

Аллергия и ожирение у детей: есть ли связь?

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-17-26>

статья поступила 07.09.2021



Н.Б. Мигачева¹, О.В. Скворцова², Е.Г. Михайлова^{1,2}, Д.А. Ракчеева¹

¹ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия;

² ГБУЗ СОДКБ им. Н.Н. Ивановой, г. Самара, Россия

Неуклонный рост распространенности в популяции хронических неинфекционных заболеваний, в том числе ожирения и аллергических болезней, диктуют необходимость как изучения общих причинных факторов и механизмов их развития, так и поиска новых эффективных лечебно-профилактических стратегий. Однако результаты эпидемиологических, клинических и лабораторных исследований до настоящего времени не являются однозначными, особенно в педиатрической популяции. В настоящем обзоре приводятся и обсуждаются современные данные, которые дают возможность понять возможную взаимосвязь и механизмы взаимовлияния аллергии и ожирения у детей.

Ключевые слова: аллергия, ожирение, бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит.

Для цитирования: Мигачева НБ, Скворцова ОВ, Михайлова ЕГ, Ракчеева ДА. Аллергия и ожирение у детей: есть ли связь? *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 3 (66): 17–26. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-17-26>

Allergy and obesity in children: is there any link?

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-17-26>

N.B. Migacheva¹, O.V. Skvortsova², E.G. Mikhaylova^{1,2}, D.A. Rakcheeva¹

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia;

² GBUZ SODKB after N.N. Ivanova, Samara, Russia

The steady increase in the prevalence of non-communicable diseases in the population, including obesity and allergic diseases, dictates the need to study both common causal factors and mechanisms of their development, and to search for new effective treatment and prevention strategies. However the results of epidemiologic, clinical and laboratory studies are still inconclusive, especially in pediatric population. In this review we present and discuss current data that may help to understand the possible relationship and mechanisms of mutual influence of allergy and obesity in children.

Key words: allergies, obesity, bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis.

For citation: Migacheva NB, Skvortsova OV, Mikhaylova EG, Rakcheeva DA. Allergy and obesity in children: is there any link? *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 3 (66): 17–26. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-17-26>

В настоящее время проблема ожирения и избыточной массы тела, выявляемая у каждого четвертого жителя нашей планеты, стала актуальной во всех возрастных категориях и приобрела глобальный характер [1]. Помимо нарастающей распространенности, уже отнесенной многими учеными к разряду эпидемии, огромную тревогу специалистов вызывает группа заболеваний, ассоциированных с ожирением: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП),

сахарный диабет, атеросклероз, аутоиммунные и опухолевые процессы и т.д. Исследования показывают, что эти состояния могут быть следствием ожирения, и их возникновение связывают с непосредственным изменением работы иммунной системы в условиях избытка массы тела, прежде всего с формированием хронического неинфекционного воспаления [2]. Кроме того, в последние годы появилось множество указаний на связь между детским ожирением и аллергическими забо-

Для корреспонденции:

Мигачева Наталья Бегиевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, СамГМУ

ORCID ID: 0000-0003-0941-9871

Адрес: Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

E-mail: nbmigacheva@gmail.com

For correspondence:

Natalya B. Migacheva, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics IPO, SamSMU

ORCID ID: 0000-0003-0941-9871

Address: 89, Chapayevskaya str., 443099, Samara, Russia

E-mail: nbmigacheva@gmail.com



леваниями, обусловленную общностью эпидемиологических тенденций, факторов риска, патогенетических механизмов и потенциальных возможностей лечения и профилактики. Целью настоящего обзора является систематизация накопленных к настоящему времени данных о взаимосвязи и взаимовлиянии аллергии и ожирения у детей.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ

Регистрируемый в течение последних десятилетий в большинстве стран мира эпидемический характер увеличения распространенности аллергических заболеваний и ожирения во всех возрастных группах, в том числе в детской популяции, дает основания предположить наличие лежащей в основе этих состояний связи. Результаты масштабного международного исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC), проанализировавшего данные более чем 1200000 пациентов, обозначили явную тенденцию к увеличению распространенности различных проявлений аллергии как в развитых странах, так и в странах с низким социально-экономическим уровнем [3]. При этом распространенность астмы, аллергического риноконъюнктивита и экземы у детей в возрасте 13–14 лет составила 14,1%, 14,6% и 7,3%, а у детей в возрасте 6–7 лет — 11,7%, 8,5% и 7,9%, соответственно. Также прогрессивно увеличивается и распространенность ожирения, которое еще 40 лет назад диагностировалось не более чем у 1% всех детей в мире (5 млн девочек и 6 млн мальчиков). Однако в 2016 г. им страдали уже 5,6% девочек (50 млн) и 7,8% мальчиков (74 млн). Число детей и подростков с избыточной массой тела в 2016 г. по сравнению с 1975 г. увеличилось на 213 млн [4]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что во всех регионах мира количество детей с ожирением и избыточной массой тела неуклонно растет и удваивается каждые три десятилетия [1].

