

Бронхиальная астма и ожирение у детей: что мы знаем?

Новик Г.А.¹, Халева Е.Г.¹, Макарова С.Г.^{2,3}, Жданова М.В.¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (СПбГПМУ)
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей (НМЦЗД)
Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2/1

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
(РНИМУ им. Н.И. Пирогова)
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

РЕЗЮМЕ

Результаты большого количества исследований указывают на взаимосвязь ожирения и бронхиальной астмы у детей. В обзоре рассмотрены механизмы развития «тучной астмы»: анатомические изменения дыхательных путей, системное воспаление, продукция адипокинов, нарушение метаболизма глюкозы и инсулина, генетические и эпигенетические факторы, изменения в микробиоме дыхательных путей и (или) кишечника. Показано, что пациенты с «тучной астмой» отличаются более тяжелым течением болезни, низким качеством жизни и снижением ответа на противоастматическую терапию. Снижение массы тела у детей с астмой может привести к улучшению самочувствия пациентов, но данные об эффективности терапевтических вмешательств у таких детей ограничены.

Ключевые слова: дети, подростки, бронхиальная астма, ожирение, физическая активность, питание.

Конфликт интересов. Новик Г.А. читал лекции для компаний Novartis, MSD, Nestle, Nutricia Advance, Friso. Макарова С.Г. является научным консультантом компании Nutricia. Халева Е.Г. и Жданова М.В. декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Новик Г.А., Халева Е.Г., Макарова С.Г., Жданова М.В. Бронхиальная астма и ожирение у детей: что мы знаем?. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 183–191. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-183-191>.

Asthma and obesity in children: what do we know?

Novik G.A.¹, Khaleva E.G.¹, Makarova S.G.^{2,3}, Zhdanova M.V.¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University
2, Litovskaya Str., Saint-Petersburg, 194100, Russian Federation

² National Medical Research Center for Children's Health (NMRCCH)
2/1, Lomonosov Av., Moscow, 119991, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)
1, Ostrovitianov Str., Moscow, 117997, Russian Federation

ABSTRACT

The results of a large number of studies indicate the relationship of obesity and bronchial asthma in children. The review highlights the mechanisms of development of the so-called obese asthma: morphological changes in the respiratory tract, systemic inflammation, adipokine production, impaired glucose and insulin metabolism, genetic and epigenetic factors, changes in the microbiome of the respiratory tract and (or) intestines. The relationship of asthma and obesity can have both a genetic basis and can occur under the influence of a complex of pathogenic factors, and they can be especially important at the "early programming" stage. Obesity increases the risk of asthma development, and in patients with existing asthma due to a number of mechanisms it increases the severity or makes it difficult to achieve control of asthma. Studies showed that patients with obese asthma are distinguished by a more severe course of the disease, poor quality of life and a decreased response to therapy for asthma. Weight loss in children with asthma can lead to an improved well-being of patients, but data on the effectiveness of therapeutic interventions in these children is limited. Comorbidity of asthma and obesity is a complex multifactorial phenotype in children, which requires further study. Being overweight or obese needs to be taken into account as part of asthma treatment in this category of patients.

Key words: children, adolescents, bronchial asthma, obesity, physical activity, nutrition.

Conflict of interest. Novik G.A. lectured for Novartis, MSD, Nestle, Nutricia Advance and Friso. Makarova S.G. is a scientific advisor to Nutricia. Haleva E.G. and Zhdanova M.V. declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Novik G.A., Khaleva E.G., Makarova S.G., Zhdanova M.V. Asthma and obesity in children: what do we know?. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (3): 183–191. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-183-191>.

ВВЕДЕНИЕ

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о росте распространенности бронхиальной астмы (БА) в мире. Согласно отчету Глобальной сети астмы (The Global Asthma Network), в настоящее время около 334 млн человек страдают данным заболеванием, 14% из них – дети [1]. По данным III фазы международного исследования БА и аллергии детского возраста (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC), распространенность симптомов БА у детей дошкольного возраста составила 11,1%; у детей 6–7 лет – 11,6%; среди подростков 13–14 лет – 13,2–13,7% [2]. В российском исследовании, проведенном в 2008–2009 гг. в двух клинических центрах (г. Москва и г. Томск), согласно опроснику GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network – Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе), было показано, что среди подростков 15–17 лет установленный диагноз имели 7,1%, симптомы БА встречались у 19,9% [3]. Из

числа последних диагнозов БА был верифицирован у каждого четвертого (5,1%) подростка, что почти в 2 раза превышает данные официальной статистики распространенности БА [3]. Эти данные показывают важность своевременной диагностики астмы, а также контроль факторов, которые повышают риск формирования и тяжелого течения БА [4].

