dixon AE, et al. Does age impact the obese asthma phenotype?: Longitudinal asthma control, airway function and airflow perception among mild persistent asthmatics. Chest. 2011; 140: 1524–1533.
13. Новикова В.П., Эглит А.Э. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Вопросы детской диетологии. 2014; Т. 12(3): 46–51.
14. Bibi H. Shoseyov D. Feigenbaum D., et al. The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis? J Asthma. 2004; 41: 403–410.
15. Beuther D. A., Weiss S.T., Sutherland E.R. Obesity and asthma. Am.J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 112–119.
16. Ford E. S. et al. Weight-loss practices and asthma: findings from the behavioral risk factor surveillance system. Obes. Res. 2003; 11: 81–86.72.
17. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Астма и аллергия. 2015; № 1: 3–9.
18. Васильева Т.С. Взаимосвязь между ожирением и бронхиальной астмой. Здоровье — основа человеческого потенциала — проблемы и пути их решения. 2013; 8(1): 353–355.
19. Чурилов Л.П. Новое о патогенезе ожирения. Мир медицины. СПб.: 2001; № 3–4: 21–25.
20. Эпидемиология и иммунопатогенез бронхиальной астмы у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1. Д. Овсянников, Е. Петрайкина, М. Халед [и др.]. Врач. 2014; № 2: 53–55.

21. Selassie M, Sinha AC. The epidemiology and aetiology of obesity: a global challenge. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008; 25: 1–9.
22. Shore S.A. Obesity and asthma: implications for treatment. *Curr Opin Pulm. Med.* 2007; 13: 56–62.
23. Carpaij O.A., van den Berge M. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications. *Curr Opin Pulm Med.* 2018 Jan; 24(1): 42–49. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000446.
24. Гурина О.П., Блинов А.Е., Тимохина В.И., Варламова О.Н., Зайцева Г.И. Аутоиммунные реакции при аллергических заболеваниях у детей. *Медицинская иммунология.* 2005; Т. 7(2–3): 131–132.
25. WHO. World Health Statistics 2011. Geneva, Switzerland: 2011.2 World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: A comprehensive approach. 2007: 155.
26. Parsons T. J., Power C., Logan S., Summerbell C.D. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999; 23 (Suppl. 8): S1—S107.
27. Shore S.A. Johnston R.A. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther.* 2006; 110: 83–102. 57
28. Mannino D.M. Surveillance for asthma. United States, 1988–1999. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2002; 51: 1–13.
29. Eriksson J., Forsen T., Osmond C., Barker D. Obesity from cradle to grave. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27: 722–727.
30. Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nature Rev. Immunol.* 2006; 6: 869–874.
31. Budge H., Gnanalingham M.G., Gardner D.S. et al. Maternal nutritional programming of fetal adipose tissue development: longterm consequences for later obesity. *Birth Defects Res. C. Embryo Today* 2005; 75: 193–199.
32. Stettler N., Stallings V.A., Troxel A.B. et al. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation* 2005; 111: 1897–1903.
33. Camargo C. A. et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult onset asthma in women. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2582–2588.73.
34. Schaub B. Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2005. 5(2): 185–93.74.
35. Shore S.A. Obesity, smooth muscle, and airway hyper-responsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(5): 925–927.75.
36. Gibson P.G. Obesity and asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2013 Dec; 10 Suppl: S138–42.
37. Nystad W. et al. Body-mass index in relation to adult asthma among 135.000 Norwegian men and women. *Am.J. Epidemiol.* 2004; 160: 969–976.77
38. GINA (Global Initiative for Asthma) Workshop Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention.80.
39. Asthma, body mass, gender, and Hispanic national origin among 517 preschool children in New York City. J.S. Jacobson [et al.]. *Allergy.* 2008; N.63: 87–94.
40. Lessard A., Almeras N., Turcotte H., Tremblau A., Despres J.P., Boulet L.P. Adiposity and pulmonary function relationship with body fat distribution and systemic inflammation. *Clin. Invest. Med.* 2011; 34(2): 64–70.
41. Obesity and asthma in the Portuguese National Health Survey/P. Moreira [et al.] // *Allergy.*— 2006.— N.61. — P. 1487–1488.
42. Sivapalan P, Diamant Z, Ulrik CS. Obesity and asthma: current knowledge and future needs. *Curr Opin Pulm Med.* 2015 Jan; 21(1):80–5.
43. Lang JE, Feng H, Lima JJ. Body mass index-percentile and diagnostic accuracy of childhood asthma. *J Asthma.* 2009; 46: 291–299.
44. CastroRodriguez 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: 1344–1349.
45. Nagy M.R., McGlumphy K.C., Dopp R., Lewis T.C., Hasson R.E. Association between asthma, obesity, and health behaviors in African American youth. *J Asthma.* 2019 Jan 31: 1–11. DOI: 10.1080/02770903.2019.1571083.
46. Andersen IG, Holm JC, Homøe P. Obstructive sleep apnea in children and adolescents with and without obesity. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Jan 28. DOI: 10.1007/s00405-019-05290-2.
47. Новикова В.П., Эглит А.Э. Ожирение и синдром обструктивного апноэ сна у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2014; Т. 12(2): 25–29.
48. Benninger M., Walner D. Obstructive sleep-disordered breathing in children. *Clin Cornerstone.* 2007; 9(Suppl 1): 6–12.
49. Institute of Medicine (U.S.) Committee on Leading Health Indicators for Healthy People 2020. *Leading health indicators for healthy people 2020: letter report.* Washington, D.C.: National Academies Press. 6.
50. Картелишев А.В. Вопросы ранней диагностики предрасположенности детей к конституционально-экзогенному ожирению. *Педиатрия. М.: 2006; № 4: 7–11.*
51. Fiorino E.K., Brooks L.J. Obesity and respiratory diseases in childhood. *Clin Chest Med.* 2009; .30: 601–608.
52. Beuther D. A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 661–666.
53. Chinn S, Jarvis D, Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *European Community Respiratory Health Survey. Thorax.* 2002; 57: 1028–1033.23.
54. Chinn, S. Obesity and asthma: evidence for and against a causal relation. *J. of Asthma.* 2003; 40 (1): 1–16.78.
55. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Берестовская В.С., Нема М.А., Петровская Н.В. Особенности содержания

- лептина в плазме крови при бронхиальной астме. Клиническая медицина 2009; 7: 33–37.
56. Litonjua A., Gold D.R. Asthma and obesity: Common early-life influences in the inception of disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 1075–1084.
57. Yvonne J. Microbiome in Asthma. *J. Yvonne, A. Huang, A. Homer. J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jan.; N. 135(1): 25–30.
