

С.Е. Рябова, Ю.Л. Мизерницкий, д-р мед. наук, профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

## БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, ожирение, терапия

**Keywords:** children, bronchial asthma, obesity, therapy

**Резюме.** Бронхиальная астма и ожирение – распространенные среди детей заболевания, и взаимосвязи между ними уже давно уделяется большое внимание. В основе патогенеза бронхиальной астмы лежат хроническое аллергическое воспаление бронхов и гиперреактивность дыхательных путей. Жировая ткань является активным эндокринным органом, продуцирующим огромное количество различных про- и противовоспалительных факторов. Нарушение их равновесия может не только изменять активность воспалительного процесса в бронхах при астме, приводя к прогрессированию заболевания, но и выступать как дополнительный фактор риска его развития. Терапевтические мероприятия также имеют некоторые особенности у больных астмой в сочетании с ожирением. При ведении детей с бронхиальной астмой и ожирением необходимо относить их к группе риска неконтролируемого течения заболевания, проводить динамическую оценку функции внешнего дыхания (спирографию, пикфлоуметрию) для своевременной коррекции базисной терапии и назначения дополнительного лечения ввиду более тяжелого течения, наличия клинических особенностей заболевания и меньшей эффективности стандартных схем терапии.

**Summary.** Bronchial asthma and obesity are common diseases in the pediatric population, and the relationship between them has long received much attention. Bronchial asthma is a disease that is based on chronic allergic inflammation of the bronchi and hyperreactivity of the airways. Adipose tissue is an active endocrine organ that produces a huge amount of various pro- and anti-inflammatory factors. Violation of their balance can not only change the activity of the inflammatory process in the bronchi in asthma, lead to the progression of the disease, but also serve as an additional risk factor for the formation of the disease. The effectiveness of therapeutic interventions also demonstrates their features in patients with asthma in combination with obesity. A practicing doctor should include children with bronchial asthma in comorbidity with obesity in group of patients at risk of an uncontrolled course of the disease, conduct a dynamic assessment of the function of external respiration (spirometry, peak flowmetry) for timely correction of basic therapy and additional treatment due to a more severe course disease, a number of its clinical features and less effective standard therapy regimens.

**Для цитирования:** Рябова С.Е., Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма и ожирение у детей // Практика педиатра. 2022. № 3. С. 3–6.

**For citation:** Ryabova S.E., Mizernitsky Yu.L. Bronchial asthma and obesity in children. Pediatrician's Practice. 2022;(3):3–6. (In Russ.)

**И** ожирение, и бронхиальная астма (БА) достаточно распространены среди детей, и взаимосвязь между этими заболеваниями уже давно стала предметом особого внимания ученых.

В основе патогенеза БА лежат хроническое аллергическое воспаление бронхов и гиперреактивность дыхательных путей. В этих процессах участвует целый ряд клеток организма (эозинофилы, нейтрофилы, тучные клетки, лимфоциты и др.) и вырабатываемых ими медиаторов. Клинически заболевание проявляется периодически возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов. При этом бронхиальная обструкция обратима (под влиянием лечения или спонтанно) [1, 2].

Характерным признаком БА является гиперреактивность дыхательных путей, т. е. состояние повышенной реакции дыхательных путей, когда бронхоспазм развивается в ответ на воздействие, не вызывающее такой реакции у большинства здоровых лиц. В формировании бронхиальной гиперреактивности при БА большая роль отводится персистирующему аллергическому воспалению дыхательных путей, атопии, наследственным факторам, нарушению нейрорегуляции бронхиального тонуса и рецепторного аппарата бронхов, структурным изменениям трахеобронхиального дерева [3, 4].

БА очень многолика и может проявляться в различных клинико-патогенетических вариантах (фенотипах) [2]. Заслуживает внимания фенотип БА с сопутствующим ожирением – для него характерно

более тяжелое течение, ряд клинических особенностей и меньшая эффективность терапии [1, 5]. Относительный риск формирования БА у детей раннего возраста и подростков с избыточной массой тела и ожирением на 50% выше по сравнению с аналогичными по возрасту группами детей с нормальной массой тела [1].

Жировая ткань является активным эндокринным органом, продуцирующим огромное количество различных как про-, так и противовоспалительных факторов. Нарушение их равновесия может не только изменять активность воспалительного процесса в бронхах при БА, приводить к прогрессированию заболевания, но и служить дополнительным фактором риска формирования болезни [5, 6].