Целью настоящего обзора является анализ результатов исследований, посвященных коморбидности астмы и ожирения у детей, или «тучной астме» (obese asthma). Также мы приводим анализ научных данных, подтверждающих связь между ожирением и астмой, и механизмов, которые могут привести к сочетанию этой патологии.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ОЖИРЕНИЕ КАК СОЧЕТАННАЯ ПАТОЛОГИЯ У ДЕТЕЙ

Связь между избыточной массой тела и БА, по всей видимости, имеет двусторонний характер. Так, в отечественном исследовании определяли

показатели физического развития 279 подростков в дискретные периоды жизни (10, 14 и 17 лет): 120 подростков основной группы (детей с БА) сравнивали с 159 подростками без хронических заболеваний органов дыхания аналогичного возраста [5]. Было показано, что, по сравнению с контрольной группой, среди пациентов с БА (в 10 лет для девушек и в 17 лет для юношей) чаще встречались избыточная масса тела и ожирение [5]. В другом исследовании при обследовании 46 детей с ожирением в возрасте от 7 до 16 лет оценивали спирограмму и силу респираторной мускулатуры по параметрам максимального инспираторного давления на уровне ротовой полости (MIP), максимального экспираторного давления на уровне ротовой полости (MEP) и назального инспираторного давления в тесте на дыхание (sniff-тест). Было показано, что у детей с ожирением и наличием жалоб на одышку отмечалась дисфункция дыхательной мускулатуры, у 44% имелось снижение силы дыхательной мускулатуры (до 80% от норматива) по показателю MIP и 38% – по MEP. Авторы пришли к выводу, что мониторинг состояния функции внешнего дыхания и оценка силы дыхательной мускулатуры у детей с ожирением способствуют раннему выявлению у них нарушений функции дыхательной системы [6].

Еще в одном исследовании оценивалась эффективность лечебной программы по ведению детей с бронхиальной астмой на фоне сопутствующего ожирения, в течение которой проводился подбор противовоспалительной терапии и диеты для снижения массы тела, а также обучение в астма-школе. Реабилитационная программа была проведена 76 детям, и через год у 67% из них отмечалась нормализация массы тела и прирост показателей функции внешнего дыхания (в частности, ОФВ₁), который составил в среднем 28% в сравнении с 20% в контрольной группе, где применялась лишь одна противовоспалительная терапия.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали высокую эффективность реабилитационной программы, направленной, в том числе, на снижение массы тела у детей с БА и ожирением на фоне базисной терапии [7]. Недавно был опубликован метаанализ, в который были включены результаты шести проспективных когортных исследований влияния массы тела на риск развития астмы. Данный метаанализ показал, что у детей с ожирением существует в 2 раза выше риск развития астмы по сравнению с детьми с нормальной массой тела. Это свидетельствует о том, что ожирение является одним из факторов риска развития астмы у детей [8].

Сочетание астмы с ожирением у ребенка приводит к утяжелению течения заболевания. Так, среди детей с астмой ожирение приводит к учащению ее симптомов, ухудшению контроля [9–11], более частым или тяжелым обострениям [12–14], уменьшению ответа на ингаляционные кортикостероиды [15] и более низкому качеству жизни [16]. При анализе 100 тыс. госпитализаций во время обострения астмы у детей, наличие ожирения было ассоциировано с более высокой частотой применения искусственной вентиляции легких и длительным периодом пребывания в стационаре [13].

В метаанализе 14 исследований, охватывающих более 108 тыс. участников (матери и их дети), ожирение у матерей, а также избыточная масса тела у 21–31% матерей во время беременности были связаны с более высоким (на 16%) риском развития астмы у их детей [17]. Аналогичные результаты были представлены в исследовании, в котором приняли участие 13 тыс. матерей с избыточной массой тела (ожирением) до беременности. Избыточная масса тела (ожирение) привела к увеличению вероятности возникновения астмы у детей на 19–34% [18]. В этом исследовании было показано, что у мальчиков чаще возникала неатопическая астма, девочек – атопическая.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Получены данные о возможной генетической предрасположенности к коморбидности астмы и ожирения. Так, в большом исследовании, включавшем более 23 тыс. детей, только DENND1B (домен DENN, содержащий 1B) был связан как с индексом массы тела, так и с астмой [19]. Исследования также показали взаимосвязь между ожирением и генами, влияющими на астму, включая ген, контролирующий трансмембранную передачу сигнала – *PRKCA* (протеинкиназа С альфа), и ген *ADRB3* (адренергический рецептор бета 3), расположенный главным образом в жировой ткани и участвующий в регуляции липолиза в адипоцитах [20, 21].

Сочетание астмы с ожирением также может быть вызвано и эпигенетическими механизмами. Недавнее исследование выявило значительные изменения метилирования ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови у детей с ожирением и астмой [22]. Немаловажно значение может иметь фактор питания – в исследовании на мышцах, а также с участием людей было показано, что активность гена *CH13L1* (хитиназа 3-подобный белок 1 – один из белков, участвующих

в воспалении) может быть индуцирована диетой с высоким содержанием жиров, что влияет на центральное ожирение и симптомы астмы [23].

