

*На правах рукописи*

ТАРАБРИНА

Анна Александровна

РОЛЬ ОЖИРЕНИЯ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ  
У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

3.1.21 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Томск 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Огородова Людмила Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН

Официальные оппоненты:

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», директор

Алимова Ирина Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_2023 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) по адресу: Томская область, г. Томск, Московский тракт 2, 634050.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – <https://lib.ssmu.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_2023 года

Учёный секретарь  
диссертационного совета

Саприна Татьяна Владимировна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

Ожирение в детском возрасте является одной из актуальных проблем современного здравоохранения, поскольку связано с высоким риском развития хронических неинфекционных заболеваний, одно из которых – бронхиальная астма (БА) [1; 2; 3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый восьмой ребенок (11,6 %) в возрасте 5–9 лет страдает ожирением [4]. Согласно отчету пятого раунда Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) 2018–2020 гг., распространенность ожирения среди детей 7–9 лет составила 12 % [5]. Результаты исследования, проведенного в восьми федеральных округах России в 2017 г. среди 2 тыс. детей, показали, что частота ожирения у мальчиков в возрасте 11 и 15 лет составила 18,6 % и 10 % соответственно, у девочек 11 и 15 лет – 9,2% и 3,6 % [6]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о росте распространенности БА в мире. Согласно отчету Global Asthma Network (GAN), проведенному в странах-участницах, каждый 10 ребенок имеет астмоподобные симптомы [1].

В настоящее время особый интерес вызывают пациенты с избытком висцеральной жировой ткани (ВЖТ) при нормальном индексе массы тела (ИМТ) [7]. В современной литературе существуют лишь единичные исследования, посвященные распространенности висцерального ожирения. Так, в работе Ю.Г. Самойловой и др., включающей 1 939 детей, установили, что частота висцерального ожирения у детей в возрасте до 10 лет составляла 2 % у девочек и 1,6 % у мальчиков, а в группе старше 10 лет – 6,7 % у девочек и 8,5 % у мальчиков [8].

Существующие исследования показали, что избыточный вес или ожирение связаны с развитием БА у детей [2; 3]. Данные некоторых работ указывают на возможную роль избытка жировой ткани, в том числе и ВЖТ, в развитии системного воспаления и увеличении последующего риска хронических неинфекционных заболеваний, таких как БА [9; 10; 11]. В исследованиях обсуждается механизм участия макрофагов M1, которые способствуют секреции не-T2-цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-17A, IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) [11; 12; 13]. При этом детская БА по фенотипу является аллергической и реализуется через активность Th2-лимфоцитов с развитием эозинофильного воспаления и секрецией T2-цитокинов (IL-4, 5, 9 и 13) [14; 15].

В настоящее время нет единого мнения о механизмах, реализующих взаимодействие между БА и ожирением, также отсутствуют данные о роли избытка ВЖТ, поэтому изучение вклада избытка ЖТ, в том числе и висцеральной, является важной задачей современной науки.

Степень разработанности темы исследования.

Результаты современных исследований являются разрозненными и не дают общего представления о механизмах развития БА в контексте имеющегося ожирения у детей младшего школьного возраста. В связи с этим представляется актуальным изучение участия цитокинов в развитии воспаления у детей с БА и без нее в зависимости от массы тела (МТ) и площади ВЖТ.

Цель исследования – установить вариабельность уровней цитокинов при бронхиальной астме и ожирении у детей младшего школьного возраста для оценки его роли в развитии бронхиальной астмы.

Задачи исследования.

1. Изучить распространенность ожирения у детей младшего школьного возраста и особенности их питания.
2. Установить особенности течения БА, а также провести сравнительную оценку числа детей, имеющих астмоподобные симптомы при ожирении и избытке ВЖТ.
3. Оценить уровень про- противовоспалительных цитокинов у детей младшего школьного возраста, страдающих БА, в том числе с избытком ВЖТ и ожирением.
4. Определить сходство и различие совокупных цитокиновых профилей при БА в зависимости от МТ, а также вклад ВЖТ и SDS ИМТ в дисперсию данных показателей.

Научная новизна исследования.

В результате эпидемиологического исследования установлена широкая распространенность ожирения среди детей младшего школьного возраста, города Томска достигающая 18,4%, при этом 2,7% обучающихся 7-11 лет имели избыток ВЖТ при нормальном ИМТ в диапазоне  $SDS \pm 1$ .