Увеличение риска развития БА у детей с ожирением может быть обусловлено генетической предрасположенностью [1]. В развитии ожирения и БА участвуют гены, расположенные в регионах 5q, 6p, 11q13 и 12q. Следует отметить, что ген адренергического рецептора  $\beta 2$  (*ADRB2*), ген глюкокортикоидного рецептора (*NR3C1*), ген фактора некроза опухоли  $\alpha$  (*ФНО $\alpha$* ) и другие гены, определяющие активность воспаления, оказывают прямое влияние на развитие и БА, и ожирения [4].

Как правило, у детей с сочетанием БА и ожирения прослеживаются особенности нутриентного статуса, такие как искусственное вскармливание с рождения, низкое потребление клетчатки, ненасыщенных жирных кислот, низкий уровень витамина D, высокое потребление фруктозы, насыщенных жирных кислот [7, 8].

У пациентов, страдающих ожирением, определяется повышенное количество длинноцепочечных жирных кислот в крови. Рецептор свободных жирных кислот 1 (*free fatty acid receptor 1, FFAR1*) экспрессируется на гладкомышечных клетках дыхательных путей и участвует в их пролиферации и сокращении, что может играть роль в патогенезе БА при ожирении [6].

В последние годы важная роль в патогенезе БА и формировании гиперреактивности бронхов придается выявленной учеными возбудимости или гиперчувствительности ноцицепторов дорсальных корешков спинного мозга. Одновременно ожирение уже само по себе влияет на возбудимость сенсорных нейронов дорсальных корешков. Более того, у больных БА установлен прямой сигнальный путь такого влияния [4].

Гормоны и цитокины, продуцируемые жировой тканью, оказывают влияние на Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги, эозинофилы и другие клетки, которые накапливаются в слизистой оболочке дыхательных путей и поддерживают воспаление. При БА наблюдаются более высокий уровень лептина и низ-

кие значения адипонектина по сравнению с группой контроля. При этом повышенный уровень лептина был выявлен как у взрослых, так и у детей, а низкие значения адипонектина были ассоциированы с БА, как правило, только у взрослых. При БА также повышается уровень ингибитора активатора плазминогена и интерлейкинов (ИЛ) 5, 6, 17, 25 [4, 6]. В частности, ИЛ-5 считается ключевым фактором воспаления при БА и может напрямую стимулировать гладкие мышцы дыхательных путей, вызывая спазм, а также ноцицепторы сенсорных нейронов в дорсальных корешках спинного мозга, что приводит к высвобождению вазоактивного интестинального пептида. Последний действует на Т-лимфоциты с фенотипом CD4+ и лимфоидные клетки типа II, приводя к высвобождению гистамина, серотонина, брадикинина и других биологически активных веществ, вызывающих спазм гладкой мускулатуры бронхов [4, 6].

При снижении массы тела вырабатываемый лептин поддерживает синтез в организме фосфолипидов и легочного сурфактанта, что важно для поддержания проходимости дыхательных путей. В процессе формирования ожирения клетки организма постепенно приобретают устойчивость к действию лептина. Длительное состояние ожирения приводит к тому, что организм утрачивает чувствительность к лептину, чем стимулируется его повышенный синтез. Лептин же имеет структурную гомологию с длинноцепочечными спиральными цитокинами, такими как ИЛ-6, и вызывает активацию Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов [4].

Вследствие тканевой гипоксии при ожирении фибриноген, фибрин и продукты его деградации избыточно откладываются в легочной ткани. При этом ингибитор активатора плазминогена 1 (*plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1*) может способствовать формированию легочного фиброза. Как правило, чем ниже уровень PAI-1, тем менее выражен фиброз и сильнее фибринолиз; и наоборот, чем он выше, тем более выражены фиброзные изменения. Показано, что уровень PAI-1 в сыворотке крови у людей с ожирением значительно выше, чем у людей без ожирения. Как в клинических исследованиях, так и в экспериментах на животных было обнаружено, что содержание PAI-1 при ожирении увеличивается, что вызывает повышение уровня активированного эозинофилами хемокина, который может специфически связываться с рецептором CCR3. Это может способствовать накоплению и активации эозинофилов в дыхательных путях, сокращению гладкой мускулатуры бронхов и стимуляции гиперреактивности дыхательных путей [4].

