

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ОЖИРЕНИЕМ У ДЕТЕЙ

Э.В. Чурюкина, А.А. Лебедеенко, Г.А. Галкина, М.В. Дударева, М.А. Левкович

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Ростов-на-Дону, Россия

В работе представлены результаты исследования 82 подростков в возрасте от 12 до 16 лет, из которых 42 пациента – страдающие бронхиальной астмой (БА), разделенных на 2 группы с учетом индекса Z-Score (SDS ИМТ), и 40 здоровых детей без патологии органов дыхания, с нормальной массой тела (SDS ИМТ 0-1), составивших группу контроля. Были исследованы общеклинические, анамнестические особенности, параметры функции внешнего дыхания, цитокиновый и иммунный статусы каждой группы детей. Выявлены клинические особенности данного фенотипа БА и изменения иммунного статуса у больных БА с ожирением, а именно: стимуляция Т- и В-клеточного звена; увеличение параметров окислительного метаболизма нейтрофилов, снижение резервных возможностей кислородзависимого фагоцитоза, что в сочетании с повышенными концентрациями провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНОα) и СРБ, а также уровней сывороточного IgA, общего IgE в сравнении с данными больных БА без ожирения и группой контроля – ассоциируется с системным воспалением, приводящим к усилению степени активности аллергического воспаления дыхательных путей. При этом корреляционный анализ выявил сильную прямую связь между В-лимфоцитами (CD19+) и индексом отношения объема талии (ОТ) и объема бедер (ОБ), свидетельствующую о способности абдоминального жиротложения активировать, в том числе, гуморальное звено иммунной системы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, избыточная масса тела, ожирение, иммунный статус.

Clinical and immunological features of bronchial asthma phenotype with obesity in children

E.V. Churyukina, A.A. Lebedenko, G.A. Galkina, M.V. Dudareva, M.A. Levkovich

Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia

The paper presents the results of a study of 82 adolescents aged 12 to 16 years, of which 42 patients suffering from bronchial asthma (BA), divided into 2 groups, taking into account the z-Score index (SDS BMI), and 40 healthy children without respiratory pathology, with normal body weight (SDS BMI 0-1), who made up the control group. General clinical, anamnestic features, parameters of external respiration function, cytokine and immune statuses of each group of children were studied. Identified the clinical features of this phenotype of asthma and changes of the immune status of patients with bronchial asthma with obesity, namely: stimulation of T- and b-cellular link; increased parameters of oxidative metabolism of neutrophils, decreased reserve capacity of oxygen-dependent phagocytosis, which in combination with elevated concentrations of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF) and CRP, as well as serum IgA levels, total IgE in comparison with the data of patients without obesity BA and control group – associated with systemic inflammation, leading to increased activity of allergic inflammation of the respiratory tract. In this case, the correlation analysis revealed a strong direct relationship between b-lymphocytes (CD19+) and the index of the ratio of waist (WS) and hip volume (HV), indicating the ability of abdominal fat deposition to activate, including the humoral link of the immune system.

Keywords: bronchial asthma, overweight, obesity, immune status.

Бронхиальная астма (БА) – чрезвычайно гетерогенное заболевание со множеством различных клинико-патогенетических вариантов

течения [1, 2], одним из которых является фенотип БА у пациентов с избыточной массой тела (ожирением). Данный фенотип астмы представ-

ляет особый интерес ввиду специфики течения заболевания, растущей распространенности как БА, так и ожирения, особенно у детей. Так, по данным международного эпидемиологического исследования ISAAC, динамика распространенности симптомов астмы у детей за текущее десятилетие составила от 7,2 до 13,2% среди первоклассников и от 5,5 до 16,9% среди восьмиклассников [3]. В связи с БА госпитализируется 72 % детей в возрасте до 3 лет, в 78 % случаев – от 3 до 8 лет, в 90% – от 8 до 14 лет и в 94% случаев – старше 14 лет [3]. С другой стороны, по данным ВОЗ, у 30 млн детей и подростков Европейского региона регистрировалось наличие избыточной массы тела и у 15 млн – ожирение («Health in the European Union Trends and analysis» ВОЗ, 2009) [4]. По оценке ВОЗ, существующие тенденции могут обусловить наличие ожирения у 70 млн детей до 5 лет к 2025 году [4], что многими авторами расценивается как «эпидемия ожирения» [5–8]. По данным отдельных эпидемиологических исследований, в Российской Федерации распространенность избыточной массы тела у детей в разных регионах России колеблется от 5,5 до 11,8%, а ожирением страдают около 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% детей – в городах [4].