Многие исследователи в начале нового тысячелетия стали отмечать положительную ассоциацию между наличием ожирения и клиническими проявлениями аллергии или уровнем общего IgE в сыворотке крови как маркера атопии [5, 6], а также рассматривать ожирение в качестве фактора риска астмы и предиктора тяжести ее течения [7]. Одно из первых таких исследований, проведенное в США, выявило положительную корреляцию уров-

ня общего IgE у детей в возрасте от 2 до 19 лет не только с индексом массы тела (ИМТ), но и с С-реактивным протеином [8]. Однако результаты других работ оказались не столь однозначными [9–11], что могло быть связано с различиями в дизайне проведенных исследований, возрасте изучаемой популяции, с социально-экономическими характеристиками, а также с используемыми методологическими и диагностическими подходами [12]. Выявленные противоречия подстегнули научный интерес к проблеме связи между аллергией и ожирением и привели к значительному увеличению количества фундаментальных и клинических исследований в этой области. Их результаты заслуживают внимания не только в связи с общностью эпидемиологических тенденций (ожирение и аллергический ринит, астма, атопический дерматит), в том числе в отдельных возрастных группах, но и с близостью гипотез, рассматривающих иммунобиологические и эпигенетические механизмы развития этих состояний.

ОБЩНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ

В настоящее время существует множество гипотез, объясняющих возможную взаимосвязь между ожирением и атопией. Важнейшая из них основана на данных об изменении работы иммунной системы человека в условиях избыточного веса, связанном преимущественно с увеличением продукции воспалительных медиаторов и формированием хронического неинфекционного воспаления [8].

Ожирение является хроническим заболеванием, ассоциированным с системным воспалением и характеризующимся наличием CD4 и CD8 Т-клеточной инфильтрации и модификацией иммунного ответа, что, в свою очередь, вносит вклад в развитие ассоциированных с ожирением метаболических и иммунопатологических состояний [13]. В частности, хорошо изучена роль периферических Treg и Th17 лимфоцитов, которые у пациентов с избыточной массой тела и метаболической дисфункцией демонстрируют выраженный дисбаланс.

Однако в большей степени ожирение рассматривают как хроническое неинфекционное воспаление, характеризующееся изменением естественных уровней адипокинов и цитокинов [14]. Лептин и адипонектин являются основными пептидными гормонами жировой ткани (адипокинами), вовле-

ченными в процессы метаболизма глюкозы и липидов, регулирующими энергетический обмен, но при этом исполняющими роли цитокинов [15]. Лептин по своим физиологическим эндокринным особенностям оказывает анорексигенное действие (подавляет аппетит, стимулирует работу симпатической нервной системы), а в качестве цитокина обладает провоспалительными свойствами, т.е. способствует развитию воспалительных реакций [16]. Так, лептин участвует в реакциях апоптоза, пролиферации и активации Т-лимфоцитов, при этом общий эффект лептина на Т-клетки памяти заключается в усилении ответов Т-Н1 и подавлении ответов Т-Н2 и регуляторных Т-клеток. Показано, что повышенные уровни циркулирующего лептина в сыворотке крови у пациентов с ожирением коррелируют с неспецифическим воспалением, вследствие которого увеличивается риск развития заболеваний, ассоциированных с лишним весом.

Кроме того, лептин является митогенным фактором кератиноцитов, поддерживающим пролиферацию фибробластов, а его уровень положительно коррелирует с процентным содержанием жира в организме: чем выше степень ожирения, тем выше уровень лептина в сыворотке крови [17]. Представленные в литературе данные свидетельствуют, что уровень лептина в сыворотке крови повышается во время аллергических реакций со стороны респираторного тракта и коррелирует с их тяжестью [16].

С другой стороны, при ожирении отмечается снижение плазматического уровня другого адипокина — адипонектина, являющегося эндогенным противовоспалительным биоактивным полипептидом, секретируемым жировыми клетками и участвующим в регуляции неинфекционного воспаления при ожирении [17]. Таким образом, лептин и адипонектин обладают противоположными эффектами в отношении иммунного ответа и находятся в состоянии реципрокного взаимодействия: чем выше уровень провоспалительного лептина, тем ниже уровень адипонектина, который обладает противовоспалительными свойствами, и наоборот.

Еще одним белком, привлекающим к себе внимание в отношении связи ожирения и аллергии, является остеокальцин — провоспалительный цитокин, который может секретироваться многими клетками-остеобластами, фибробластами, клетка-

ми эпителия, а также активированными макрофагами и Т-лимфоцитами [18]. Он определяется в различных тканях (костная ткань, почки, мышцы, мочевого пузыря), содержится в биологических жидкостях. Остеокальцин является составной частью внеклеточного матрикса центральной нервной системы, его выработка в тканях повышается в ответ на воспаление или травму [19]. Показано, что уровень остеокальцина коррелирует с количеством эозинофилов в периферической крови человека и повышается после активации гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и ИЛ-5. Более того, рекомбинантный остеокальцин способствует хемотаксису эозинофилов в опытах *in vitro* [20]. Кроме того, в нескольких недавних корейских исследованиях у детей с аллергическим ринитом и ожирением отмечено статистически значимое увеличение в сыворотке крови уровней остеокальцина и лептина по сравнению с контролем (здоровые дети), их положительная корреляция с количеством эозинофилов крови и степенью тяжести заболевания [18, 21]. Показано также, что повышенные уровни лептина и остеокальцина при аллергическом рините замедляют апоптоз, адгезию, миграцию и активацию эозинофилов, приводя к развитию эозинофилии — одного из основных патогенетических механизмов аллергического воспаления.