ДИЕТА И ПИЩЕВЫЕ ВЕЩЕСТВА

Питание имеет немаловажное значение как в развитии бронхиальной астмы, так и ожирения, причем ключевое значение, возможно, имеет именно «раннее программирование» – комплекс факторов, влияющий на развитие ребенка в первые месяцы жизни [24–26]. Дети, находящиеся на грудном вскармливании [27, 28], а в дальнейшем – на «средиземноморской» диете [29, 30], отличаются более низким риском развития как ожирения, так и астмы. В одном исследовании было показано, что диета, богатая сладкими и молочными продуктами, была связана с повышенным риском развития астмы (с более высоким уровнем интерлейкина 17F в сыворотке), тогда как частое потребление овощей и злаков было связано с более низким риском формирования астмы [31]. Есть данные, что немаловажную роль во влиянии пищевых привычек на развитие как астмы, так и ожирения может иметь влияние на иммунную систему поздних продуктов гликозилирования, образующихся при реакции белков и углеводов под действием высоких температур. При этом ключевое значение имеет количество их, поступающих с пищей [32–34]. У пациентов с астмой употребление продуктов с высоким содержанием жира может привести к нейтрофильному воспалению дыхательных путей и снижению бронходилатационного эффекта лекарственных средств [35]. Снижение обеспеченности витамином D может иметь значение в формировании как ожирения, так и астмы [36, 37]. По данным L.A. Lautenbacher и соавт., недостаточная обеспеченность витамином D коррелирует с низкими функциональными показателями легких у детей с астмой и ожирением, но не у детей с нормальной массой тела [38]. Известно также о влиянии достаточной обеспеченности омега-3 жирными кислотами на иммунные функции, что позволяет им оказывать как профилактическое действие в отношении астмы, так и повышать эффективность ее комплексной терапии [39–41].

ВОСПАЛЕНИЕ

На сегодняшний день недостаточно сведений о влиянии ожирения на атопическое воспаление, но в публикации, основанной на данных Национального исследования состояния здоровья и питания в США (NHANES), ожирение ассоциировалось только с астмой у подростков без эо-

зинофильного воспаления дыхательных путей. Однако ожирение было также связано и с повышением тяжести астмы у детей с астмой и эозинофильным воспалением дыхательных путей [42]. Эти результаты показывают, что ожирение предрасполагает к неатопической астме, в также утяжеляет течение заболевания у детей с атопической астмой.

МИКРОБИОМ

Состояние микробиоты является одним из ключевых факторов здоровья человека. Особенно важно ее влияние в периоде «раннего программирования», в том числе и показана его роль на самых ранних этапах онтогенеза в формировании аллергической патологии у ребенка в дальнейшем [43–45]. Воздействие антибиотиков в раннем возрасте ассоциируется с астмой и ожирением [46, 47]. Изменения в микробиоме носа или дыхательных путей также были описаны при астме [48]. Аналогичным образом изменения в микробиоме кишечника влияют на патогенез ожирения и атопических заболеваний (в том числе астмы) [49–51]. Было показано, что пробиотические добавки снижают риск развития атопии, но не астмы [52]. Несколько факторов, связанных с астмой, включая проживание в городской среде, диета, кесарево сечение или частое использование антибиотиков, могут быть связаны с микробиомом и у некоторых детей – с ожирением. Однако для совершенствования терапевтических подходов у детей с ожирением и астмой с учетом их микробиома необходимы дальнейшие исследования в этой области [53].

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Инсулинорезистентность и метаболический синдром были ассоциированы со снижением функциональных показателей легких у подростков с астмой или без, но эффект был более выражен среди пациентов с астмой (ОФВ1 / ФЖЕЛ на 10% ниже, чем у здоровых подростков) [54]. Позднее было показано, что ожирение связано с гиперчувствительностью дыхательных путей у детей с астмой и инсулинорезистентностью, но не у пациентов с астмой и без инсулинорезистентности [55]. Потенциальные механизмы влияния резистентности к инсулину на развитие и течение астмы включают дисбаланс Th1–Th2 иммунного ответа, повышенную аллергическую сенсibilизацию, оксидативный стресс, дисфункцию гладких мышц дыхательных путей, пролиферацию фибробластов и повреждение эпителия дыхательных путей [56–60].