О взаимосвязи между ожирением (избыточной массой тела) и БА известно достаточно давно. Эпидемиологии астмы на фоне ожирения посвящено много исследований [9,10]. В частности, по данным мета-анализа Beuther и Sutherland (2007), проведенного на основе семи крупных исследований, включивших 333102 человека, было показано, что повышенный индекс массы тела (ИМТ) (свыше 25,0) сопровождается пропорциональным ростом риска развития астмы [5, 9]. Отношение шансов для субъектов с избыточной массой тела, по их данным,

составило 1,38, а при наличии ожирения – 1,92 [5, 9]. Авторы охарактеризовали взаимосвязь между избыточной массой тела и риском развития астмы как «дозозависимую» [5, 9, 10]. При этом, согласно критериям ВОЗ, у взрослых нормальной массе тела соответствует ИМТ 18,5–24,9, ИМТ 25–29,9 – избыточному весу, а ожирение диагностируется при ИМТ выше 30. В педиатрической практике в качестве диагностического критерия избыточной массы тела и ожирения у детей рекомендовано определение величины стандартных отклонений индекса массы тела – Z-Score индекса (SDS ИМТ: SDS – standard deviation score) [11]. В них учитывается не только рост и вес, но также пол и возраст ребенка. Это связано с тем, что значение ИМТ у детей меняется с развитием ребенка: от высокого в первый год жизни, сниженного в период раннего детства (2–5 лет) и постепенно увеличивающегося в период полового развития, что в целом отражает динамику жировой ткани. Согласно федеральным клиническим рекомендациям (Российская классификация, 2015 г.), с учетом рекомендаций ВОЗ (2006 г.), ожирение у детей и подростков от 0 до 19 лет следует определять как ИМТ, равный или более +2,0 SDS ИМТ, а избыточную массу тела от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ. Нормальная масса тела диагностируется при значениях ИМТ в пределах 1,0 SDS ИМТ [11]. Данные нормативы объединяет общий принцип: перцентили должны быть симметричны относительно медианы (50-й перцентили). ВОЗ пользуется стандартными отклонениями –1, –2, –3 SDS, медиана +1, +2, +3 SDS [4, 11].

Хотелось бы отметить, что помимо ИМТ, некоторые исследователи предлагают дополнительно рассматривать окружность шеи. Так, Maltz et al. (2016) обнаружили, что у подростков большая окружность шеи ассоциируется с досто-

Сведения об авторах:

Чурыкина Элла Витальевна – к.м.н., доцент, в.н.с., начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний НИИАиП, ФГБОУ ВО РостГМУ, Руководитель Ростовского отделения АДАИР – АДАИР-Дон, 344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Баширская, д. 4/1, кв. 9, email: echuryukina@mail.ru.

Лебеденко Александр Анатольевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии, проректор по акушерству и педиатрии (директор НИИАиП) РостГМУ.

Левкович Марина Аркадьевна – д.м.н., в.н.с. НИИАиП, ФГБОУ ВО РостГМУ.

Дударева Мария Васильевна – д.б.н., в.н.с., заведующая лабораторией НИИАиП, ФГБОУ ВО РостГМУ.

Галкина Галина Александровна – д.м.н., заведующая детским эндокринным отделением НИИАиП, ФГБОУ ВО РостГМУ.

верно худшими показателями контроля над астмой и низким качеством жизни [5, 11].