58. Fujimura K.E. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *K.E. Fujimura, S.V. Lynch. Cell Host Microbe.* 2015; N17: 592–602.
59. Panzer A.R. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *A.R. Panzer, S.V. Lynch. Curr Opin Rheumatol.* 2015 Jul.; N.7(4): 373–80.
60. Kang Y.B. Gut microbiota and allergy/asthma: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Y.B. Kang, Y. Cai, H. Zhang. Allergol Immunopathol (Madr).* 2017 May–Jun; N45(3): 305–309.
61. Новикова В.П., Листопадова А.П., Косенкова Т.В., Павлова С.Е., Демченкова О.А. Кишечная микробиота у детей с бронхиальной астмой. Профилактическая и клиническая медицина. 2017; № 4 (65): 30–34.
62. Новикова В.П., Листопадова А.П., Замятина Ю.Е., Косенкова Т.В., Турганова Е.А. Влияние коррекции микробиоты на частоту рецидивов бронхиальной астмы у детей. Медицина: теория и практика. 2018; Т. 3(1): 73–74.
63. Нилова Л.Ю., Оришак Е.А., Новикова В.П., Листопадова А.П., Оганесян Э.Г. Кишечный микробиоценоз у детей с хроническими заболеваниями. Проблемы медицинской микологии. 2018. Т. 20(2): 99.
64. Гурова М.М., Новикова В.П., Хавкин А.И. Состояние кишечной микробиоты и клинико-метаболические особенности у детей с избыточной массой тела и ожирением. Доказательная гастроэнтерология. 2018; Т. 7(3): 4–10.
65. Новикова В.П., Барышникова Н.В., Алешина Е.И. Нарушения кишечной микробиоты при ожирении у детей и возможные пути их коррекции. В кн.: Актуальные вопросы педиатрии и перинатологии: сборник работ, посвященный 35-летию ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова». СПб.; 2015: 170–194.
66. Алешина Е.И., Ахметов И.И., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н., Воронцова Л.В., Гурова М.М., Гусева А.А., Егорова Э.С., Калашникова В.А., Калинина Е.Ю., Комиссарова М.Ю., Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Петровский А.Н., Файзуллина Р.А., Фишман М.Б., Шакирова А.Т. Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей. Под редакцией В.П. Новиковой, М.М. Гуровой. СПб.; 2016.
67. Burgess J.A., Walters E.H., Byrnes G.B. et al. Childhood adiposity predicts adult-onset current asthma in females: a 25yr prospective study. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 668–675.
68. Bozek A., Warkocka-Szolytysek B., Filipowska-Gronska A., Jarzab J. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients. *J. Asthma.* 2012; 49(5): 530–534.
69. Lavoie K. L., Bacon S.L., Labrecque M. et al. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir. Med.* 2006; 100: 648–657.
70. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S. et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 495–503.
71. Van Gent R., van der Ent C.K., Rovers M.M. et al. Excessive body weight is associated with additional loss of quality of life in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 591–596.
72. Lang Jason E., Holbrook Janet T., Robert A. Dixon Anne E. Et al. Obesity in Children with Poorly-Controlled Asthma: Sex Differences. *PediatrPulmonol.* 2013; 48(9): 847–856.
73. Howard T.D. Meyers D.A. Bleecker E.R. Mapping susceptibility genes for asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 477–481. 59.
74. Dixon A.E. Shade D.M. Cohen R.I., et al. Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma. *J Asthma.* 2006; 43: 553–558. 63.
75. 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: 87–96. 62.
76. Tantisira K.G. Weiss S.T. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax.* 2001; 56(Suppl 2): 64–73.
77. Weiss S.T. Obesity: insight into the origins of asthma. *Nat Immunol.* 2005; 6: 537–539.
78. Weiss S. T., Shore S. Obesity and asthma: directions for research. *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169(8): 963–968.
79. Hallstrand T. S., Fischer M.E., Wurfel M.M. et al. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 1235–1241.
80. Yang W. Kelly T. He J. Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiol Rev.* 2007; 29: 49–61.
81. Dixon A.E. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Obesity and asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7: 325–335.
82. Shore S. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1087–1093.
83. Aoki T., Hirota T., Tamari M. et al. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J. Hum. Genet.* 2006; 51: 677–685.
84. Sookoian S. C., Gonzalez C., Pirola C.J. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obes. Res.* 2005; 13: 2122–2131.
85. Randolph A. G., Lange C., Silverman E.K. et al. Extended haplotype in the tumor necrosis factor gene cluster

- is associated with asthma and asthma-related phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 687–692.
86. Hamid Y. H., Urhammer S.A., Glumer C. et al. The common T60N polymorphism of the lymphotoxin-alpha gene is associated with type 2 diabetes and other phenotypes of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48: 445–451.
 87. Wjst M., Altmuller J., Faus-Kessler T. et al. Asthma families show transmission disequilibrium of gene variants in the vitamin D metabolism and signalling pathway. *Respir. Res.* 2006; 7: 60.
 88. Grundberg E., Brandstrom H., Ribom E.L. et al. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 150: 323–328.
 89. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(5): 911–919.
 90. Скибицкая Л.И. Формирование липидной структуры клеточных мембран и клинические особенности конституционально-экзогенного ожирения у детей в различных регионах Сибири. Дис. канд. мед. наук. Красноярск, 2000.
 91. Солнцева А.В., Сукало А.В. Ожирение у детей. Вопросы этиологии и патогенеза. Мед. новости. Минск. 2008; № 3: 7–13.
 92. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993; 259: 87–90.10.
 93. Lang J.E. Williams E.S. Mizgerd J.P. Shore S.A. Effect of obesity on pulmonary inflammation induced by acute ozone exposure: role of interleukin-6. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008; 294: L1013–1020. 14.
 94. Стародубова А., Кисляк О., Петрова Е., Саргаева Д. Артериальная гипертензия и ожирение у подростков и лиц молодого возраста. *Врач.* 2010; 1: 13–7.
 95. Wellen K. E., Hotamisligil G.S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1785–1788.
 96. Florez H., Castillo-Florez S., Mendez A. et al. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2006; 71 (1): 92–100.15.
 97. Лазуткина Е.Л., Музыченко Л.М., Цирендоржиев Д.Д., Ландышев Ю.С., Сидорова Л.Д. Патогенетическая значимость цитокинов при сочетании бронхиальной астмы и ожирения. *Вестник новых медицинских технологий* 2011 XVIII, 4: 202–203.
 98. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте. Ожирение и метаболизм. М.: 2004; № 1: 17–23.
 99. Раскина Е.В., Недельская С.Н. Лейкотриеновый путь воспаления при бронхиальной астме у детей и методы его коррекции. *Запорожский медицинский журнал.* 2011; 13: 111–113.