Важно отметить, что патогенетические механизмы, лежащие в основе возможной взаимосвязи между аллергией и ожирением, к настоящему моменту не до конца изучены, однако очевидным является иммунный характер этой ассоциации, подтверждения которой имеются и у пациентов детского возраста. Так, бесспорными являются общесистемные изменения иммунной функции при ожирении, описанные для реакций на инфекцию (в том числе определяющее более тяжелое течение COVID-19), вакцинацию и злокачественные новообразования [22]. Новейшие исследования в Нидерландах продемонстрировали избыточное количество некоторых субпопуляций лимфоцитов (V δ 2 + V γ 9 + и CD8 + TEMRO) у детей с более высоким индексом висцерального жира, что может свидетельствовать о наличии у них хронического воспаления, так же как и у взрослых пациентов с ожирением [23]. Более того, систематический анализ 26 обзоров, посвященных изучению взаимосвязи между ожирением у детей (или их

матерей во время беременности) и работой иммунной системы ребенка подтвердил наличие ассоциации между детским ожирением и значительными сдвигами в сывороточных уровнях про- и противовоспалительных цитокинов и протеинов, а также количеством и активностью иммунокомпетентных клеток [24]. При этом материнское ожирение увеличивает риск развития бронхиальной астмы у будущего ребенка. Выявленные изменения, по мнению авторов, могут не только являться причиной обострений множества заболеваний, таких как астма, аллергия, атопический дерматит и синдром обструктивного апноэ сна, но и снижать иммунный ответ ребенка на вакцины и патогенные микроорганизмы.

Таким образом, несмотря на большое количество доказательств влияния детского ожирения на развитие и функционирование иммунной системы ребенка, возможность развития у него аллергических заболеваний и тяжести их течения, в настоящее время сохраняется необходимость проведения дальнейших исследований в этой области для уточнения механизмов связи избыточной массы тела у детей с конкретными иммунопатологическими состояниями.

ГИПОТЕЗЫ ОБЩЕГО ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ

Возрастающий интерес к связи заболеваний, которые в течение последних лет характеризуются эпидемическим характером распространения (в том числе аллергия и ожирение), привел к серьезным основаниям для поиска их взаимосвязей на уровне эпигенетического программирования.

В первую очередь, это относится к питанию как важнейшей детерминанте иммунного здоровья ребенка [25]. Сегодня ни у кого не вызывает сомнения, что рацион человека не только оказывает серьезное влияние на состояние его здоровья в целом, но и определяет риск развития ожирения и множества ассоциированных с ним заболеваний. Так, потребление высококалорийной диеты на фоне частого переедания и малоподвижного образа жизни (т.н. Western life style — «Западный стиль жизни») приводит к развитию хронического метаболического воспаления, которое получило в научной среде определение метавоспаления [26]. Такое неинфекционное минимальное персистирующее воспаление, связанное с изменением рабо-

ты клеток иммунной системы под влиянием современного образа жизни и западной диеты, лежит в основе развития не только метаболических расстройств, но и других хронических неинфекционных заболеваний, к которым относятся аллергия, астма, аутоиммунные и онкологические заболевания, что представляет собой растущую проблему общественного здравоохранения с глобальными масштабами эпидемии.

Однако в последние годы все большее внимание ученых привлекают вопросы влияния на развитие ребенка питания в раннем возрасте и даже в антенатальный период. Появляются доказательства того, что воздействия в период беременности, младенчества и раннего детства различных факторов, среди которых питание играет ключевую роль, могут модифицировать экспрессию генов и менять подверженность ребенка в последующем развитию различных заболеваний, в частности ожирения, астмы и аллергии [27]. При этом современные особенности рациона (например, сниженное содержание овощей, бобов и рыбы) приводят к снижению противовоспалительной активности многих нутриентов — про- и пребиотиков, олигосахаридов, антиоксидантов, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, фолатов и других витаминов, которые в норме модулируют программирование метаболической и иммунной регуляции. В результате такого эпигенетического программирования увеличивается риск хронического воспаления и иммунных нарушений, наблюдаемых у пациентов с ожирением, астмой и аллергией.

В качестве еще одного возможного эпигенетического фактора, объединяющего ожирение и аллергические болезни, рассматривается дефицит витамина D.