Исследование показало, что достоверно большее количество школьников в возрасте 7–11 лет, страдающих ожирением, позитивны в отношении астмоподобных симптомов (одышка при физической нагрузке,  $p = 0,001$  и ночной кашель, не связанный с ОРЗ,  $p = 0,001$ ) по сравнению с количеством школьников с нормальной МТ. Полученные результаты не подтверждены у школьников 7–11 лет с избытком ВЖТ при нормальном ИМТ в диапазоне  $SDS \pm 1$ .

Аллергический фенотип БА преобладал у детей с ожирением и без него. Большинство пациентов младшего школьного возраста, страдающих ожирением, имели легкую БА. Получены новые данные об однонаправленных изменениях уровней цитокинов IL-6, IL-8 и IL-10, достоверно более высоких у детей 7–11 лет, страдающих ожирением и БА без ожирения, чем у детей с избытком ВЖТ, что должно учитываться при выборе стратегии риска превентивных и терапевтических мероприятий при БА на фоне ожирения у детей младшего школьного возраста.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Полученные эпидемиологические данные о распространенности ожирения у детей младшего школьного возраста могут быть рекомендованы к использованию при планировании других эпидемиологических исследований. Представленные результаты имеют важное практическое значение для разработки мероприятий по профилактике развития ожирения у детей.

Результаты исследования о высокой распространенности ожирения, избытке ВЖТ и нарушении режима питания детей с ожирением, о нерациональном питании школьников, особенно в подростковом возрасте, рекомендуется использовать при разработке

профилактических программ для детей и их родителей. Полученные сведения необходимы для совершенствования организации горячего питания обучающихся в общеобразовательных учреждениях.

Новые данные об однонаправленных изменениях уровней IL-6, IL-8, IL-10 у детей, страдающих ожирением и БА без ожирения, могут использоваться для решения научно-исследовательских и клинических задач, а также для формирования групп риска с последующим углублённым обследованием пациентов с ожирением, включая контроль астмоподобных симптомов, что, в целом, повысит эффективность диспансерного наблюдения детей.

Методология и методы исследования.

Диссертационное исследование выполнено в период 2020–2023 гг., и в соответствии с поставленными задачами состояло из двух этапов: эпидемиологического и клинко-диагностического. Эпидемиологический этап спланирован в формате одномоментного исследования рандомизированной выборки школьников 7–11 лет г. Томска в рамках многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования «Профилактика ожирения у детей и подростков (клинико-метаболические, диагностические и реабилитационные аспекты)». Общая численность выборки детей младшего школьного возраста четырех школ составила 506 детей (возраст детей составил 9,8 лет (8,8; 10,4); доля мальчиков – 56,1%; девочек – 43,9%). Участникам исследования было проведено комплексное обследование, включавшее: сбор медицинского анамнеза, физикальное обследование, анкетирование с помощью специально разработанного клинического опросника, измерение антропометрических показателей с расчетом SDS ИМТ, биоимпедансометрию с определением основных показателей композиционного состава тела (площадь ВЖТ, процент жировой массы, жировая масса в кг).

Клинко-диагностический этап проведен в формате «случай-контроль», с участием 62 детей. Сформированы клинические группы: «бронхиальная астма» n = 15 человек, средний возраст 9,0 (8,0; 10,0); «ожирение» n = 17 детей, средний возраст 9,0 (9,0; 10,0); «избыток ВЖТ» n = 7 человек, средний возраст 10,0 (9,0; 10,0); «бронхиальная астма и ожирение» n = 11 детей, средний возраст 11,0 (9,0; 11,0) и «контрольная группа» n = 12 школьников, средний возраст 9,0 (9,0; 10,0). Добровольцы «контрольной группы», а также групп «с избытком ВЖТ» и «ожирением» взяты из выборки пациентов первого этапа, а дети, страдающие БА и БА в сочетании с ожирением, дополнительно набраны из клинических баз детской клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и ОГАУЗ «Областная детская больница» г. Томска. Школьники из группы «избыток ВЖТ» имели нормальную МТ (при значениях  $\pm 1,0$  SDS ИМТ), при этом выраженность ВЖТ регистрировалась методом биоимпедансометрии [8]. Всем детям клинических групп проведено исследование уровней цитокинов (IL-4, IL-10, IL-2, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IL-17A, IL-8) в сыворотке крови. Для этого использовалась панель MIL-liplex map human cytokine / chemokine magnetic bead panel на мультиплексных анализаторах Magpix и Luminex 200 (Luminex corp., USA) на базе ЦКП "Медицинская геномика" (Томский НИМЦ)". У пациентов групп «бронхиальная астма» и

«бронхиальная астма и ожирение» определялся уровень общего и специфического IgE в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа (аппарат Multiskisan FC), а также показателей эозинофилов в крови методом флуоресцентной проточной цитометрии (Sysmex XN1000).