 100. Gupta S., Lodha R., Kabra S.K. Asthma, GERD and Obesity: Triangle of Inflammation. *Indian J Pediatr.* 2018 Oct; 85(10): 887–892. DOI: 10.1007/s12098-017-2484-0.
 101. Lurbet M.F., Rojano B., Whittaker Brown S.A., Busse P., Holguin F., Federman A.D., Wisnivesky J.P. Obesity Trends among Asthma Patients in the United States: A Population-based Study. *Ann Glob Health.* 2019 Jan 22; 85(1). pii: 11. DOI: 10.5334/aogh.2420.
 102. Иващенко Т.Э., Останкова Ю.А., Баранов В.С. Анализ полиморфизма гена фактора некроза опухоли- α у больных с атопической бронхиальной астмой. *Медицинская генетика.* 2005; Т. 4(5): 195.
 103. Цибулькина В.Н., Цибулькин Н.А. Бронхиальная астма и ожирение: совпадение или закономерность? *Практическая медицина.* 2011; 54: 36–41.
 104. Гуцин М.Ю., Голованова В.Е., Бархина Т.Г., Польшнер С.А. Сравнительная характеристика клинических и морфологических аспектов у пациентов различного возраста при бронхиальной астме. *Фундаментальные исследования.* 2011; 6: 49–53.
 105. Boulet L.P. Hamid Q. Bacon S.L., et al. Symposium on obesity and asthma. November 2, 2006. *Can Respir J.* 2007; 14: 201–208. 64.
 106. Flaherman V., Rutherford G.V. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch. Dis. Child.* 2006; 91: 334–339.
 107. Brooks L.J. Diagnosis and evaluation of obstructive sleep apnoea in children. *Ann Acad Med Singapore.* 2008; 37: 701–705. 50
 108. Nwaru B.I., Virtanen S.M., Alftan G., Karvonen A.M., Genuneit J., Lauener R.P., Dalphin J.C., Hyvärinen A., Pfefferle P., Riedler J., Weber J., Roduit C., Kaulek V., Braun-Fahrlander C., von Mutius E., Pekkanen J.; Serum vitamin E concentrations at 1 year and risk of atopy, atopic dermatitis, wheezing, and asthma in childhood: the PASTURE study. *PASTURE study group. Allergy.* 2014 Jan; 69(1): 87–94. DOI: 10.1111/all.12307. Epub 2013 Nov 11.
 109. Hotamisligil G.S. Inflammation and Metabolic Disorders. *Nature* 2006; 444(7121): 860–7.18
 110. De Luca C., Olefsky J.M. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett.* 2008; 582(1): 97–105.17
 111. Becker A. B., Abrams E.M. Asthma guidelines: the global initiative for asthma in relation to national guidelines. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2017; 17(2): 99–103. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000346.
 112. Edgington T. S., Curtiss L.K. Plasma lipoproteins with bioregulatory properties including the capacity to regulate lymphocyte function and the immune response. *Cancer Res.* 1981; 41: N.9(2): 3786–3788.
 113. Лысогора В. А., Гервазиева В.Б. Ожирение и аллергические заболевания у детей, проживающих в городе Ставрополе. *Мед. вестн. Северного Кавказа.* 2013; № 1: 6–9.
 114. Ciprandi G., Pistorio A., Tosca M., Ferraro M.R. et al. Body mass index, respiratory function and bronchial hy-

- perreactivity in allergic rhinitis and asthma. *Respir. Med.* 2009; 103(2): 289–295.
115. Dut R., Dizdar E.A., Birben E. et al. Oxidative stress and its determinants in the airways of children with asthma. *Allergy.* 2008; 63(12): 1605–1609.
116. Sackesen C., Ercan H., Dizdar E. et al. A comprehensive evaluation of the enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122(1): 78–85.
117. Galan P., Viteri F.E., Bertrais S. et al. Serum concentrations of betacarotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005; 59: 1181–1190.
118. Gillis L., Gillis A. Nutrient inadequacy in obese and non-obese youth. *Can. J. Diet Pract. Res.* 2005; 66: 237–242.
119. Fogarty A. et al. Dietary vitamin E, IgE concentrations and atopy. *Lancet.* 2000; 356: 1573–1574.26.
120. Liel Y., Ulmer E., Shary J. et al. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif. Tissue Int.* 1988; 43: 199–201.
121. Okamoto M., Mitsunobu F., Ashida K., Mifune T. et al. Effects of perilla seed oil supplementation on leukotriene generation by leucocytes in patients with asthma associated with lipometabolism. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2000; 122(2): 137–142.
122. Paul G., Brehm J.M., Alcorn J.F., Holguín F. et al. Vitamin D and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185(2): 124–132.
123. Chin-Chance C., Polonsky K., Schoeller D. Twenty-four-hour leptin levels respond to cumulative short-term energy imbalance and predict subsequent intake. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85 (8): 2685–91.19
124. Michelson P.H. Williams L.W. Benjamin D.K. Barnato A.E. Obesity, inflammation, and asthma severity in childhood: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103: 381–385. 83.
125. Taleb S., Herbin O. et al. Defective leptin/leptin receptor signaling improves regulatory T cell immune response and protects mice from atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27(12): 2691–8.20.
126. Лазуткина Е.Л., Ландышев Ю.С., Цирендоржиев Д.Д., Ландышев С.Ю. Изменение спектра цитокинов в сыворотке крови у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести и формы заболевания. *Бюллетень*, 2012; 43: 13–18.
127. Камаева И.А., Шапорова Н.Л. Возможные механизмы влияния патологии щитовидной железы на течение бронхиальной астмы. *Вестник современной клинической медицины.* 2012; 5(2): 15–18.
128. Blasi F., Bettoncelli G., Canonica G.W., et al. The management of asthma in the phenotype and biomarker era: the proposal of a new diagnostic-therapeutic model. *The Journal of Asthma.* 2016; 53(7): 665–7. DOI: 10.3109/02770903.2016.1140774.
129. Mosser D.M. The many faces of macrophage activation. *J. Leukoc. Biol.* 2003; 73: 209–212.
130. Guler N., Kirerleri E., Ones U. et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 254–259.
131. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 189: 47–60.
132. Jensen M E, Wood L G, Gibson P G Obesity and childhood asthma — mechanisms and manifestations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012 Apr; 12(2): 186–92.
133. Lugogo N. L., Kraft M., Dixon A.E. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J. Appl. Physiol.* 2010; 108: 729–734.
134. Kattan M., Kumar R., Bloomberg G.R., Mitchell H.E., Calatroni A., Gergen P.J., Kerckmar C.M., et al. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 584–592.