В настоящее время хорошо изучена роль витамина D в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета и его влияние на механизмы эпигенетического программирования, определяющего риск развития аллергических и аутоиммунных заболеваний, а также снижения ответа на вирусные и бактериальные патогены [28]. Множество проведенных к настоящему времени исследований подтверждают наличие положительной ассоциации между снижением уровня солнечной экспозиции и циркулирующего 25-гидроксивитамина D с аллергическими заболеваниями и бронхиальной астмой, особенно в детской популяции [28–30]. В то же

время систематический обзор и метаанализ 23 исследований взаимосвязи ожирения и дефицита витамина D подтвердил наличие прямой ассоциации между этими состояниями независимо от возраста, географического положения и разницы используемых в исследовании пороговых значений витамина D [31]. Более того, имеются подтверждения связи дефицита D при детском ожирении с высоким уровнем циркулирующих медиаторов воспаления [32], а также с тяжестью течения бронхиальной астмы [33]. Таким образом, появляется все больше свидетельств о том, что гиповитаминоз D может приводить к нарушению иммунного и метаболического программирования плода и ребенка раннего возраста, что и является одним из возможных объяснений предполагаемой связи между ожирением и аллергическими заболеваниями у детей [34].

Обсуждая гипотезы эпигенетической взаимосвязи ожирения и аллергии, невозможно избежать вопроса о роли микробиома в регуляции кишечного и системного иммунитета и механизмах его влияния на развитие иммунной системы ребенка и его метаболический фенотип [35]. Результаты современных исследований демонстрируют изменение метаболизма печени, сыворотки, мочи и жировой ткани при ожирении, а также значительное нарушение состава кишечной микробиоты. Это может иметь значение для пациентов с астмой на фоне ожирения, поскольку сопровождается избыточным производством некоторых метаболитов (короткоцепочечные жирные кислоты и желчные кислоты), оказывающих эффект на легочные функции и способствующих поддержанию системного воспаления через изменение метаболизма хозяина, чувствительности к инсулину, пищевого поведения и влияние на иммунные клетки ИЛ-17А. Кроме того, в условиях избыточной массы тела меняется и легочный микробиом, что оказывает негативное влияние на течение астмы и ответ на медикаментозные воздействия [36].

Предположения о том, что происходящие при ожирении изменения кишечного и (или) легочного микробиома вносят вклад в течение аллергических заболеваний, в частности астмы, имеет несколько важных терапевтических приложений. С одной стороны, вероятно, что на развитие иммунной системы ребенка можно воздействовать с помощью факторов, влияющих на кишечные микробные

сообщества, включая средовые вмешательства или контакт с внешними бактериями. С другой стороны, использование про- и пребиотиков (а в некоторых случаях и фекальная трансплантация) представляется перспективной стратегией для лечения множества ассоциированных с ожирением заболеваний и уже используется в клинической практике при некоторых нозологических формах [37]. При этом показано, что диета с высоким содержанием клетчатки у детей с ожирением сопровождается не только подавлением лабораторных признаков воспаления, но и ослаблением генов-факторов вирулентности кишечных микробов [38]. Таким образом, лучшее понимание роли кишечной и легочной микробиоты в развитии и поддержании ожирения и связанных с ним метаболических и иммунопатологических процессов может предоставить новые возможности для лечения терапевтически сложных пациентов с сочетанными заболеваниями.

ОЖИРЕНИЕ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее типичных представителей атопических заболеваний и характеризуется хроническим эозинофильным воспалением и IgE-ассоциированным ответом на аллергены [39]. Несмотря на то, что АР и ожирение/избыток массы тела имеют общие коморбидные состояния и относятся к состояниям, характеризующимся наличием хронического воспаления, патогенетические механизмы их взаимосвязи в настоящее время не до конца изучены, связаны преимущественно с изменением продукции про- и противовоспалительных адипокинов и цитокинов и более подробно представлены ранее [15–18, 21].

В то же время результаты широкомасштабных эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии положительной корреляции ожирения с аллергическим ринитом и хроническим риносинуситом как во взрослой, так и в детской популяции [40]. Интересно, что в соответствии с данными, представленными в 2016 году центром по контролю и профилактике заболеваний в США, у взрослых ожирение чаще было ассоциировано с повышенной вероятностью развития неаллергического ринита, тогда как у детей более высокий индекс массы тела (ИМТ) коррелировал с наличием аллергического ринита и атопии [41]. Аналогичные результаты были получены и в мас-

штабном китайском исследовании, проведенном в рамках национального исследования аллергии и астмы у детей и включавшем анализ анкетирования более 3 тысяч респондентов [42].

Учитывая некоторые противоречия в опубликованных материалах, в 2020 году группа китайских ученых провела первый метаанализ 30 исследований (общее количество участников — более 261000), изучавших ассоциацию ИМТ и наличия АР у взрослых и детей [43]. Несмотря на гетерогенность включенных в анализ исследований, авторам удалось доказать, что ожирение/избыток массы тела ассоциированы с более высоким риском развития АР в детской популяции, но не у взрослых. Возможной причиной выявленной ассоциации авторы называют лежащий в основе обоих патологических состояний иммуноопосредованный воспалительный процесс, который у детей сочетается с воздействием дополнительных факторов, в частности, снижением физической активности на фоне коморбидных состояний (астма, атопический дерматит), приводящим к набору массы тела, или побочным действием лекарственных препаратов.