Кроме того, иммуномодулирующие эффекты ожирения, опосредованные через адипокины, включая лептин, также лежат в основе астмы у детей с ожирением [61, 62]. Не у всех детей с ожирением развивается астма, но инсулинорезистентность и дислипидемия могут играть определенную роль в более высокой предрасположенности к астме у детей с избыточной массой тела и ожирением. Так, в нескольких исследованиях была показана ассоциация дислипидемии и астмы вне зависимости от наличия ожирения [63–65]. В настоящее время очевидно, что фенотип пациентов с астмой и ожирением, или «тучная астма», требует дальнейшего изучения для оптимизации профилактических и терапевтических подходов [66].

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Снижение физической активности является одним из ведущих факторов, приводящих к избыточной массе тела и ожирения у детей [67, 68]. Во многом это связано с увеличением использования электронных гаджетов, просмотра телевидения и видеоигр, что привело к сокращению времени для игр на открытом воздухе [54, 69, 70]. Показано, что количество часов, проведенных за просмотром телевизора и компьютерными играми, напрямую коррелирует с заболеваемостью и распространенностью астмы среди детей [71–73]. В результате сидячий образ жизни и снижение физической активности приводят к ожирению и тем самым предрасполагают к астме у детей [74, 75].

ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ С АСТМОЙ

В исследовании с участием 28 детей с ожирением и астмой, снижение массы тела на фоне диетотерапии привело к улучшению контроля над астмой и снижению уровня С-реактивного белка [76]. Аналогичным образом в исследовании, в которое было включено 20 детей с астмой и избыточной массой тела (ожирением), снижение массы тела за счет использования диеты сопровождалось уменьшением эпизодов бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, при этом снижение z-score индекса массы тела имело значимую корреляцию ($r = 0,53$) с уменьшением процентного снижения ОФВ1 у детей на фоне нагрузки [77].

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) детей с астмой и ожирением (43 ребенка основной группы и 44 – контрольной группы) у детей основной группы использовались диетотерапия и дополнительные физические упражнения, в отличие от детей контрольной

группы. Уровень контроля астмы, качество жизни, форсированная жизненная емкость легких к окончанию исследования были выше в основной группе [78]. В другом РКИ 51 подросток с астмой получал нормокалорийную диету, которая привела к снижению индекса массы тела, улучшению качества жизни и снижению частоты обострений астмы [79]. Несмотря на то, что эти результаты многообещающие, необходимы более крупные РКИ для дальнейшего изучения влияния потери массы тела на течение астмы у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Таким образом, взаимосвязь «ожирение – астма» и «астма – ожирение» осуществляется с участием целого ряда патогенетических механизмов, действие которых становится более понятным, если рассматривать обе патологии с позиций «раннего программирования». На рисунке приведены основные причинно-следственные связи между ожирением и астмой, а также механизмы, лежащие в их основе.

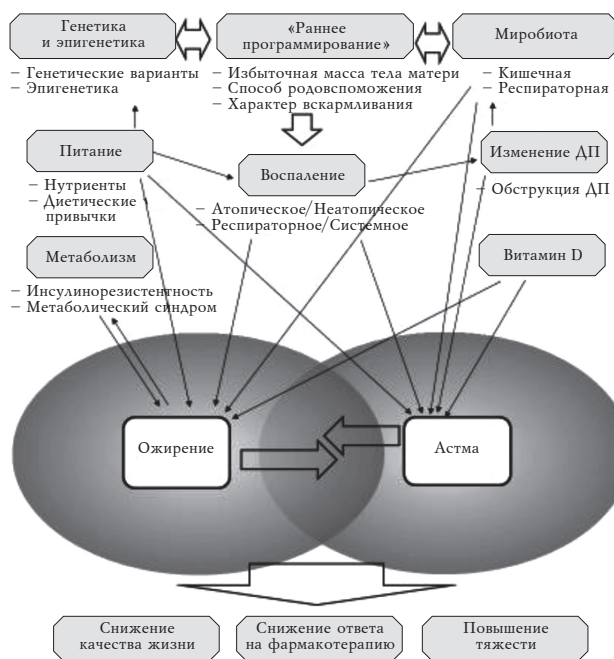


Рисунок. Причинно-следственные связи между ожирением и астмой и факторы патогенеза. ДП – дыхательные пути, НЖК – ненасыщенные жирные кислоты (Новик Г.А. и др., 2018)

Figure. Cause-effect relations between obesity and asthma and pathogenesis factors. RT – respiratory tract, UFC – unsaturated fatty acids (Novik G.A. et al., 2018)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимосвязь астмы и ожирения может иметь как генетическую основу, так и возникать под воздействием комплекса патогенетических фак-