Достоверность полученных данных подтверждена методами математической статистики.

Положения, вынесенные на защиту.

1. Распространенность ожирения у школьников в возрасте 7–11 лет составляет 18,4 %, причем она выше у мальчиков. Достоверно большее число детей младшего школьного возраста, страдающих ожирением, положительно отвечают на вопросы о наличии астмоподобных симптомов, чем их здоровые сверстники.

2. Установлены сходные механизмы воспаления у пациентов младшего школьного возраста, страдающих БА, и у детей с диагнозом ожирение без анамнеза БА, характеризующиеся увеличением уровней IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A. Аллергический фенотип БА является преобладающим у пациентов младшего школьного возраста, страдающих ожирением.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством участников, использованием современных методов исследования и корректными методами статистической обработки.

Основные результаты исследования представлены в виде докладов и публикаций тезисов на международных форумах European Congress on Obesity (ECO Online, 2021); 8-th International conference on Nutrition & Growth (Lisbon, 2021); а также на XXIII конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2021); XIX конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2022); XXIV конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» – диплом III степени (Москва, 2023); XXX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2023); Всероссийской конференции с международным участием «Молодые лидеры в медицинской науке» (Томск, 2023); конкурсе молодых ученых XXIV конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» – диплом III степени (Москва, 2023).

Внедрение результатов исследования.

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, а также в практическую деятельность детской клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 6 публикаций в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 3 полнотекстовых статьи, которые

опубликованы в журналах, индексируемых в международной реферативной базе данных Scopus.

Личный вклад автора.

Автором проведен аналитический обзор источников литературы по изучаемой проблеме, также сформулированы цель и задачи исследования. Осуществлен набор пациентов для участия в исследовании, их клиническое обследование, проведен анализ и интерпретация полученных данных. Сформулированы основные научные положения и выводы работы, в том числе публикация результатов. При личном участии автора проведен статистический анализ полученных данных.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 140 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследований и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 201 источник, из них 35 отечественных и 166 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 29 таблицами, 5 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клинические группы и методы исследования.

Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в период 2020–2023 гг. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заключение от 08 декабря 2020 г., регистрационный номер 8509). В качестве клинических баз использованы: детская клиника ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заведующий отделением канд. мед. наук Д.В. Козырицкая), ОГАУЗ «Областная детская больница» (главный врач канд. мед. наук Е.Л. Тимошина). Исследование уровней цитокинов IL-4, IL-10, IL-2, IL-1b, IL-6, TNF $\alpha$ , IL-17A, IL-8 (панель Milliplex map human cytokine/ chemokine magnetic bead panel) в сыворотке крови проведено на мультиплексных анализаторах Magpix и Luminex 200 (Luminex corp., USA) на базе ЦКП "Медицинская геномика" (Томский НИМЦ)". Определение показателей общего и специфического IgE методом иммуноферментного анализа (аппарат Multiskisan FC), а также эозинофилов в крови методом флуоресцентной проточной цитометрии (Sysmex XN1000) выполнено в клинко–диагностической лаборатории ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Многомерный анализ выполнен на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заведующий, д-р мед. наук, профессор РАН Е.В. Удут).

В соответствии с поставленной целью и задачами исследование выполнено в два этапа. Эпидемиологический этап спланирован в формате одномоментного исследования в рандомизированной выборке школьников г. Томска (в рамках многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования «Профилактика ожирения у детей и подростков (клинико-метаболические, диагностические и реабилитационные аспекты)»). Численность основной рандомизированной выборки школьников 7–11 лет составила 506 человек, в соответствии с рисунком 1.