Безусловно, последующие исследования должны быть направлены на более глубокое изучение роли ожирения/избытка массы тела в развитии АР, а также механизмов их взаимовлияния для использования полученной информации с целью планирования направленных терапевтических и профилактических вмешательств.

ОЖИРЕНИЕ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Большую группу состояний, ассоциированных с ожирением, занимают заболевания бронхолегочной системы (синдром гиповентиляции легких, легочная гипертензия, течение хронической обструктивной болезни легких на фоне ожирения, обструктивное апноэ сна, бронхиальная астма (БА), ассоциированная с ожирением), обусловленные особенностями ее функционирования в условиях избыточной массы тела. Многие из них значительно ухудшают качество жизни и приводят к ранней инвалидизации, особенно в детском возрасте.

Большое количество эпидемиологических исследований указывают на ассоциацию между наличием ожирения и астмы, особенно в детской популяции и у лиц женского пола [44–46]. Объединяя их результаты, можно утверждать, что более высокая частота астмы выявляется у взрос-

лых и детей с ожирением/избыточной массой тела, которые также имеют риск ее более тяжелого течения и плохого прогноза. Кроме того, имеются данные, доказывающие ухудшение течения БА при наборе массы тела у лиц, ранее имевших нормальный вес, а у некоторых пациентов с ожирением ответ на терапию БА хуже, чем у людей с нормальным индексом массы тела [47].

Одной из основных причин, которая влияет на функцию легких при лишнем весе, является тип распределения подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) [48]. Как известно, ожирение бывает двух типов: центральное (абдоминальное) и периферическое (гиноидное). Абдоминальный тип ожирения характеризуется преимущественным отложением ПЖК в области передней брюшной стенки и играет определяющую роль в формировании инсулинорезистентности, гипоксии, возникновении неинфекционного воспаления. Как следствие, такие пациенты имеют значительно более высокие риски развития сердечно-сосудистой патологии и более тяжелое течение метаболических нарушений и других заболеваний, ассоциированных с ожирением [49]. Кроме того, абдоминальный тип ожирения играет весомую роль при возникновении бронхолегочной патологии за счет изменения механической функции легких в связи с отложением ПЖК в области средостения и диафрагмы, что приводит к повышению внутрибрюшного и плеврального давления, снижению функциональной остаточной емкости легких и увеличению средней частоты дыхательных движений [50]. Изучение функции легких у детей с БА на фоне ожирения продемонстрировало, что избыточный вес и ожирение были связаны с признаками периферической обструкции дыхательных путей [51].

Очевидно, что механический фактор может быть одним из важных условий, способствующих развитию бронхолегочной патологии при ожирении и оказывающих отрицательное влияние на течение БА у пациентов с избыточной массой тела. Однако в основе взаимосвязи этих патологических состояний лежит хроническое неинфекционное воспаление, являющееся результатом иммунной дисфункции и сопровождающееся нарушением регуляции в системе лептин-адипонектин [15–18, 21]. В случае БА, так же как и при АР, отмечается избыточная продукция лептина, который оказывает существенное влияние на работу и развитие бронхолегочной

системы еще во внутриутробном и неонатальном периодах, участвует в выработке сурфактанта и развитии легких у новорожденных [52]. Кроме того, повышенная секреция лептина подавляет функцию иммунных Т-клеток и может стимулировать выработку лейкотриенов, увеличивать секрецию IgE и повышать выработку медиаторов воспаления, что приводит к воспалительной реакции со стороны не только верхних дыхательных путей, но и бронхов. В свою очередь, снижение содержания адипонектина, оказывающего эффекты, противоположные эффектам лептина тоже может являться фактором риска развития БА у детей [53].

Еще одним важным аспектом, характерным для фенотипа БА у детей с ожирением, является преобладание нейтрофильного воспаления над эозинофильным [54]. В мокроте таких пациентов выявляется не только большое количество нейтрофилов, но и высокий уровень IL-17, который ассоциирован с нейтрофильным воспалением и может вызывать резистентность к терапии глюкокортикостероидами, а также усиливать тяжесть течения БА [55]. При этом IL-17 также ассоциирован с ожирением, как один из цитокинов, участвующих в неинфекционном воспалении [56]. Кроме того, моноциты при ожирении продуцируют моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 и фактор некроза опухоли альфа, которые опосредованно приводят к нейтрофильной бронхиальной инфильтрации и развитию БА [48].

Таким образом, патофизиологические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи БА и ожирения можно разделить на три основные категории: изменение механической функции бронхолегочной системы, неспецифическое воспаление при ожирении, являющееся одним из триггеров развития БА и усугубляющее ее течение, и преобладание нейтрофильного компонента, требующего отдельного подхода в терапии. Тем не менее точные причины развития астмы у детей с ожирением до сих пор остаются неясными, что требует дальнейшего изучения взаимосвязи этих заболеваний.