торов, при этом существенное значение они могут иметь на этапе «раннего программирования». Ожирение увеличивает риск развития астмы, а при уже имеющейся астме усиливает тяжесть течения или затрудняет достижение контроля астмы, что осуществляется с участием целого ряда механизмов. Коморбидность астмы и ожирения представляет собой сложный многофакторный фенотип у детей, который требует дальнейшего изучения. Важно, чтобы наличие избыточной массы тела или ожирения было принято во внимание как часть лечения астмы у этой категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The Global Asthma Report 2014. URL: <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>.
2. Pearce N., Apt-Khaled N., Beasley R., Mallol J., Keil U., Mitchell E. et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007; 62 (9): 758–766.
3. Намазова-Баранова Л.С., Огородова Л.М., Томилова А.Ю., Деев И.А., Алексеева А.А., Вишнева Е.А., Громов И.А., Евдокимова Т.А., Камалтынова Е.М., Коломеец И.Л., Торшхоева Р.М. Распространенность астмаподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6 (3): 59–55. [Namazova-Baranova L.S., Ogorodova L.M., Tomilova A.Yu., Deev I.A., Alekseeva A.A., Vishneva E.A., Gromov I.A., Evdokimova T.A., Kamaltynova E.M., Kolomeets I.L., Torshkoeva R.M. Prevalence of asthma-like symptoms and diagnosed asthma in the population of adolescents. *Pediatric Pharmacology*. 2009; 6 (3): 59–65 (in Russ.)].
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Новик Г.А., Петровский Ф.И., Вишнева Е.А., Алексеева А.А., Селимзянова Л.Р. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у детей. М., 2016: 65. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Haitov R.M., Pina N.I., Kurbacheva O.M., Novik G.A., Petrovskij F.I., Vishneva E.A., Alekseeva A.A., Selimzyanova L.R. Clinical guidelines: asthma in children. Moscow, 2016: 65 (in Russ.)].
5. Трунцова Е.С. Физическое развитие подростков с бронхиальной астмой. *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2016; 18 (5): 35–40. [Truntsova E.S. Anthropometric measurements of adolescents with asthma. *Journal of Scientific Articles Health and Millennium Education*. 2016; 18 (5): 35–40 (in Russ.)].
6. Фурман Е.Г., Ярулина А.М., Софронова Л.В. Состояние функции внешнего дыхания и дыхательной мускулатуры у детей с ожирением. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (2): 143–147. [Furman E.G., Yarulina A.M., Sofronova L.V. Lung function and respiratory muscle strength in obese in children. *Pediatric Pharmacology*. 2015; 12 (2): 143–147 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v12i2/1276.
7. Уразова С.Н., Галимгожина Н.И., Карпова Р.К., Иванова Н.Д., Шакинова Г.К., Смаилова К.И. Лечебная программа по ведению детей с бронхиальной астмой и ожирением. *Медицинский журнал Западного Казахстана*. 2012; 3 (35): 251. [Urazova S.N., Galimgozhina N.I., Karpova R.K., Ivanova N.D., Shakenova G.K., Smailova K.I. Treatment algorithm for the management of children with asthma and obesity. *Medical Journal of West Kazakhstan*. 2012; 3 (35): 251 (in Russ.)].
8. Chen Y.C., Dong G.H., Lin K.C., Lee Y.L. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2013; 14 (3): 222–231. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2012.01055.x.
9. Forno E., Celedyn J.C. The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2017 Apr.; 17 (2): 123–130. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000339.
10. Borrell L.N., Nguyen E.A., Roth L.A. et al. Childhood obesity and asthma control in the GALA II and SAGE II studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 697–702. DOI: 10.1164/rccm.201211-2116OC.
11. Ahmadizar F., Vijverberg S.J., Arets H.G. et al. Childhood obesity in relation to poor asthma control and exacerbation: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (4): 1063–1073. DOI: 10.1183/13993003.00766-2016.
12. Denlinger L.C., Phillips B.R., Ramratnam S. et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (3): 302–313. DOI: 10.1164/rccm.201602-0419OC.
13. Okubo Y., Nochioka K., Hataya H. et al. Burden of obesity on pediatric in patients with acute asthma exacerbation in the United States. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016; 4: 1227–1231. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.06.004.
14. Aragona E., El-Magbri E., Wang J. et al. Impact of obesity on clinical outcomes in urban children hospitalized for status asthmaticus. *Hosp. Pediatr.* 2016; 6 (4): 211–218. DOI: 10.1542/hpeds.2015-0094.
15. Forno E., Lescher R., Strunk R. et al. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (3): 741–749. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.010.
16. 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 (3): 591–596. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.11.007.
17. Forno E., Young O.M., Kumar R. et al. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics*. 2014; 134 (2): e535–546. DOI: 10.1542/peds.2014-0439.
18. Dumas O., Varraso R., Gillman M.W. et al. Longitudinal study of maternal body mass index, gestational weight