Механизмы взаимосвязи между астмой и ожирением до конца неясны, несмотря на большое количество исследований и предложенных вероятных патогенетических механизмов, включая механические, иммунологические, генетические и гормональные концепции [4, 5, 12]. Определенный интерес представляет иммунологическая теория взаимосвязи, которая основывается на ключевой роли провоспалительных (в частности, лептина) и противовоспалительных адипокинов (адипонектина) [4, 5, 12]. Показано, что лептин обладает системным провоспалительным действием, что может играть роль в патогенезе БА: он стимулирует выработку ТНФ- α и ИЛ-6 жировой тканью [5, 13, 14], отрицательно модулирует функцию регуляторных Т-лимфоцитов и стимулирует пролиферацию Th1-хелперов, выработку γ -интерферона [5, 15]. Напротив, адипонектин рассматривают в качестве противовоспалительного цитокина, способного ингибировать ТНФ- α , ИЛ-1, NF κ B, а также индуцировать синтез других противовоспалительных цитокинов: ИЛ-10, антагонист рецептора к ИЛ-1 [5, 15]. Кроме того, у больных астмой на фоне ожирения обнаруживаются измененные параметры неспецифического и местного иммунитета, а именно состояние нейтрофильного и макрофагальных звеньев [5, 12]. В связи с этим целью настоящего исследования была оценка иммунного статуса подростков, страдающих бронхиальной астмой с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании, на условии письменного информированного согласия родителей, приняли участие 82 подростка в возрасте от 12 до 16 лет: 42 пациента, больных БА (20 девочек – 47,6% и 22 мальчика – 52,4%), которые были разделены на 2 группы с учетом индекса Z-Score (SDS IMT), и 40 здоровых детей без патологии органов дыхания, с нормальной массой тела (SDS IMT 0–1), которые составили группу контроля: 20 девочек (50,0%) и 20 мальчиков (50,0%). Антропометрия и оценка ИМТ проводились с помощью программ Antro и AntroPlus. В 1-ю группу (n=20) включены больные БА с нормальной массой тела (SDS IMT 0–1): 10 девочек (50,0%) и 10 мальчи-

ков (50,0%), во 2-ю группу (n=22) вошли больные БА с ожирением различной степени (SDS IMT $\geq +2,0$): 10 девочек (45,5%) и 12 мальчиков (54,5%). Степень ожирения определяли по стандартным отклонениям SDS IMT (SDS – standard deviation score). При SDS IMT 2,0–2,5 выставляли 1-ю степень ожирения (10 детей – 45,5%), при SDS IMT 2,6–3,0 – 2-ю (9 подростков – 40,9%), при SDS IMT 3,1–3,9 – 3-ю (2 мальчика – 9,1 %), при SDS IMT $\geq 4,0$ – 4-ю (1 ребенок – 4,5%). У детей без диагноза «ожирение», помимо определения SDS IMT, проводилось измерение окружности шеи. Дети контрольной группы разделялись по полу и возрасту. У 5 девочек 12 лет окружность шеи в среднем составила $30,0 \pm 1,07$ (90-й перцентиль 31 см); у 5 девочек 13 лет – $29,4 \pm 0,98$ (90-й перцентиль 31 см); у 5 девочек 14 лет – $30,9 \pm 1,3$ (90-й перцентиль 32,5 см); у 5 девочек 15 лет – $30,8 \pm 0,95$ см (90-й перцентиль 32,05 см). У 5 мальчиков 12 лет окружность шеи в среднем составила $30,1 \pm 1,98$ (90-й перцентиль 32,2 см); у 5 мальчиков 13 лет – $31,5 \pm 2,17$ (90-й перцентиль 34 см); у 5 мальчиков 14 лет – $33,8 \pm 1,93$ (90-й перцентиль 36 см); у 5 мальчиков 15 лет – $30,8 \pm 0,95$ см (90-й перцентиль 33,2 см).

Критерии включения: верифицированный, согласно критериям международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА [16], диагноз БА разной степени тяжести; подтвержденная данными спирометрии бронхиальная обструкция, носящая обратимый характер (прирост ОФВ1 $\geq 12\%$ и >200 мл от исходного уровня после пробы с 400 мкг салбутамола); возможность правильного использования базисных препаратов (ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в виде монотерапии либо в комбинации их с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА); антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛР)); адекватная оценка своего состояния.

Критерии исключения: обострение БА; возраст меньше 12 лет; заболевания сердца; сахарный диабет; тяжелая почечная и печеночная недостаточность, первичный иммунодефицит (ПИД). Больные, независимо от тяжести течения заболевания, при включении в исследование получали базисную терапию и находились в стабильном (контролируемом) состоянии, вне

обострения заболевания в течение последних 2 месяцев.

Всем пациентам, помимо определения SDS ИМТ, определяли характер распределения жировой ткани по величине окружности талии (ОТ) и по отношению окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), так называемый индекс ОТ/ОБ. У всех подростков 2-й группы с SDS ИМТ $\geq +2,0$ отмечалось абдоминально-висцеральное ожирение (отношение ОТ/ОБ более 0,8 у девушек и более 0,9 у юношей) [12]. Абдоминальное ожирение вызывает нарушение функции респираторной системы, что связано с избыточным объемом мягких тканей, жировой инфильтрацией грудной клетки, увеличением легочного объема крови [10, 12]. Данные, полученные Shore [10], указывают, что не само избыточное накопление жира является фактором риска БА, а именно расположение его в абдоминальной области.