ОЖИРЕНИЕ И АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Сложность патофизиологических механизмов и широкий спектр клинических фенотипов являются причиной серьезных диагностических и терапевтических проблем в ведении пациентов с атопи-

ческим дерматитом (АтД). Ожирение рассматривается в качестве одного из важных факторов риска развития и тяжелого течения заболевания [57, 58], напротив, у детей с тяжелым течением АтД чаще выявляются признаки метаболического синдрома [59]. Имеются данные о более высоком уровне общего холестерина у пациентов с АтД (особенно с тяжелым течением заболевания) по сравнению со здоровыми людьми [60]. Интересные результаты были получены в исследовании, изучавшем уровень лептина у младших школьников с АтД: обнаружена обратная корреляция между степенью тяжести АтД (индекс SCORAD) и уровнем сывороточного лептина, при этом его концентрация оказалась статистически значимо выше у пациентов с не-атопическим АтД, а также в случае легкого его течения [61].

Поскольку сухость кожи является важнейшей составляющей развития и тяжелого течения АтД, важно обратить внимание на противоречивые результаты исследований, изучавших взаимосвязь между ожирением (ИМТ) и показателем трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ) [62, 63]. Несмотря на некоторые противоречия в публикуемых материалах, систематический обзор и метаанализ проведенных наблюдательных исследований, изучавших возможную ассоциацию между ожирением и АтД, подтвердил наличие такой взаимосвязи, при этом наиболее строгая корреляция выявлялась в детском возрасте [64]. Тем не менее авторы обращают внимание на необходимость проведения более масштабных когортных исследований для уточнения выявленной ассоциации, поскольку в этом случае меры по снижению массы тела у пациентов с АтД на фоне ожирения могут быть эффективными для поддержания контроля симптомов АтД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном обзоре мы суммировали полученные к настоящему времени доказательства эпидемиологической, иммунобиологической и эпигенетической взаимосвязи между ожирением/избыточной массой тела и аллергическими заболеваниями у детей. Интересным, на наш взгляд, фактом является то, что распространенность аллергического ринита/хронического риносинусита и атопического дерматита выше в группах пациентов с ожирением, чем у пациентов с аст-

мой и пищевой аллергии, что частично может быть обусловлено участием в патогенетических механизмах этих нозологических форм ИЛ-17 [40]. Кроме того, в экспериментальных моделях у мышей, нокаутированных по рецептору А ИЛ-17 (IL-17RA), не удастся индуцировать развитие ожирения, а аллергические заболевания с высокой степенью вовлеченности 3 типа воспаления (ИЛ-17-зависимого ответа) имеют более выраженную корреляцию с ожирением [65], что может быть важно

для выбора правильной терапевтической стратегии.

Представленные в обзоре данные требуют глубокого осмысления механизмов, лежащих в основе коморбидности пациентов с различными патологическими состояниями, в частности аллергией и ожирением, дают возможность переоценить проблемы неэффективности их терапии и открывают новые перспективы для создания подходов к профилактике и лечению.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Драпкина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2016; 6(134): 73–79. [Drapkina O.M., Eliashevich S.O., SHepel' R.N. Ozhirenie kak faktor riska hronicheskikh neinfekcionnyh zabolevanij. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2016; 6(134): 73–79. (In Russ).]
2. Alan R., Saltiel J., Olefsky M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017;127(1):1–4.
3. Mallol J., Crane J., von Mutius E., Odhiambo J., Keil U., Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41:73–85.
4. Abarca-Gómez L., Abdeen Z.A., Hamid Z.A. et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population based measurement studies in 128,9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–2642.
5. Schachter L.M., Peat J.K., Salome C.M. Asthma and atopy in overweight children. *Thorax*. 2003;58:1031–1035.
6. Xu B., Jarvelin M.R., Pekkanen J. Body build and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:393–394.
7. Peters U., Dixon A., Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1169–1179.
8. Orihara K., Haraguchi A., Shibata S. Crosstalk Among Circadian Rhythm, Obesity and Allergy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1884.
9. Jarvis D., Chinn S., Potts J., Burney P. Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *ClinExp Allergy*. 2002;32:831–837.
10. 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.
11. Chen Y., Dales R., Jiang Y. The association between obesity and asthma is stronger in nonallergic than allergic adults. *Chest*. 2006;130:890–895.
12. Boulet L.-P. Obesity and atopy. *ClinExp Allergy*. 2015;45(1):75–86.
13. Croce S., Avanzini M.A., Regalbuto C., Cordaro E., Vinci F., Zuccotti G., Calcaterra V. Adipose Tissue Immunomodulation and Treg/Th17 Imbalance in the Impaired Glucose Metabolism of Children with Obesity. *Children (Basel)*. 2021;8(7):554.
14. Alan R., Saltiel J., Olefsky M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017;127(1):1–4.
15. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*. 2017;98:51–58.
16. Kaoru W., Maho S., Sayaka A. et al. Leptin enhances cytokine/chemokine production by normal lung fibroblasts by binding to leptin receptor. *Allergology International*. 2019; 68:3–8.
17. Hirt P.A., Castillo D.E., Yosipovitch G., Keri J.E. Skin changes in the obese patient. *J. Am. AcadDermatol*. 2019;81:1037–1057.
18. Zeng Q., Luo X., Han M., Liu W., Li H. Leptin/Osteopontin Axis Regulated Type 2T Helper Cell Response in Allergic Rhinitis with Obesity. *Ebiomedicine*. 2018;32:43–49.