- gain, and offspring asthma. *Allergy*. 2016; 71 (9): 1295–1304. DOI: 10.1111/all.12876.
19. Melen E., Granell R., Kogevinas M. et al. Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2013; 43 (4): 463–474. DOI: 10.1111/cea.12054.
 20. 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 (1): 87–96. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.06.011.
 21. Kuo N.W., Tung K.Y., Tsai C.H. et al. Beta3-Adrenergic receptor gene modifies the association between childhood obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (3): 731–733. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.03.018.
 22. Rastogi D., Suzuki M., Grealley J.M. Differential epigenome-wide DNA methylation patterns in childhood obesity-associated asthma. *Sci. Rep.* 2013; 3: 2164. DOI: 10.1038/srep02164.
 23. Ahangari F., Sood A., Ma B. et al. Chitinase 3-like-1 regulates both visceral fat accumulation and asthma-like Th2 inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (7): 746–757. DOI: 10.1164/rccm.201405-0796OC.
 24. Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Что может грудное молоко и чего не могут смеси: от ингредиентов к пониманию долгосрочных эффектов. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2017; 96 (3): 151–158. [Netrebko O.K., Ukraintsev S.E. What breast milk can and what mixtures cannot: from ingredients to understanding long-term effects. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2017; 96 (3): 144–151 (in Russ.)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-144-151.
 25. Langley-Evans S.C. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2015; 1: 1–14. DOI: 10.1111/jhn.12212.
 26. Vickers M.H. Early life nutrition, epigenetics and programming of later life disease. *Nutrients*. 2014; 6 (6): 2165–2178. DOI: 10.3390/nu6062165.
 27. Dogaru C.M., Nyffenegger D., Pescatore A.M. et al. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2014; 179 (10): 1153–1167. DOI: 10.1093/aje/kwu072.
 28. Yan J., Liu L., Zhu Y. et al. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014; 14: 1267. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1267.
 29. Rice J.L., Romero K.M., Galvez Davila R.M. et al. Association between adherence to the Mediterranean diet and asthma in peruvian children. *Lung*. 2015; 193: 893–899. DOI: 10.1007/s00408-015-9792-9.
 30. Lv N., Xiao L., Ma J. Dietary pattern and asthma: a systematic review and metaanalysis. *J. Asthma Allergy*. 2014; 7: 105–121. DOI: 10.2147/JAA.S49960.
 31. Han Y.Y., Forno E., Brehm J. et al. Diet, interleukin-17, and childhood asthma in Puerto Ricans. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115: 288–293. e1. DOI: 10.1016/j.anai.2015.07.020.
 32. Dumitriu I.E. et al. Release of high mobility group ox 1 by dendritic cells controls T cell activation via the receptor for advanced glycation end products. *The Journal of Immunology*. 2005; 174 (2): 7506–7515.
 33. Milutinovic P.S. et al. The receptor for advanced glycation end products is a central mediator of asthma pathogenesis. *Am. J. Pathol.* 2012; 181 (4): 1215–1225. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031.
 34. De Christopher L.R., Uribarri J., Tucker K.L. Intakes of apple juice, fruit drinks and soda are associated with prevalent asthma in US children aged 2–9 years. *Public Health Nutrition*. 2016; 19 (1): 123–130. DOI: 10.1017/S1368980015000865.
 35. Wood L.G., Garg M.L., Gibson P.G. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (5): 1133–1140. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.036.
 36. Vo P., Bair-Merritt M., Camargo C.A. The potential role of vitamin D in the link between obesity and asthma severity/control in children. *Expert Rev. Respir. Med.* 2015; 9 (3): 309–325. DOI: 10.1586/17476348.2015.1042457.
 37. Hornsby E., Pfeffer P.E., Laranjo N., Cruikshank W., Tuzova M., Litonjua A.A., Weiss S.T., Carey V.J., O'Connor G., Hawrylowicz C. Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (1): 269–278. e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.039.
 38. Lautenbacher L.A., Jariwala S.P., Markowitz M.E., Rastogi D. Vitamin D and pulmonary function in obese asthmatic children. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (12): 1276–1283. DOI: 10.1002/ppul.23485.
 39. Макарова С.Г., Вишнева Е.А. Длинноцепочечные полинасыщенные жирные кислоты классов ω -3 и ω -6 как эссенциальный нутриент в разные периоды детства. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (4): 80–88. [Makarova S.G., Vishneva E.A., Long-chain polyunsaturated fatty acids of ω -3 and ω -6 classes as an essential nutrient in different periods of childhood. *Pediatric Pharmacology*. 2013; 10 (4): 80–88 (in Russ.)].
 40. Garcia-Marcos L., Castro-Rodriguez J.A., Weinmayr G., Panagiotakos D.B., Priftis K.N., Nagel G. Influence of Mediterranean diet on asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2013; 24 (4): 330–338. DOI: 10.1111/pai.12071.
 41. D'Vaz N., Meldrum S.J., Dunstan J.A. et al. Fish oil supplementation in early infancy modulates developing infant immune responses. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42 (8): 1206–1216. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04031.x.
 42. Han Y.Y., Forno E., Celedon J.C. Adiposity, fractional exhaled nitric oxide, and asthma in U.S. children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (1): 32–39. DOI: 10.1164/rccm.201403-0565OC.
 43. Vuillermin P.J., Macia L., Nanan R., Tang M.L., Collier F., Brix S. The maternal microbiome during pregnancy and