Немаловажен вопрос о воздействии провоспалительных факторов на глюкокортикоидные рецепторы, а также о нарушении экспрессии их основных

изоформ у больных с БА и ожирением. Описаны две изоформы человеческого глюкокортикоидного рецептора (glucocorticoid receptor, GR):  $\alpha$ -изоформа (GR $\alpha$ ) связывает гормон и оказывает влияние на экспрессию генов,  $\beta$ -изоформа (GR $\beta$ ) может ингибировать гормон-индуцированную стимуляцию экспрессии генов, опосредованную  $\alpha$ -изоформой. Таким образом, GR $\beta$  выступает как ингибитор активности GR $\alpha$  [9]. Увеличение уровня белка GR $\beta$  коррелирует с развитием резистентности к глюкокортикоидам. В ряде исследований у пациентов с ожирением наблюдалось снижение экспрессии функциональной изоформы (GR $\alpha$ ) и индукции фосфатазы митоген-активируемой протеинкиназы 1 – сигнальной молекулы, участвующей в стероидных реакциях [10]. В одной из работ было изучено влияние ФНО $\alpha$  на экспрессию белков GR $\alpha$  и GR $\beta$  клетками HeLaS; выявлено повышение уровня GR $\alpha$  в 1,5 раза после обработки ФНО $\alpha$  (1 нг/мл), тогда как уровень GR $\beta$  увеличивался в 3,5 раза [11]. Аналогичные результаты наблюдались после обработки ФНО $\alpha$  или ИЛ-1 лимфоидных клеток человека СЕМС7. Из полученных данных сделан вывод о том, что ФНО $\alpha$ , уровень которого повышен при ожирении, может оказывать влияние на формирование резистентности к глюкокортикоидам [6].

Ожирение существенно сказывается на функции легких у детей. Жировая инфильтрация грудной стенки приводит к снижению механической податливости легких и уменьшению их объема [4, 6]. Детское ожирение связано с дисанатрисом дыхательных путей, несоответствием между ростом паренхимы легких и размером дыхательных путей, что отражается в нормальных или сверхнормальных (превышающих нормативные) значениях объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), но с более сильным влиянием на ФЖЕЛ, что обуславливает низкое соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ [7, 12].

Влияние детского ожирения на объем легких изучено меньше, чем у взрослых, и описывается лишь в нескольких работах, результаты которых противоречивы. Некоторые исследователи сообщают, что дети с ожирением без БА имеют более низкую функциональную остаточную емкость легких, остаточный объем и резервный объем выдоха, чем их сверстники без ожирения [13]. Приводятся и данные об аналогичных результатах с дополнительным описанием ассоциации с резистентностью к инсулину и снижением содержания липопротеинов высокой плотности [14]. Однако другие авторы сообщают о более высокой общей емкости легких у подростков с ожирением [15]. Точно так же неясно, приводит ли ожирение к гиперреактивности дыхательных путей у детей, при этом в некоторых исследованиях со-

общается о более высокой частоте [16], а в других – о более низкой [7, 17].

Многие спирометрические исследования функции легких выявили ассоциацию функциональных дыхательных изменений с полом. Продемонстрировано, что у мальчиков соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ при увеличении индекса массы тела снижалось сильнее, чем у девочек, т. е. риск дисанатриса из-за ожирения был выше у мальчиков. Однако другие исследователи обнаружили более сильную связь между ожирением и функцией легких у девочек [7].

Отмечено, что пациенты с ожирением и ранним началом БА имеют более выраженное ограничение воздушного потока, чем взрослые с ожирением и поздним началом заболевания [7].

Эффективность терапевтических воздействий также взаимосвязана с особенностями протекания БА у детей с ожирением. Наиболее эффективные препараты для контроля БА – ингаляционные глюкокортикоиды (ИГКС) – могут быть недостаточно эффективными у пациентов с сочетанием БА и ожирения. Для повышения эффективности терапии БА у пациентов с ожирением предлагается применять ИГКС в сочетании с антилейкотриеновыми препаратами (АЛР) либо с  $\beta$ 2-агонистами длительного действия и АЛР, однако эти рекомендации пока недостаточно убедительны [1]. В ряде работ описан лучший ответ на терапию АЛР (монтелукастом) у детей с избыточной массой тела [18]. В связи с этим добавление монтелукаста к базисной терапии БА у пациентов с ожирением может оказаться перспективным методом, однако этот вопрос требует более детального изучения [1, 6, 8].

Показана прямая связь между снижением массы тела и улучшением контроля БА. Безусловно, у детей с БА снижению массы тела следует уделить особое внимание. Для этого необходима дозированная физическая нагрузка, а также коррекция рациона питания (добавление в рацион растительной клетчатки; обогащение его омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами; контроль уровня витамина D в крови с возможной его коррекцией) [1, 5, 7, 8]. Дети с ожирением могут острее воспринимать даже минимальные симптомы дыхательного дискомфорта, в том числе при физических нагрузках, что необходимо преодолевать путем повышения тренированности ребенка [1].