135. Stream A.R., Sutherland E.R. Obesity and asthma disease phenotypes. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 12: 76–81.
136. Larochelle J., Freiler J., Dice J., Hagan L. Plasma resistin levels in asthmatics as a marker of disease state. *J Asthma* 2007; 44: 509–513.
137. Johnston R.A. Theman T.A. Terry R.D. Williams E.S. Shore S.A. Pulmonary responses to acute ozone exposure in fasted mice: effect of leptin administration. *J Appl Physiol.* 2007; 102: 149–156. 27.
138. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Дементьева Е.А., Степанова А.А., Блинов Г.А. Дисфункция щитовидной железы при ожирении у детей. В сборнике: *Здоровье детей. Современная стратегия профилактики и терапии ведущих заболеваний. Сборник материалов XII Российского Форума.* 2018: 19–21.
139. Marcus C.L. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 16–30.28.
140. Boran P., Tokuc G., Pisgin B., Oktem S. et al. Impact of obesity on ventilatory function. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2007; 83(2): 171–176.
141. Shirai T., Mikamo M., Shishido Y., Akita T. et al. Impaired cough-related quality of life in patients with controlled asthma with gastro-esophageal reflux disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108(5): 379–380.
142. Tantisira K.G. Litonjua A.A. Weiss S.T. Fuhlbrigge A.L. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP) Thorax. 2003; 58: 1036–1041.96.
143. Алферов В.П., Орлов А.В. Неспецифическая гиперреактивность бронхов и бронхопровокационные тесты у больных бронхиальной астмой. *Педиатрия.* 1989; № 3: 94–97.97.
144. Higenbottam T., Jackson M., Rashdi T. et al. Lung rejection and bronchial hyperresponsiveness to methacholine and ultrasonically nebulized distilled water in heart-lung transplantation patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 52–57.98.

145. Pianosi P.T. Davis H.S. Determinants of physical fitness in children with asthma. *Pediatrics*. 2004; 113: e225–229. 99
146. Saint Pierre P. et al. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy*. 2006; 61: 79–84.85
147. Sutherland E. R. et al. Body Mass and Glucocorticoid Response in Asthma. *Am.J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 178: 682–687.90
148. Aaron S. D. [et al.] Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest*. 2004; 125: 2046–2052.87.
149. Stenius-Aarniala B. et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study. *BMJ*. 2000; 320(7238): 827–832.88
150. Varraso R. et al. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am.J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 171: 334–339.
151. Szeffler S. J. et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2002; 109: 410–418.91
152. Абелевич М.М., Астафьева Н.Г., Дрожжев М.Е. и др. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М., 2004.
153. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. СПб., 2004.
154. Косенкова Т.В., Маринич В.В., Кривоносова Г.М. Эффективность стационарозамещающих технологий в комплексной реабилитации детей с бронхиальной астмой. В сборнике: Актуальные вопросы оздоровления детей и подростков сборник трудов, посвященный 95-летию детского санатория «Березка». СПб.; 2014: 185–196.
155. Мизерницкий Ю.Л., Косенкова Т.В., Маринич В.В. Влияние реабилитационных технологий на качество жизни детей с бронхиальной астмой. *Здоровье для всех*. 2011; № 2: 3–10.
156. Фишман М.Б., Новикова В.П. Показания к хирургическому лечению ожирения у подростков. *Вопросы детской диетологии*. 2018; Т. 16(4): 42–49.
5. Mul'tidistsiplinarnyye problemy ozhireniya u detey. [Multidisciplinary problems of obesity in children]. Sankt-Peterburg; 2018. (in Russian).
6. Leont'yeva I.V. Metabolicheskiy sindrom kak pediatricheskaya problema. [Metabolic syndrome as a pediatric problem]. *Ros. vestn. perinatol. i pediatri*. 2008; № 3: 4–16. (in Russian).
7. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma — Summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 94–138.
8. Sama S. R. et al. A longitudinal study of adult-onset asthma incidence among HMO members. *Environ Health*. 2003; — Vol. 2. — P. 10–15.81
9. Barclay L. Obese Patients With Asthma May Have Greater Risk for Hospitalization. *J. Allergy Clin. Immunol.* —2008. 114: 635–648.89.
10. Ford E.S. The epidemiology of obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005; 115: 897–909.
11. National Heart, Lung and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report. 2007: 179.94.
12. Lang JE. Hossain J. Dixon AE, et al. Does age impact the obese asthma phenotype?: Longitudinal asthma control, airway function and airflow perception among mild persistent asthmatics. *Chest*. 2011; 140: 1524–1533.
13. Novikova V.P., Eglit A.E. Bronkhial'naya astma i ozhireniye u detey. [Bronchial asthma and obesity in children]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2014; Т. 12(3): 46–51 (in Russian).
14. Bibi H. Shoseyov D. Feigenbaum D., et al. The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis? *J Asthma*. 2004; 41: 403–410.
15. Beuther D. A., Weiss S.T., Sutherland E.R. Obesity and asthma. *Am.J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 174: 112–119.
16. Ford E. S. et al. Weight-loss practices and asthma: findings from the behavioral risk factor surveillance system. *Obes. Res*. 2003; 11: 81–86.72.
17. Astaf'yeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko Ye. N., Perfilova I.A. Astma i allergiya. [Asthma and Allergy]. 2015; № 1: 3–9. (in Russian).
18. Vasil'yeva T.S. Vzaimosvyaz' mezhdu ozhireniyem i bronkhial'noy astmoy. [The relationship between obesity and asthma]. *Zdorov'ye — osnova chelovecheskogo potentsiala — problemy i puti ikh resheniya*. 2013; 8(1): 353–355. (in Russian).
19. Churilov L.P. Novoye o patogeneze ozhireniya. [New on the pathogenesis of obesity]. *Mir meditsiny*. SPb.: 2001; № 3–4: 21–25. (in Russian).
20. Epidemiologiya i immunopatogenez bronkhial'noy astmy u detey i podrostkov s sakharnym diabetom tipa 1. [Epidemiology and immunopathogenesis of bronchial asthma in children and adolescents with type 1 diabe-

REFERENCES

1. Report of the Commission on Ending Childhood Obesity. 2016. URL: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/publications/echoreport/en>
2. Gurova M.M. Epidemiologiya ozhireniya u detey na sovremennom etape. [Epidemiology of obesity in children at the present stage]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2014; Т. 12(3): 36–45. (in Russian).
3. Gurova M.M. Ozhireniye u detey: epidemiologicheskiye aspekty. [Obesity in children: epidemiological aspects]. *Praktika pediatra*. 2014; № 2: 7–13. (in Russian).
4. Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktiki». [National

- tes]. D. Ovsyannikov, Ye. Petryaykina, M. Khaled [i dr.]. *Vrach*. 2014; № 2: 53–55. (in Russian).
21. Selassie M. Sinha AC. The epidemiology and aetiology of obesity: a global challenge. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2008; 25: 1–9.
 22. Shore S.A. Obesity and asthma: implications for treatment. *Curr Opin Pulm. Med*. 2007; 13: 56–62.
 23. Carpaij O.A., van den Berge M. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications. *Curr Opin Pulm Med*. 2018 Jan; 24(1): 42–49. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000446.
 24. Gurina O.P., Blinov A. Ye., Timokhina V.I., Varlamova O.N., Zaytseva G.I. Autoimmunnye reaktsii pri allergicheskikh zabolevaniyakh u detey. [Autoimmune reactions in allergic diseases in children]. *Meditinskaya immunologiya*. 2005; T. 7(2–3): 131–132. (in Russian).
 25. WHO. World Health Statistics 2011. Geneva, Switzerland: 2011.2 World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: A comprehensive approach. 2007: 155.
 26. Parsons T. J., Power C., Logan S., Summerbell C.D. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 1999; 23 (Suppl. 8): S1—S107.
 27. Shore S.A. Johnston R.A. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther*. 2006; 110: 83–102. 57
 28. Mannino D.M. Surveillance for asthma. United States, 1988–1999. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2002; 51: 1–13.
 29. Eriksson J., Forsen T., Osmond C., Barker D. Obesity from cradle to grave. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2003; 27: 722–727.
 30. Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nature Rev. Immunol*. 2006; 6: 869–874.
 31. Budge H., Gnanalingham M.G., Gardner D.S. et al. Maternal nutritional programming of fetal adipose tissue development: longterm consequences for later obesity. *Birth Defects Res. C. Embryo Today* 2005; 75: 193–199.
 32. Stettler N., Stallings V.A., Troxel A.B. et al. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation* 2005; 111: 1897–1903.
 33. Camargo C. A. et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult onset asthma in women. *Arch. Intern. Med*. 1999; 159: 2582–2588.73.
 34. Schaub B. Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin. Allergy Clin. Immunol*. 2005. 5(2): 185–93.74.
 35. Shore S.A. Obesity, smooth muscle, and airway hyper-responsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005; 115(5): 925–927.75.
 36. Gibson P.G. Obesity and asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2013 Dec; 10 Suppl: S138–42.
 37. Nystad W. et al. Body-mass index in relation to adult asthma among 135.000 Norwegian men and women. *Am.J. Epidemiol*. 2004; 160: 969–976.77
 38. GINA (Global Initiative for Asthma) Workshop Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention.80.
 39. Asthma, body mass, gender, and Hispanic national origin among 517 preschool children in New York City. J.S. Jacobson [et al.]. *Allergy*. 2008; № 63: 87–94.
 40. Lessard A., Almeras N., Turcotte H., Tremblay A., Despres J.P., Boulet L.P. Adiposity and pulmonary function relationship with body fat distribution and systemic inflammation. *Clin. Invest. Med*. 2011; 34(2): 64–70.
 41. Obesity and asthma in the Portuguese National Health Survey/P. Moreira [et al.] // *Allergy*.— 2006.— № 61. — P. 1487–1488.
 42. Sivapalan P, Diamant Z, Ulrik CS. Obesity and asthma: current knowledge and future needs. *Curr Opin Pulm Med*. 2015 Jan; 21(1):80–5.
 43. Lang JE. Feng H. Lima JJ. Body mass index-percentile and diagnostic accuracy of childhood asthma. *J Asthma*. 2009; 46: 291–299.
 44. CastroRodriguez 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: 1344–1349.
 45. Nagy M.R., McGlumphy K.C., Dopp R., Lewis T.C., Hasson R.E. Association between asthma, obesity, and health behaviors in African American youth. *J Asthma*. 2019 Jan 31: 1–11. DOI: 10.1080/02770903.2019.1571083.
 46. Andersen IG, Holm JC, Homøe P. Obstructive sleep apnea in children and adolescents with and without obesity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 Jan 28. DOI: 10.1007/s00405-019-05290-2.
 47. Novikova V.P., Eglit A.E. Ozhireniye i sindrom obstruktivnogo apnoe sna u detey. [Obesity and obstructive sleep apnea in children]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2014; T. 12(2): 25–29. (in Russian).
 48. Benninger M., Walner D. Obstructive sleep-disordered breathing in children. *Clin Cornerstone*. 2007; 9 (Suppl 1): 6–12.
 49. Institute of Medicine (U.S.) Committee on Leading Health Indicators for Healthy People 2020. Leading health indicators for healthy people 2020: letter report. Washington, D.C.: National Academies Press. 6.
 50. Kartelishvili A.V. Voprosy ranney diagnostiki predraspolozhennosti detey k konstitutsional'no-ekzogenomu ozhireniyu. [Questions of early diagnosis of predisposition of children to constitutional exogenous obesity]. *Pediatrics*. M.: 2006; № 4: 7–11. (in Russian).
 51. Fiorino E.K., Brooks L.J. Obesity and respiratory diseases in childhood. *Clin Chest Med*. 2009; .30: 601–608.
 52. Beuther D. A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am.J. Respir. Crit. Care Med*. 2007; 175: 661–666.
 53. Chinn S. Jarvis D. Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. Europe-

- an Community Respiratory Health Survey. *Thorax*. 2002; 57: 1028–1033.23.
54. Chinn, S. Obesity and asthma: evidence for and against a causal relation. *J. of Asthma*. 2003; 40 (1): 1–16.78.
 55. Mineyev V.N., Sorokina L.N., Berestovskaya V.S., Nema M.A., Petrovskaya N.V. Osobennosti sodержaniya leptina v plazme krovi pri bronkhial'noy astme. [Features of the content of leptin in the blood plasma in bronchial asthma]. *Klinicheskaya meditsina* 2009; 7: 33–37. (in Russian).
 56. Litonjua A., Gold D.R. Asthma and obesity: Common early-life influences in the inception of disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 1075–1084.
 57. Yvonne J. Microbiome in Asthma. *J. Yvonne, A. Huang, A. Homer. J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jan.; N. 135(1): 25–30.
 58. Fujimura K.E. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. K.E. Fujimura, S.V. Lynch. *Cell Host Microbe*. 2015; N17: 592–602.
 59. Panzer A.R. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. A.R. Panzer, S.V. Lynch. *Curr Opin Rheumatol.* 2015 Jul.; N.7(4): 373–80.
 60. Kang Y.B. Gut microbiota and allergy/asthma: From pathogenesis to new therapeutic strategies. Y.B. Kang, Y. Cai, H. Zhang. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 May–Jun; N45(3): 305–309.