- allergic disease in the offspring. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39 (6): 669–675. DOI: 10.1007/s00281-017-0652-y.
44. Gatford K.L., Wooldridge A.L., Kind K.L., Bischof R., Clifton V.L. Pre-birth origins of allergy and asthma. *J. Reprod. Immunol.* 2017; 123: 88–93. DOI: 10.1016/j.jri.2017.07.002.
 45. Vuillermin P.J., Macia L., Nanan R., Tang M.L., Collier F., Brix S. The maternal microbiome during pregnancy and allergic disease in the offspring. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39 (6): 669–675. DOI: 10.1007/s00281-017-0652-y.
 46. Pitter G., Ludvigsson J.F., Romor P. et al. Antibiotic exposure in the first year of life and later treated asthma, a population based birth cohort study of 143,000 children. *Eur. J. Epidemiol.* 2016; 31 (1): 85–94. DOI: 10.1007/s10654-015-0038-1.
 47. Bailey L.C., Forrest C.B., Zhang P. et al. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr.* 2014; 168 (11): 1063–1069. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.1539.
 48. Depner M., Ege M.J., Cox M.J. et al. Bacterial microbiota of the upper respiratory tract and childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017; 139 (3): 826–834. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.050.
 49. Khan M.J., Gerasimidis K., Edwards C.A., Shaikh M.G. Role of gut microbiota in the aetiology of obesity: proposed mechanisms and review of the literature. *J. Obesity.* 2016; 2016: 7353642. DOI:10.1155/2016/7353642.
 50. Forno E., Onderdonk A.B., McCracken J. et al. Diversity of the gut microbiota and eczema in early life. *Clin. Mol. Allergy.* 2008; 6: 11. DOI: 10.1186/1476-7961-6-11.
 51. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S. et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat. Med.* 2016; 22 (10): 1187–1191. DOI: 10.1038/nm.4176.
 52. Elazab N., Mendy A., Gasana J. et al. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics.* 2013; 132 (2): e666–676. DOI: 10.1542/peds.2013-0246.
 53. Shore S.A., Cho Y. Obesity and asthma: microbiome-metabolome interactions. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2016; 54 (5): 609–617. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0052PS.
 54. Forno E., Han Y.Y., Muzumdar R.H., Celedon J.C. Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in US adolescents with and without asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (2): 304–311. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.010.
 55. Karampatakis N., Karampatakis T., Galli-Tsinopoulou A. et al. Impaired glucose metabolism and bronchial hyperresponsiveness in obese prepubertal asthmatic children. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52 (2): 160–166. DOI: 10.1002/ppul.23516.
 56. Rastogi D., Fraser S., Oh J. et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (2): 149–160. DOI: 10.1164/rccm.201409-1587OC.
 57. Sanchez Jimenez J., Herrero Espinet F.J., Mengibar Garrido J.M. et al. Asthma and insulin resistance in obese children and adolescents. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2014; 25 (7): 699–705. DOI: 10.1111/pai.12294.
 58. Singh V.P., Aggarwal R., Singh S. et al. Metabolic syndrome is associated with increased oxo-nitrative stress and asthma-like changes in lungs. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0129850. DOI: 10.1371/journal.pone.0129850.
 59. Dekkers B.G., Schaafsma D., Tran T. et al. Insulin-induced laminin expression promotes a hypercontractile airway smooth muscle phenotype. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009; 41 (4): 494–504. DOI: 10.1165/rcmb.2008-0251OC.
 60. Agrawal A., Mabalirajan U., Ahmad T., Ghosh B. Emerging interface between metabolic syndrome and asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 44 (3): 270–275. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0141TR.
 61. Guler N., Kirerleri E., Ones U., Tamay Z., Salmayenli N., Darendeliler F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114 (2): 254–259. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.03.053.
 62. Mai X.M., Büttcher M.F., Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2004; 15 (6): 523–530. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2004.00195.x.
 63. Cottrell L., Neal W.A., Ice C. et al. Metabolic abnormalities in children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (4): 441–448. DOI: 10.1164/rccm.201004-0603OC.
 64. Del-Rio-Navarro B.E., Castro-Rodriguez J.A., Garibay Nieto N. et al. Higher metabolic syndrome in obese asthmatic compared to obese nonasthmatic adolescent males. *J. Asthma.* 2010; 47 (5): 501–506. DOI: 10.3109/02770901003702808.
 65. Chen Y.C., Tung K.Y., Tsai C.H. et al. Lipid profiles in children with and without asthma: interaction of asthma and obesity on hyperlipidemia. *Diabetes Metab. Syndr.* 2013; 7: 20–25. DOI: 10.1016/j.dsx.2013.02.026.
 66. Vijayakanthi N., Greally J.M., Rastogi D. Pediatric obesity-related Asthma: The role of metabolic Dysregulation. *Pediatrics.* 2016; 137 (5): e20150812. DOI: 10.1542/peds.2015-0812.
 67. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO Technical Report Series, No. 894. URL: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf).
 68. Lobstein T. et al. for the IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews*, 2004; 5 (Suppl. 1): 4–104.
 69. Ghavamzadeh S., Khalkhali H.R., Alizadeh M. TV viewing, independent of physical activity and obesogenic foods, increases overweight and obesity in adolescents. *J. Health Popul. Nutr.* 2013; 31 (3): 334–342.
 70. Cox R., Skouteris H., Rutherford L., Fuller-Tyszkiewicz M., Dell'Aquila D., Hardy L.L. Television viewing,