19. Frühbeck G., Catalán V., Rodríguez A. et al. Involvement of the leptin-adiponectin axis in inflammation and oxidative stress in the metabolic syndrome. *ScientificReports*. 2017;7(1):6619.
20. Yuki M., Kiyoshi H., Masahiro K. et al. Amphiregulin-Producing Pathogenic Memory T Helper 2 Cells Instruct Eosinophils to Secrete Osteopontin and Facilitate Airway Fibrosis. *Immunity*. 2018;49:134–150.
21. Liu W., Zeng Q., Chen Y., Luo R.Z. Role of Leptin/Osteopontin Axis in the Function of Eosinophils in Allergic Rhinitis with Obesity. *Mediators of Inflammation*. 2018;2018:9138904.
22. Fang X., Henao-Mejia J., Henrickson S.E. Obesity and immune status in children. *Curr Opin Pediatr*. 2020; 32(6): 805–815.
23. Looman K.I.M., Santos S., Moll H.A., Leijten C.W.E., Grosserichter-Wagener C., Voortman T, Jaddoe V.W. et al. Childhood adiposity associated with expanded effector memory CD8 + and V δ 2 + V γ 9 + T cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; dgab433.doi: 10.1210/clinem/dgab433. Online ahead of print.
24. Kelishadi R., Roufarshbaf M., Soheili S., Payghambarzadeh F., Masjedi M. Association of Childhood Obesity and the Immune System: A Systematic Review of Reviews. *Child Obes*.2017;13(4):332–346.
25. Prescott S.L. Early Nutrition as a Major Determinant of 'Immune Health': Implications for Allergy, Obesity and Other Noncommunicable Diseases. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*.2016;85:1–17.
26. Christ A., Lauterbach M., Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity*. 2019;51(5):794–811.
27. Palmer D.J., Huang R.-C., Craig J.M., Prescott S.L. Nutritional influences on epigenetic programming: asthma, allergy, and obesity. *Immunol Allergy Clin North Am*.2014;34(4):825–837.
28. Mailhot G., White J.H. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients*.2020;12(5):1233.
29. Vuillermin P.J., Ponsonby A.L., Kemp A.S., Allen K.J. Potential links between the emerging risk factors for food allergy and vitamin D status. *Clin. Exp. Allergy* 2013; 43: 599–607.
30. Cassim R., Russell M.A., Lodge C.J., Lowe A.J., Koplin J.J., Dharmage S.C. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy*.2015;70(4):339–354.
31. Pereira-Santos M., Costa P.R.F., Assis A.M.O., Santos C.A.S.T., Santos D.B. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*.2015;16(4):341–349.
32. Reyman M., Verrijn Stuart A.A., van Summeren M., Rakhshandehroo M., Nuboer R., de Boe F.K. et al. Vitamin D deficiency in childhood obesity is associated with high levels of circulating inflammatory mediators, and low insulin sensitivity. *Int J Obes (Lond)*.2014;38(1):46–52.
33. O'Sullivan B., James L., Majure J.M., Bickel S., Phan L.-T., Serrano Gonzalez M. et al. IDEa States Pediatric Clinical Trials Network. Obesity-related asthma in children: A role for vitamin D. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(2):354–361.
34. Forno E., Litonjua A.A. Pollution, Obesity, Vitamin D, or Why Is Asthma So Complicated-and Interesting. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jul-Aug 2019;7(6):1823–1824.
35. Liébana-García R., Olivares M., Bullich-Vilarrubias C., López-Almela I., Romaní-Pérez M., Sanz Y. The gut microbiota as a versatile immunomodulator in obesity and associated metabolic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(3):101542.
36. Shore S.A., Cho Y. Obesity and Asthma: Microbiome-Metabolome Interactions. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;54(5):609–617.
37. Cho Y, Shore SA. Obesity, Asthma, and the Microbiome. *Physiology (Bethesda)*. 2016;31(2):108–116.
38. Li H., Wu G., Zhao L., Zhang M. Suppressed inflammation in obese children induced by a high-fiber diet is associated with the attenuation of gut microbial virulence factor genes. *Virulence*. 2021;12(1):1754–1770.
39. Frey U., Latzin P., Usemann J., Maccora J., Zumsteg U., Kriemler S. Asthma and obesity in children: current evidence and potential systems biology approaches. *Allergy*. 2015;70:26–40.
40. Jung S.Y., Park D.C., Kim S.H., Yeo S.G. Role of Obesity in Otorhinolaryngologic Diseases. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2019;19(7):34.
41. Han Y.Y., Forno E., Gogna M., Celedón J.C. Obesity and rhinitis in a nationwide study of children and adults in the United States. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(5):1460–1465.
42. Lei Y., Yang H., Zhen L. Obesity is a risk factor for allergic rhinitis in children of Wuhan (China). *Asia Pac Allergy*. 2016;6(2):101–104.