 61. Novikova V.P., Listopadova A.P., Kosenkova T.V., Pavlova S. Ye., Demchenkova O.A. Kischechnaya mikrobiota u detey s bronkhial'noy astmoy. [Intestinal microbiota in children with asthma]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2017; № 4 (65): 30–34. (in Russian).
 62. Novikova V.P., Listopadova A.P., Zamyatina YU.Ye., Kosenkova T.V., Turganova Ye.A. Vliyaniye korrektsii mikrobioty na chastotu retsidivov bronkhial'noy astmy u detey. [Effect of microbiota correction on the recurrence rate of asthma in children]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2018; T. 3(1): 73–74. (in Russian).
 63. Nilova L.YU., Orishak Ye.A., Novikova V.P., Listopadova A.P., Oganesyana E.G. Kischechnyy mikrobiotsenoz u detey s khronicheskimi zabolevaniyami. [Intestinal microbiocenosis in children with chronic diseases]. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2018. T. 20(2): 99. (in Russian).
 64. Gurova M.M., Novikova V.P., Khavkin A.I. Sostoyaniye kischechnoy mikrobioty i kliniko-metabolicheskiye osobennosti u detey s izbytochnoy massoy tela i ozhireniyem. [The state of the intestinal microbiota and clinical and metabolic features in children with overweight and obesity]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2018; T. 7(3): 4–10. (in Russian).
 65. Novikova V.P., Baryshnikova N.V., Aleshina Ye.I. Narusheniya kischechnoy mikrobioty pri ozhirenii u detey i vozmozhnyye puti ikh korrektsii. [Disorders of the intestinal microbiota in obesity in children and possible ways to correct them]. *V sbornike: Aktual'nyye voprosy pediatrii i perinatologii sbornik rabot, posvyashchenny 35-letiyu FGBU «SZFMITS im. V.A. Almazova»*. SPb.; 2015: 170–194. (in Russian).
 66. Aleshina Ye.I., Akhmetov I.I., Baryshnikova N.V., Belousova L.N., Vorontsova L.V., Gurova M.M., Guseva A.A., Yegorova E.S., Kalashnikova V.A., Kalinina Ye.YU., Komissarova M.YU., Kuz'mina D.A., Novikova V.P., Petrovskiy A.N., Fayzullina R.A., Fishman M.B., Shakirova A.T. Zheludochno-kischechnyy trakt i ozhireniye u detey. [Gastrointestinal and obesity in children]. *Pod redaktsiyey V.P. Novikovoy, M.M. Gurovoy*. SPb.; 2016. (in Russian).
 67. Burgess J.A., Walters E.H., Byrnes G.B. et al. Childhood adiposity predicts adult-onset current asthma in females: a 25yr prospective study. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 668–675.
 68. Bozek A., Warkocka-Szolytysek B., Filipowska-Gronska A., Jarzab J. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients. *J. Asthma*. 2012; 49(5): 530–534.
 69. Lavoie K. L., Bacon S.L., Labrecque M. et al. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir. Med.* 2006; 100: 648–657.
 70. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S. et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 495–503.
 71. Van Gent R., van der Ent C.K., Rovers M.M. et al. Excessive body weight is associated with additional loss of quality of life in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 591–596.
 72. Lang Jason E., Holbrook Janet T., Robert A. Dixon Anne E. et al. Obesity in Children with Poorly-Controlled Asthma: Sex Differences. *PediatrPulmonol.* 2013; 48(9): 847–856.
 73. Howard T.D. Meyers D.A. Bleecker E.R. Mapping susceptibility genes for asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 477–481. 59.
 74. Dixon A.E. Shade D.M. Cohen R.I., et al. Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma. *J Asthma*. 2006; 43: 553–558. 63.
 75. Murphy A. Tantisira K.G. Soto-Quiros M.E., et al. PRK-CA: a positional candidate gene for body mass index and asthma. *Am J Hum Genet.* 2009; 85: 87–96. 62.
 76. Tantisira K.G. Weiss S.T. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax*. 2001; 56(Suppl 2): 64–73.
 77. Weiss S.T. Obesity: insight into the origins of asthma. *Nat Immunol.* 2005; 6: 537–539.
 78. Weiss S. T., Shore S. Obesity and asthma: directions for research. *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169(8): 963–968.
 79. Hallstrand T. S., Fischer M.E., Wurfel M.M. et al. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 1235–1241.

80. Yang W, Kelly T, He J. Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiol Rev.* 2007; 29: 49–61.
81. Dixon A.E. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Obesity and asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7: 325–335.
82. Shore S. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1087–1093.
83. Aoki T., Hirota T., Tamari M. et al. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J. Hum. Genet.* 2006; 51: 677–685.
84. Sookoian S. C., Gonzalez C., Pirola C.J. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obes. Res.* 2005; 13: 2122–2131.
85. Randolph A. G., Lange C., Silverman E.K. et al. Extended haplotype in the tumor necrosis factor gene cluster is associated with asthma and asthma-related phenotypes. *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 687–692.
86. Hamid Y. H., Urhammer S.A., Glumer C. et al. The common T60N polymorphism of the lymphotoxin-alpha gene is associated with type 2 diabetes and other phenotypes of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48: 445–451.
87. Wjst M., Altmuller J., Faus-Kessler T. et al. Asthma families show transmission disequilibrium of gene variants in the vitamin D metabolism and signalling pathway. *Respir. Res.* 2006; 7: 60.
88. Grundberg E., Brandstrom H., Ribom E.L. et al. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 150: 323–328.
89. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(5): 911–919.
90. Skibitskaya L.I. Formirovaniye lipidnoy struktury kletochnykh membran i klinicheskiye osobennosti konstitutsional'no-ekzogenogo ozhireniya u detey v razlichnykh regionakh Sibiri. [Formation of the lipid structure of cell membranes and clinical features of constitutional-exogenous obesity in children in different regions of Siberia]. *Dis. kand. med. nauk. Krasnoyarsk, 2000.* (in Russian).
91. Solntseva A.V., Sukalo A.V. Ozhireniye u detey. [Obesity in children]. *Voprosy etiologii i patogenez. Med. novosti. Minsk.* 2008; № 3: 7–13. (in Russian).
92. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993; 259: 87–90.10.
93. Lang J.E. Williams E.S. Mizgerd J.P. Shore S.A. Effect of obesity on pulmonary inflammation induced by acute ozone exposure: role of interleukin-6. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008; 294: L1013–1020. 14.
94. Starodubova A., Kislyak O., Petrova Ye., Sargayeva D. Arterial'naya gipertenziya i ozhireniye u podrostkov i lits molodogo vozrasta. [Arterial hypertension and obesity in adolescents and young people]. *Vrach.* 2010; 1: 13–7. (in Russian).