Всем пациентам проводилась спирометрия согласно существующим стандартам и разработанному нами алгоритму инструментальной верификации диагноза бронхиальной астмы [17], с исследованием объема форсированного выдоха (ОФВ1), жизненной емкости легких (ЖЕЛ) в виде процента от должных величин; с использованием аппарата «SPIROSIFT-3000» (Funuda

CD19+ на цитометре «CoulterXL», содержанием иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови по Манчини, интенсивность кислородзависимого метаболизма в НСТ-тесте [18]. Содержание цитокинов в сыворотке периферической крови (FNO α , IL-6), IgE, С-реактивного белка (СРБ) – методом иммуноферментного анализа (ИФА). Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 7,0. Корреляционные связи определяли с помощью метода Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая клиническое течение астмы у подростков, было выяснено, что полный контроль заболевания (по результатам АСТ-теста и исследования функции легких) достигался на фоне постоянной базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами как в виде монотерапии, так и в сочетании с ДДБА либо антилейкотриеновыми препаратами, а также при высоком комплаинсе с самими детьми и их родителями. Однако ретроспективный анализ клинической картины заболевания в течение 12 месяцев до включения в исследование показал различия между группами по степени тяжести БА (таблица 1). Анализ сравнительной характеристики боль-

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых подростков с бронхиальной астмой по степени тяжести

Группы больных БА	Степень тяжести БА		
	БА легкое течение	БА средней тяжести	БА тяжелое течение
1-я группа (n=20) (SDS ИМТ=0-1), абс/%	6/30,0*	10/50,0	4/20,0*
2-я группа (n=22) (SDS ИМТ $\geq 2,0$), абс/%	1/4,5	14/63,6	7/31,8

Примечания:

- 1) Значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна-Уитни.
- 2) *Статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Densh Co., Ltd. Japan). Иммунный статус оценивали фенотипированием лимфоцитов с использованием моноклональных антител к поверхностным антигенам CD3+, CD4+, CD8+, CD16+,

ных БА по степени тяжести показал, что при сочетании БА и алиментарного ожирения даже у подростков, при меньшей длительности заболевания чаще встречаются больные со средним и

тяжелым течением заболевания ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов второй группы диагностированы сопутствующие состояния, такие как ГЭРБ – у 6 (27,3%), хронический риносинусит – у 7 (31,8%), аутоиммунный тиреоидит – у 1 (4,5%), атопический дерматит – у 1 (4,5%), аллергический ринит интермиттирующий – у 2 (9,1%). В то время, как в первой группе было отмечено преобладание атопических сопутствующих заболеваний: персистирующий аллергический ринит – у 16 (80,0%) подростков, атопический дерматит – у 9 (45,0%), инсектная аллергия – у 1 (5,0%), эпизоды острой крапивницы в анамнезе у 2 детей (10,0%). Такое качественное различие коморбидностей у больных БА указывает на некоторые фенотипспецифические аспекты, требующие дальнейшего исследования.

Результаты исследования функции внешнего дыхания выявили различия по всем показателям в сравнении с контролем (таблица 2). Статисти-

сии легких в результате отложения жира вокруг ребер, в средостении, в брюшной полости, что приводит к нарушению физиологии дыхания, а также наблюдающееся при ожирении снижение основных легочных объемов, в особенности резервного объема выдоха и функциональной резервной емкости. Таким образом, при ожирении может наблюдаться рестрикция – уменьшение легочных объемов и обструкция – сужение дистальных дыхательных объемов.

В настоящее время не вызывает сомнения наличие у больных БА системного воспаления, особенно при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Исследование Visser и соавторов [20] показывает, что величина ИМТ напрямую коррелирует с продукцией провоспалительного ИЛ-6, уровнем С-реактивного белка. Жировая ткань также способна выделять ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , простагландин E2, что обуславливает через Th2-хелперы повышение цитокинового ответа и уве-

Таблица 2. Показатели функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой 1-й и 2-й групп в сравнении с контролем

Показатель	1-я группа (n=20) (SDS ИМТ=0-1)	2-я группа (n=22) (SDS ИМТ $\geq$ 2,0)	Контроль (n=40) (SDS ИМТ=0-1)
ФЖЕЛ, %	90,6 $\pm$ 20,3	85,2 $\pm$ 22,7	105,0 $\pm$ 22,0
ОФВ1, %	84,5 $\pm$ 10,2	79,0 $\pm$ 10,9	106,2 $\pm$ 9,8
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	77,23 $\pm$ 9,7	68,49 $\pm$ 6,8	84,6 $\pm$ 3,6
ДОФВ1, %	11,8 $\pm$ 7,4	11,3 $\pm$ 8,2	3,0 $\pm$ 2,8