43. Zhou J., Luo F., Han Y., Lou H., Tang X., Zhang L. Obesity/overweight and risk of allergic rhinitis: A meta-analysis of observational studies. *Allergy*.2020;75(5):1272–1275.
44. McCallister M., Medrano R., Wojcicki J. Early life obesity increases the risk for asthma in San Francisco born Latina girls. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39:273–280.
45. Tomita Y., Fukutomi Y., Irie M., Azekawa K., Hayashi H., Kamide Y. et al. Obesity, but not metabolic syndrome, as a risk factor for late-onset asthma in Japanese women. *AllergolInt.* 2019;68:240–246.
46. Jiang D., Wang L., Bai C., Chen O.. Association between abdominal obesity and asthma: a meta-analysis. *Allergy Asthma ClinImmunol.* 2019;15:16.
47. Gomez-Llorente M.A., Romero R., Chueca N., Martinez-Cañavate A., Gomez-Llorente C. Obesity and Asthma: A Missing Link. *IntJ MolSci.* 2017; 18 (7): 1490.
48. Sansone F., Attanasi M., Di Pillo S., Chiarelli F. Asthma and Obesity in Children. *Biomedicines.* 2020; 8 (7): 231.
49. Fang H., Berg E., Cheng X., Shen W. How to best assess abdominal obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(5):360–365.
50. Dixon A.E., Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(9):755–767.
51. Ekström S., Hallberg J., Kull I. et al. Body mass index status and peripheral airway obstruction in school-age children: a population-based cohort study. *Thorax.* 2018;73(6):538–545.
52. Mangova M., Lipek T., Vom Hove M. et al. Obesity-associated asthma in childhood. *Allergologie Select.* 2020;4:76–85.
53. Ma C., Wang Y., Xue M. Correlations of severity of asthma in children with body mass index, adiponectin and leptin. *JClinLabAnal.* 2019;33(6):e22915.
54. Rastogi D., Holguin F. Metabolic Dysregulation, Systemic Inflammation, and Pediatric Obesity-related Asthma. *Ann American Thorac Soc.* 2017; 14 (Supplement 5): S363–S367.
55. Chen J.H., Qin L., Shi Y.Y., Feng J.T., Zheng Y.L., Wan Y.F. et al. IL-17 protein levels in both induced sputum and plasma are increased in stable but not acute asthma individuals with obesity. *RespirMed.*2016;121:48–58.
56. Chehimi M., Vidal H., Eljaafari A. Pathogenic Role of IL-17-Producing Immune Cells in Obesity, and Related Inflammatory Diseases. *J ClinMed.* 2017; 6 (7): 68.
57. Zaleska M., Trojacka E., Savitskyi S., Terlikowska-Brzósko A., Galus R. Atopic dermatitis – risk factors and treatment. *Pol MerkurLekarski.* 2017; 43 (254): 87–94.
58. Silverberg J.I., Kleiman E., Lev-Tov H., Silverberg N.B., Durkin H.G., Joks R. et al. Association between obesity and atopic dermatitis in childhood: a case-control study. *J Allergy ClinImmunol.* 2011; 127 (5): 1180–1186.e1.
59. Shalom G., Dreiherr J., Kridin K., Horev A., Khoury R., Battat E. et al. Atopic dermatitis and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of 116 816 patients. *J EurAcadDermatolVenereol.* 2019; 33 (9): 1762–1767.
60. Agon-Banzo P.J., Sanmartin R., Garcia-Malinis A.J., Hernandez-Martin A., Puzo J., Doste D., Pardos C., Gilaberte Y. Body mass index and serum lipid profile: Association with atopic dermatitis in a pediatric population. *Australas J. Dermatol.* 2020; 61:e60–e64.
61. Seo S.C., Yoon W.S., Cho Y., Park S.H., Choung T., Yoo Y. Leptin and Atopic Dermatitis in Korean Elementary School Children. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2016; 15 (2): 138–144.
62. Nino M., Franzese A., Ruggiero Perrino N., Balato N. The effect of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status in children. *Pediatr Dermatol.* 2012; 29: 567–570.
63. Guida B., Nino M., Perrino N.R., Laccetti R., Trio R., Labella S., Balato N. The impact of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24: 191–195.
64. Ali Z., Suppli Ulrik C., Agner T., Thomsen S.F. Is atopic dermatitis associated with obesity? A systematic review of observational studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32 (8): 1246–1255.
65. Perez M.M., Martins L.M.S., Dias M.S., Pereira C.A., Leite J.A., Goncalves E.C.S. et al. Interleukin-17/interleukin-17 receptor axis elicits intestinal neutrophil migration, restrains gut dysbiosis and lipopolysaccharide translocation in high-fat diet-induced metabolic syndrome model. *Immunology* 2019; 156: 339–355.