# Схема исследования

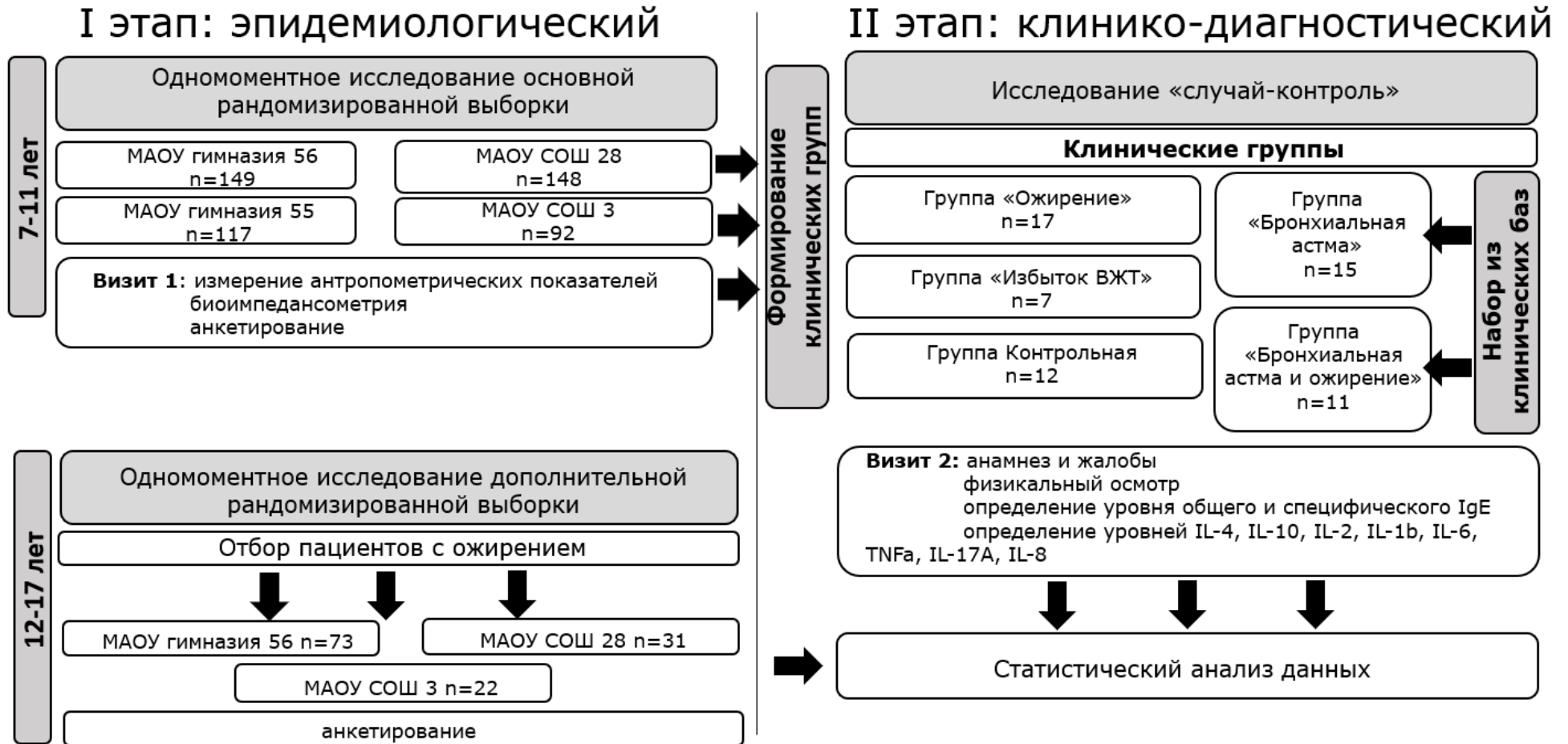


Рисунок 1 – Схема этапов и формат исследования



Критерии включения в исследование на эпидемиологическом этапе (основная выборка): дети в возрасте от 7 до 11 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из эпидемиологического этапа (основная выборка): моногенные формы ожирения, сахарный диабет 1 и 2 типов, тяжелые или нестабильные заболевания, черепно-мозговые травмы в анамнезе, злоупотребление алкоголем или наркотическими/лекарственными препаратами, в том числе и в анамнезе, установленный кардиостимулятор и имплантаты.

На данном этапе применены следующие методы исследования:

1. Клинико-anamnestические: сбор анамнеза и жалоб; анкетирование по индивидуальному вопросу, содержащему блоки об акушерском анамнезе, фактическом питании, астмоподобных симптомах; физикальное обследование.

2. Инструментальные: измерение антропометрических показателей в легкой одежде, без обуви (рост, МТ) с помощью медицинского ростомера МСК-233 (точность до 0,1 см) и весов, установленных в аппарате Inbody 770 (точность до 0,1 кг), расчет Standard Deviation Score (SDS) ИМТ (программа WHO Anthro Plus); биоимпедансометрия с определением основных показателей композиционного состава тела (площадь висцеральной жировой ткани, процент жировой массы, жировая масса в кг) на аппарате InBody 770 (InBody Co. Ltd, Южная Корея).