Примечания:

- 1) Значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна-Уитни.
- 2) Статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

чески значимых различий между группами не установлено, несмотря на очевидную тенденцию к снижению индекса Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) у больных БА с абдоминальным ожирением. В работах ряда исследователей [13, 19, 20] показано, что ожирение нарушает функцию легких по нескольким механизмам: повышение потребления кислорода на 25% и выше в сравнении с пациентами без ожирения; затруднение экскур-

сиров легочной ткани; увеличивает выработку ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, связанных с аллергическим воспалением [12, 20]. Анализ исследуемых цитокинов в нашем исследовании выявил более высокие уровни ФНО α и ИЛ-6 в сравнении с контролем, которые регистрировались в группе больных БА в сочетании с ожирением (таблица 3), а также во 2-й группе больных с ожирением SDS ИМТ был положительно взаимосвязан с уровнем СРБ ($r = 0,58$, $p = 0,001$).

При оценке иммунного статуса больных было выявлено, что в первой группе отмечалось снижение популяции зрелых Т-лимфоцитов ($CD3+62,2\pm3,2\%$), Т-хелперов ($CD4+31,2\pm3,2\%$) и повышение популяции В-лимфоцитов ($CD19+9,2\pm1,6\%$) [1, 12]. В группе больных с ожирением установлено увеличение уровня популяции зрелых лимфоцитов ($CD3+83,3\pm2,0\%$); лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторной активностью ($CD4+43,6\pm2,7\%$); тенденция увеличения цитотоксических лимфоцитов ($CD8+22,6\pm1,8\%$) в сравнении с первой группой ($CD8+21,8\pm1,2\%$ контроль $CD8+20,7\pm1,3\%$) [12]. Как уже отмечалось, увеличение хелперов может способствовать синтезу провоспалительных цитокинов [1, 2, 5, 12]. Корреляционный анализ выявил прямую зависимость уровня $CD3+$ ($r=0,56$; $p<0,01$) и $CD4+$ ($r=0,56$; $p<0,01$) от объема талии (ОТ), объема бедер (ОБ), коэффициента ОТ/ОБ [12]. Уровень $CD19+$ лимфоцитов превышал

способности жировой ткани активировать гуморальное звено иммунной системы [8, 12]. Анализ параметров фагоцитарного звена у больных показал увеличение метаболической активности нейтрофилов в обеих группах бронхиальной астмы ($107,3\pm0,51$ у.е. в 1-й группе и $115,2\pm1,42$ у.е. во 2-й) по сравнению с контролем ($99,4\pm1,60$ у.е.) [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, бронхиальная астма у подростков гетерогенна клинически, что проявляется разнообразием характера течения, ответа на проводимую терапию, особенностями статуса, в том числе эндокринного и иммунного. Выявленные изменения последнего показали, что у больных БА с ожирением имеет место стимуляция Т- и В-клеточного звена и значительное увеличение параметров окислительного метаболизма нейтрофилов, снижение резервных возможностей кислородозависимого фагоцитоза, что в сочетании с

Таблица 3. Показатели уровней ИЛ-6, ФНОα и СРБ в периферической крови у больных бронхиальной астмой 1-й и 2-й групп в сравнении с контролем

Показатель	1-я группа (n=20) (SDS ИМТ=0–1)	2-я группа (n=22) (SDS ИМТ≥2,0)	Контроль (n=40) (SDS ИМТ=0–1)
ИЛ-6, пг/мл	$2,02\pm1,24$	$5,64\pm2,06$	$1,72\pm0,37$
ФНОα, пг/мл	$2,44\pm1,68$	$4,20\pm1,27$	$1,12\pm0,18$
СРБ, мг/л	$4,18\pm2,04$	$7,2\pm1,8$	$4,07\pm1,39$

Примечания:

- 1) Значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна-Уитни.
- 2) Статистически значимые различия между группами при $p<0,05$.