95. Wellen K. E., Hotamisligil G.S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1785–1788.
96. Florez H., Castillo-Florez S., Mendez A. et al. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2006; 71 (1): 92–100.15.
97. Lazutkina Ye.L., Muzychenko L.M., Tsirendorzhiev D.D., Landyshev YU.S., Sidorova L.D. Patogeneticheskaya znachimost' tsitokinov pri sochetanii bronkhial'noy astmy i ozhireniya. [Pathogenetic significance of cytokines in combination of bronchial asthma and obesity]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy 2011 XVIII, 4:* 202–203. (in Russian).
98. Peterkova V.A., Remizov O.V. Ozhireniye v detskom vozraste. Ozhireniye i metabolizm. [Obesity in childhood. Obesity and metabolism]. *M.: 2004; № 1:* 17–23. (in Russian).
99. Raskina Ye.V., Nedel'skaya S.N. Leykotriyenovyy put' vospaleniya pri bronkhial'noy astme u detey i metody yego korrektsii. [The leukotriene pathway of inflammation in children with bronchial asthma and methods for its correction]. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal.* 2011; 13: 111–113. (in Russian).
100. Gupta S., Lodha R., Kabra S.K. Asthma, GERD and Obesity: Triangle of Inflammation. *Indian J Pediatr.* 2018 Oct; 85(10): 887–892. DOI: 10.1007/s12098-017-2484-0.
101. Lurbet M.F., Rojano B., Whittaker Brown S.A., Busse P., Holguin F., Federman A.D., Wisnivesky J.P. Obesity Trends among Asthma Patients in the United States: A Population-based Study. *Ann Glob Health.* 2019 Jan 22; 85(1). pii: 11. DOI: 10.5334/aogh.2420.
102. Ivashchenko T.E., Ostankova YU.A., Baranov V.S. Analiz polimorfizma gena faktora nekroza opukholi-a u bol'nykh s atopicheskoy bronkhial'noy astmoy. [Analysis of the polymorphism of the tumor necrosis factor- α gene in patients with atopic bronchial asthma]. *Meditsinskaya genetika.* 2005; T. 4(5): 195. (in Russian).
103. Tsibul'kina V.N., Tsibul'kin N.A. Bronkhial'naya astma i ozhireniye: sovpadeniye ili zakonomernost'? [Bronchial asthma and obesity: coincidence or pattern?] *Prakticheskaya meditsina.* 2011; 54: 36–41. (in Russian).
104. Gushchin M.YU., Golovanova V. Ye., Barkhina T.G., Pol'ner S.A. Sravnitel'naya kharakteristika klinicheskikh i morfologicheskikh aspektov u patsiyentov razlichnogo vozrasta pri bronkhial'noy astme. [Comparative characteristics of clinical and morphological aspects in patients of different ages in bronchial asthma]. *Fundamental'nyye issledovaniya.* 2011; 6: 49–53. (in Russian).
105. Boulet L.P. Hamid Q. Bacon S.L., et al. Symposium on obesity and asthma. November 2, 2006. *Can Respir J.* 2007; 14: 201–208. 64.
106. Flaherman V., Rutherford G.V. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch. Dis. Child.* 2006; 91: 334–339.

107. Brooks L.J. Diagnosis and evaluation of obstructive sleep apnoea in children. *Ann Acad Med Singapore*. 2008; 37: 701–705. 50
108. Nwaru B.I., Virtanen S.M., Alftan G., Karvonen A.M., Genuneit J., Lauener R.P., Dalphin J.C., Hyvärinen A., Pfefferle P., Riedler J., Weber J., Roduit C., Kaulek V., Braun-Fahrlander C., von Mutius E., Pekkanen J.; Serum vitamin E concentrations at 1 year and risk of atopy, atopic dermatitis, wheezing, and asthma in childhood: the PASTURE study. *PASTURE study group. Allergy*. 2014 Jan; 69(1): 87–94. DOI: 10.1111/all.12307. Epub 2013 Nov 11.
109. Hotamisligil G.S. Inflammation and Metabolic Disorders. *Nature* 2006; 444(7121): 860–7.18
110. De Luca C., Olefsky J.M. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett*. 2008; 582(1): 97–105.17
111. Becker A. B., Abrams E.M. Asthma guidelines: the global initiative for asthma in relation to national guidelines. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 17(2): 99–103. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000346.
112. Edgington T. S., Curtiss L.K. Plasma lipoproteins with bioregulatory properties including the capacity to regulate lymphocyte function and the immune response. *Cancer Res*. 1981; 41: N9(2): 3786–3788.
113. Lysogora V. A., Gervazyeva V.B. Ozhireniye i allergicheskiye zabolovaniya u detey, prozhivayushchikh v gorode Stavropole. [Obesity and allergic diseases in children living in the city of Stavropol]. *Med. vestn. Severnogo Kavkaza*. 2013; № 1: 6–9. (in Russian).
114. Ciprandi G., Pistorio A., Tosca M., Ferraro M.R. et al. Body mass index, respiratory function and bronchial hyperactivity in allergic rhinitis and asthma. *Respir. Med*. 2009; 103(2): 289–295.
115. Dut R., Dizdar E.A., Birben E. et al. Oxidative stress and its determinants in the airways of children with asthma. *Allergy*. 2008; 63(12): 1605–1609.
116. Sackesen C., Ercan H., Dizdar E. et al. A comprehensive evaluation of the enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008; 122(1): 78–85.
117. Galan P., Viteri F.E., Bertrais S. et al. Serum concentrations of betacarotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2005; 59: 1181–1190.
118. Gillis L., Gillis A. Nutrient inadequacy in obese and non-obese youth. *Can. J. Diet Pract. Res*. 2005; 66: 237–242.
119. Fogarty A. et al. Dietary vitamin E, IgE concentrations and atopy. *Lancet*. 2000; 356: 1573–1574.26.
120. Liel Y., Ulmer E., Shary J. et al. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif. Tissue Int*. 1988; 43: 199–201.
121. Okamoto M., Mitsunobu F., Ashida K., Mifune T. et al. Effects of perilla seed oil supplementation on leukotriene generation by leucocytes in patients with asthma associated with lipometabolism. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2000; 122(2): 137–142.
122. Paul G., Brehm J.M., Alcorn J.F., Holguin F. et al. Vitamin D and asthma. *Am.J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 185(2): 124–132.
123. Chin-Chance C., Polonsky K., Schoeller D. Twenty-four-hour leptin levels respond to cumulative short-term energy imbalance and predict subsequent intake. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000; 85 (8): 2685–91.19
124. Michelson P.H. Williams L.W. Benjamin D.K. Barnato A.E. Obesity, inflammation, and asthma severity in childhood: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103: 381–385. 83.