Таким образом, в настоящее время доказано, что у больных с ожирением чаще формируется БА, а также что течение БА ухудшается на фоне сопутствующего ожирения. Между ними имеется тесная взаимосвязь, определяемая влиянием целого ряда факторов: генетических, воспалительных, гормональных, метаболических, механических. БА у пациентов с ожирением чаще имеет неконтролируемое течение, что обуславливает частую нужду в терапии «по требованию» для

купирования симптомов, неудовлетворительный ответ на терапию ИГКС и формирование коморбидных состояний, связанных с ожирением (дислипидемии, инсулинорезистентности, гиперурикемии и др.). Непосредственная клиническая и патогенетическая ассоциация ожирения с БА реализуется в своеобразном фенотипе заболевания, на что практикующим врачам важно обращать внимание. Большую роль в профилактике и лечении БА и ожирения должны играть полноценное информирование и обучение пациентов в ходе образовательных программ [5].

### Литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 6-е изд., перераб. и доп. М.: МедКом-Про, 2021. 228 с.
2. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у детей // Избранные вопросы педиатрии / под ред. И.Н. Захаровой. М.: Рекламное агентство «Ре Медиа», 2020. С. 179–208.
3. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э. Бронхиальная гиперреактивность // Функциональные состояния и заболевания в педиатрии / под ред. А.Д. Царегородцева, В.В. Длинна. М.: Оверлей, 2011. С. 332–353.
4. Zhu L., Xu Z.-L., Cheng Y.-Y. Research advances in association between pediatric obesity and bronchial asthma // *Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi*. 2016. Vol. 18, No. 7. P. 671–676. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.07.020.
5. Ячейкина Н.А., Алимова И.Л., Конюшек А.Г. Оценка функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой и ожирением // Смоленский медицинский альманах. 2021. № 3. С. 186–188.
6. Ожирение и бронхиальная астма: два заболевания с общими аспектами патогенеза / Т.Н. Маркова, Д.С. Фомина, А.А. Костенко, Е.Н. Бобрикова // *Профилактическая медицина*. 2020. Т. 23, № 4. С. 126–132. DOI: 10.17116/profmed202023041126.
7. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. Vol. 141, No. 4. С. 1169–1179. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.004.
8. Children with obesity and asthma: which are the best options for their management? / L. Di Genova [et al.] // *Nutrients*. 2018. Vol. 10, No. 11. P. 1634. DOI: 10.3390/nu10111634.
9. Oakley R.H., Sar M., Cidlowski J.A. The human glucocorticoid receptor beta isoform. Expression, biochemical properties, and putative function // *Journal of Biological Chemistry*. 1996. Vol. 271, No. 16. P. 9550–9559. DOI: 10.1074/jbc.271.16.9550.
10. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes / E.R. Sutherland [et al.] // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 5. P. e36631. DOI: 10.1371/journal.pone.0036631.
11. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative  $\beta$  isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance / J.C. Webster [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001. Vol. 98, No. 12. P. 6865–6870. DOI: 10.1073/pnas.121455098.
12. Влияние абдоминального типа ожирения на параметры внешнего дыхания у детей и подростков с бронхиальной астмой / Р.Н. Храмова [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2022. Т. 101, № 2. С. 12–18.
13. Obesity negatively impacts lung function in children and adolescents / W.J. Davidson [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. 2014. Vol. 49. P. 1003–1010. DOI: 10.1002/ppul.22915.
14. Association of pulmonary function with adiposity and metabolic abnormalities in urban minority adolescents / D. Rastogi, K. Bhalani, C.B. Hall, C.R. Isasi // *Annals of the American Thoracic Society*. 2014. Vol. 11. P. 744–752. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201311-403OC.
15. Exercise training improves breathing strategy and performance during the six-minute walk test in obese adolescents / M. Mendelson [et al.] // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2014. Vol. 200. P. 18–24. DOI: 10.1016/j.resp.2014.05.004.
16. Impaired glucose metabolism and bronchial hyperresponsiveness in obese prepubertal asthmatic children / N. Karampatakis [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. 2017. Vol. 52, No. 2. P. 160–166. DOI: 10.1002/ppul.23516.
17. Obesity can influence children's and adolescents' airway hyperresponsiveness differently / B. Sposato [et al.] // *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2013. Vol. 8, No. 1. P. 60. DOI: 10.1186/2049-6958-8-60.
18. Influence of weight status in the response to Step-2 maintenance therapies in children with asthma / C. Longo [et al.] // *BMJ Open Respiratory Research*. 2019. Vol. 6, No. 1. P. e000401. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000401.