контрольный ($CD19+8,3\pm1,4\%$), что наряду с повышением уровней сывороточного IgA ($2,14\pm0,35$ г/л), общего IgE ($196,8\pm111,47$ МЕ/мл) по сравнению с больными первой группы (IgA $1,88\pm0,12$ г/л), общего IgE ($211,79\pm197,63$ МЕ/мл), говорит о степени активности аллергического воспаления дыхательных путей, усугубляющееся на фоне ожирения [12, 19]. Выявлена корреляционная сильная прямая связь между $CD19+$ и коэффициентом ОТ/ОБ ($r=0,84$; $p<0,01$), свидетельствующая о

повышенными концентрациями провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНОα) и СРБ (таблица 3) у данных пациентов [12] ассоциируется с системным воспалением, которое приводит к усилению степени активности аллергического воспаления дыхательных путей у больных с БА [12, 14, 19]. Ожирение у пациентов с бронхиальной астмой следует рассматривать как отдельный фенотип заболевания и требует дальнейшего изучения и подбора возможного «фенотипспецифического» лечения и стратегии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сизякина Л.П., Чурюкина Э.В. Клинико-иммунологическая характеристика фенотипа бронхиальной астмы с синдромом вторичной иммунной недостаточности // Российский аллергологический журнал. 2015. № 2. С. 11–14. <http://rusalljournal.ru/>
2. Чурюкина Э.В. Эффективность иммуномодуляторов в комплексном лечении больных тяжелой гормонозависимой бронхиальной астмой: дис. ... канд. мед. наук. ГОУВПО «Ростовский государственный медицинский университет». Ростов-на-Дону, 2007.
3. Мицкевич С.Э. Фенотипы бронхиальной астмы у детей и дифференцированная тактика диагностики и лечения // Вестник Челябинского государственного университета. 2014. № 4 (333). Образование и здравоохранение. Вып. 3. С. 79–85.
4. Шартанова Н.В., Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Сочетание бронхиальной астмы и ожирения: современные представления о проблеме // Аллергология и иммунология. – 2015. № 2–3. С. 40–49.
5. Игнатова Г.Л., Макарова Е.А. Бронхиальная астма и ожирение: клинико-патогенетические аспекты выделения нового фенотипа заболевания // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 4. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25017>
6. Boulet L.P. Asthma and obesity // Clin. Exp. Allergy. 2013. Vol. 43, № 1. P. 8–21.
7. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma/A.E.Dixon, F.Holguin, A. Sood et al. // Proc. Am. Thorac. Soc. 2010. Vol. 7, № 5. P. 325–335.
8. Tantisira K.G., Weiss S.T. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma // Thorax. 2001. Vol. 56, Suppl. 2. P. 64–73
9. Beuther D., Sutherland E. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies // Am.J.Respir. Crit. Care Med. Apr 2007. Vol. 175, № 7. P. 661–666.
10. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial / H.A.Scott, P.G.Gibson, M.L. Garg et al. // Clin. Exp. Allergy. 2013. Vol. 43, № 1. P. 36–49.
11. Dietz W.H., Robinson T.N. Clinical practice. Overweight children and adolescents // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 2100–2109.
12. Чурюкина Э.В., Сизякина Л.П. Патогенетические аспекты формирования различных вариантов бронхиальной астмы // Российский аллергологический журнал. 2017. № 1. С. 194–196. <http://rusalljournal.ru/>
13. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance / J. Bastard, M. Maachi, C. Lagathu et al. // Eur. Cytokine Netw. Mar 2006. Vol. 17, № 1. P. 4–12.
14. Pretolani M., Goldman M. Cytokines involved in the downregulation of allergic airway inflammation // Res. Immunol. 1997. Vol. 148, № 1. P. 33–38.
15. Defective leptin/leptin receptor signaling improves regulatory T-cell immune response and protects mice from atherosclerosis / S.Taleb, O.Herbin, H. Ait Oufella et al. // Arterioscler. Thromb Vasc Biol. Dec 2007. Vol. 27, № 12. P. 2691–2698.
16. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, revised 2017. cited 2017 May 17. Available from: www.ginaasthma.org
17. Чурюкина Э.В., Голошубова Е.А. Оптимизация алгоритма спирометрической верификации диагноза бронхиальной астмы // Российский иммунологический журнал. – 2015. Т.9, № 5. С. 240. <http://www.immunoforum.ru>
18. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. Методические рекомендации по оценке иммунного статуса. М., 1984. С.55.
19. Adeniyi F.B., Young T. Weightloss interventions for chronic asthma // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 7. D009339.
20. Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome. Health ABC Study/J.Y.Koster, S.Stenholm, D.E. Alley et al. // Obesity (Silver Spring). 2010. Vol. 18. P. 2354–2361. ■