125. Taleb S., Herbin O. et al. Defective leptin/leptin receptor signaling improves regulatory T cell immune response and protects mice from atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27(12): 2691–8.20.
126. Lazutkina Ye.L., Landyshev YU.S., Tsirendorzhiev D.D., Landyshev S.YU. Izmeneniye spektra tsitokinov v syvorotke krovi u bol'nykh bronkhial'noy astmoy v zavisimosti ot stepeni tyazhesti i formy zabolovaniya. [Changes in the spectrum of cytokines in the serum of patients with bronchial asthma, depending on the severity and form of the disease]. *Byulleten'*, 2012; 43: 13–18. (in Russian).
127. Kamayeva I.A., Shaporova N.L. Vozmozhnyye mekhanizmy vliyaniya patologii shchitovidnoy zhelezy na tekhnuyu bronkhial'noy astmy. [Possible mechanisms of the influence of thyroid pathology on the course of bronchial asthma]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2012; 5(2): 15–18. (in Russian).
128. Blasi F., Bettoncelli G., Canonica G.W., et al. The management of asthma in the phenotype and biomarker era: the proposal of a new diagnostic-therapeutic model. *The Journal of Asthma*. 2016; 53(7): 665–7. DOI: 10.3109/02770903.2016.1140774.
129. Mosser D.M. The many faces of macrophage activation. *J. Leukoc. Biol*. 2003; 73: 209–212.
130. Guler N., Kircerleri E., Ones U. et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J. Allergy Clin. Immunol*. 2004; 114: 254–259.
131. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 189: 47–60.
132. Jensen M E, Wood L G, Gibson P G Obesity and childhood asthma — mechanisms and manifestations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr; 12(2): 186–92.
133. Lugogo N. L., Kraft M., Dixon A.E. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J. Appl. Physiol*. 2010; 108: 729–734.
134. Kattan M., Kumar R., Bloomberg G.R., Mitchell H.E., Calatroni A., Gergen P.J., Kercsmar C.M., et al. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 584–592.
135. Stream A.R., Sutherland E.R. Obesity and asthma disease phenotypes. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. 2012; 12: 76–81.

136. Laroche J., Freiler J., Dice J., Hagan L. Plasma resistin levels in asthmatics as a marker of disease state. *J Asthma* 2007; 44: 509–513.
137. Johnston R.A., Theman T.A., Terry R.D., Williams E.S., Shore S.A. Pulmonary responses to acute ozone exposure in fasted mice: effect of leptin administration. *J Appl Physiol*. 2007; 102: 149–156. 27.
138. Gurina O.P., Blinov A. Ye., Varlamova O.N., Dement'yeva Ye.A., Stepanova A.A., Blinov G.A. Disfunktsiya shehitovidnoy zhelezy pri ozhireнии u detey. [Thyroid dysfunction in children obesity]. V sbornike: Zdorov'ye detey. Sovremennaya strategiya profilaktiki i terapii vedushchikh zabolevaniy Sbornik materialov XII Rossiyskogo Forumu. 2018: 19–21. (in Russian).
139. Marcu C.L. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 16–30.28.
140. Boran P., Tokuc G., Pisgin B., Oktem S. et al. Impact of obesity on ventilatory function. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2007; 83(2): 171–176.
141. Shirai T., Mikamo M., Shishido Y., Akita T. et al. Impaired cough-related quality of life in patients with controlled asthma with gastro-esophageal reflux disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2012; 108(5): 379–380.
142. Tantisira K.G., Litonjua A.A., Weiss S.T., Fuhlbrigge A.L. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP) Thorax. 2003; 58: 1036–1041.96.
143. Alferov V.P., Orlov A.V. Nespetsificheskaya giperreaktivnost' bronkhov i bronkhoprovokatsionnyye testy u bol'nykh bronkhial'noy astmoy. [Nonspecific bronchial hyperreactivity and bronchoprovocation tests in patients with bronchial asthma]. *Pediatrics*. 1989; № 3: 94–97.97. (in Russian).
144. Higgenbottam T., Jackson M., Rashdi T. et al. Lung rejection and bronchial hyperresponsiveness to metaholin and ultrasonically nebulized distilled water in heart-lung transplantation patients. *Am. Rev.Respir.Dis*. 1989; 140: 52–57.98.
145. Pianosi P.T., Davis H.S. Determinants of physical fitness in children with asthma. *Pediatrics*. 2004; 113: e225–229. 99.
146. Saint Pierre P. et al. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy*. 2006; 61: 79–84.85
147. Sutherland E. R. et al. Body Mass and Glucocorticoid Response in Asthma. *Am.J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 178: 682–687.90
148. Aaron S. D. [et al.] Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest*. 2004; 125: 2046–2052.87.
149. Stenius-Aarniala B. et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study. *BMJ*. 2000; 320(7238): 827–832.88
150. Varraso R. et al. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am.J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 171: 334–339.
151. Szeffler S. J. et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2002; 109: 410–418.91
152. Abelevich M.M., Astaf'eva N.G., Drozhzhnev M.E. i dr. Bronhial'naya astma u detej: diagnostika, lechenie i profilaktika. Nauchno-prakticheskaya programma. [Bronchial asthma in children: diagnosis, treatment and prevention. Scientific and practical program]. M., 2004.
153. Stroeve YU.I., CHurilov L.P. EHndokrinologiya podrostkov. [Endocrinology of adolescents]. SPb., 2004.
154. Kosenkova T.V., Marinich V.V., Krivonosova G.M. Efektivnost' stacionarozameshchayushchikh tekhnologiy v kompleksnoy reabilitatsii detey s bronkhial'noy astmoy. [The effectiveness of inpatient technologies in the comprehensive rehabilitation of children with asthma]. V sbornike: Aktual'nyye voprosy ozdorovleniya detey i podrostkov sbornik trudov, posvyashchenny 95-letiyu detskogo sanatoriya «Berezka». SPb., 2014: 185–196. (in Russian).
155. Mizernitskiy YU.L., Kosenkova T.V., Marinich V.V. Vliyaniye reabilitatsionnykh tekhnologiy na kachestvo zhizni detey s bronkhial'noy astmoy. [The impact of rehabilitation technologies on the quality of life of children with bronchial asthma]. *Zdorov'ye dlya vsekh*. 2011; № 2: 3–10. (in Russian).
156. Fishman M.B., Novikova V.P. Pokazaniya k khirurgicheskomu lecheniyu ozhireniya u podrostkov. [Indications for surgical treatment of obesity in adolescents]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2018; T. 16(4): 42–49. (in Russian).