- television content, food intake, physical activity and body mass index: a cross-sectional study of preschool children aged 2–6 years. *Health Promot. J. Austr.* 2012; 23 (1): 58–62.
71. Ghavamzadeh S., Khalkhali H.R., Alizadeh M. TV viewing, independent of physical activity and obesogenic foods, increases overweight and obesity in adolescents. *J. Health Popul. Nutr.* 2013; 31 (3): 334–342.
 72. Corbo G.M., Forastiere F., De Sario M. et al. Sidria-2 Collaborative Group. Wheeze and asthma in children: associations with body mass index, sports, television viewing, and diet. *Epidemiology.* 2008; 19 (5): 747–755. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181776213.
 73. Sherriff A., Maitra A., Ness A.R. et al. Association of duration of television viewing in early childhood with the subsequent development of asthma. *Thorax.* 2009; 64 (4): 321–325. DOI: 10.1136/thx.2008.104406.
 74. Rasmussen F., Lambrechtsen J, Siersted H.C., Hansen H.S., Hansen N.C. Low physical fitness in childhood is associated with the development of asthma in young adulthood: the Odense schoolchild study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (5): 866–870.
 75. Vlaski E., Stavric K., Seckova L., Kimovska M., Isjanovska R. Influence of physical activity and television-watching time on asthma and allergic rhinitis among young adolescents: preventive or aggravating? *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2008; 36 (5): 247–253.
 76. Jensen M.E., Gibson P.G., Collins C.E. et al. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: a randomized controlled trial. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 43 (7): 775–784. DOI: 10.1111/cea.12115.
 77. Van Leeuwen J.C., Hoogstrate M., Duiverman E.J., Thio B.J. Effects of dietary induced weight loss on exercise-induced bronchoconstriction in overweight and obese children. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49 (2): 1155–1161. DOI: 10.1002/ppul.22932.
 78. Willeboordse M., Kant K.D., Tan F.E. et al. A multifactorial weight reduction programme for children with overweight and asthma: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2016; 11 (6): e0157158. DOI: 10.1371/journal.pone.0157158.
 79. Luna-Pech J.A., Torres-Mendoza B.M., Luna-Pech J.A. et al. Normocaloric diet improves asthma-related quality of life in obese pubertal adolescents. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2014; 163 (4): 252–258. DOI: 10.1159/000360398.

Сведения об авторах

Новик Геннадий Айзикович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии им. проф. И.М. Воронцова, СПбГПМУ; гл. внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России по СЗФО, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-7571-5460.

Халева Екатерина Геннадьевна, аспирант, кафедра педиатрии им. проф. И.М. Воронцова, СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-2220-7745.

Макарова Светлана Геннадиевна, д-р мед. наук, зав. отделом профилактической педиатрии, НМИЦЗД; профессор, кафедра факультетской педиатрии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; гл. внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России по ЦФО, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-3056-403X.

Жданова Марина Владимировна, канд. мед. наук, доцент, зав. учебной частью, кафедра педиатрии им. профессора И.М. Воронцова, СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0001-7035-0100.

(✉) **Новик Геннадий Айзикович**, e-mail: ga_novik@mail.ru.

Authors information

Novik Gennady A., DM, Professor, Head of the Department of Pediatrics, SPSPMU, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7571-5460.

Khaleva Ekaterina G., PhD Student, Department of Pediatrics, SPSPMU, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2220-7745.

Makarova Svetlana G., DM, Professor, Head of the Department of Preventive Pediatrics, NMRCCCH; RNRMU, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3056-403X.

Zhdanova Marina V., PhD, Associate Professor, SPSPMU, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7035-0100.

(✉) **Novik Gennady A.**, e-mail: ga_novik@mail.ru.

Received 12.12.2018

Accepted 11.06.2019

Поступила в редакцию 12.12.2018

Подписана в печать 11.06.2019