В соответствии с поставленными задачами данного исследования набрана дополнительная группа детей с 12 до 17 лет ( $n = 78$ ) с диагнозом «ожирение» для уточнения статистического результата в отношении числа детей, имевших положительные ответы на вопросы об астмоподобных симптомах.

Критерии включения в исследование на эпидемиологическом этапе (дополнительная выборка): дети от 12 до 17 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из эпидемиологического этапа (дополнительная выборка): моногенные формы ожирения, сахарный диабет 1 и 2 типов, тяжелые или нестабильные заболевания, черепно-мозговые травмы в анамнезе, злоупотребление алкоголем или наркотическими/лекарственными препаратами в том числе и в анамнезе, установленный кардиостимулятор и имплантаты, беременность. На данном этапе проведено анкетирование по индивидуальному опроснику, содержащему блоки об акушерском анамнезе, фактическом питании, астмоподобных симптомах.

Терминология.

Пациентом с симптомами БА считался участник, родители которого ответили положительно на следующие вопросы: «У вашего ребенка были эпизоды свистящего дыхания или одышки в прошлом?»; «Случалось ли, что у вашего ребенка появлялось свистящее дыхание или одышка после физической нагрузки за последние 12 месяцев?»; «За последние 12 месяцев беспокоил ли вашего ребенка кашель во время сна (исключая кашель, связанный с ОРЗ)?». Пациентом, имеющим врачебно-верифицированный диагноз БА, считался участник, родители которого ответили положительно на вопрос: «У Вашего ребенка когда-нибудь была бронхиальная астма?». Пациентом, имеющим избыток ВЖТ при нормальном ИМТ в диапазоне

SDS  $\pm$  1, считался ребенок, у которого показатели площади ВЖТ, измеренные методом биоимпедансометрии, превышали нормы, установленные в исследовании Ю.Г. Самойловой и др. [8]. Пациентом, имеющим врачебно-верифицированный диагноз «ожирение», считался ребенок, у которого показатель SDS ИМТ превышал значения +2 SDS.

Клинико-диагностический этап проведен в формате исследования «случай-контроль», в рамках которого обследованы 62 ребенка и сформированы клинические группы: «бронхиальная астма» n = 15, средний возраст 9 (8; 10); «ожирение» n = 17, средний возраст 9 (9; 10); «избыток ВЖТ» n = 7, средний возраст 10 (9; 10); «бронхиальная астма и ожирение» n = 11, средний возраст 11 (9; 11); «контрольная группа» n = 12, средний возраст 9 (9; 10). Добровольцы контрольной группы, а также с избытком ВЖТ и диагнозом «ожирение» набраны из основной выборки эпидемиологического этапа, а дети, страдающие БА и БА в сочетании с ожирением рекрутированы из клинических баз детской клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и ОГАУЗ «Областная детская больница».

Критерии включения в группу «бронхиальная астма»: дети от 7 до 11 лет, проживающие в г. Томске, ранее врачебно-верифицированный диагноз БА, обратимость бронхиальной обструкции по приросту ОФВ1 12 % и более (в том числе и в анамнезе), отсутствие избытка ВЖТ по данным биоимпедансометрии с использованием оборудования экспертного класса; отсутствие диагноза «ожирение»; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения в группу «ожирение»: дети от 7 до 11 лет, проживающие в г. Томске, врачебно-верифицированный диагноз «ожирение» (экзогенно-конституционального генеза); подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения в группу «избыток ВЖТ»: дети от 7 до 11 лет, проживающие в г. Томске, избыток ВЖТ, подтвержденный методом биоимпедансометрии с использованием оборудования экспертного класса, нормальная МТ (при значениях  $\pm$  1,0 SDS ИМТ), подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения в группу «бронхиальная астма и ожирение»: дети от 7 до 11 лет, проживающие в г. Томске, ранее врачебно-верифицированный диагноз БА, обратимость бронхиальной обструкции по приросту ОФВ1 12 % и более (в том числе и в анамнезе), врачебно-верифицированный диагноз «ожирение» (экзогенно-конституционального генеза); подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения в группу «контрольная»: дети от 7 до 11 лет, проживающие в г. Томске, не имеющие хронических заболеваний и избытка ВЖТ по данным биоимпедансометрии с использованием оборудования экспертного класса; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования для всех клинических групп: наличие значимых неконтролируемых заболеваний или состояний, которые могут повлиять на участие пациента в данном исследовании, проведении предусмотренных процедур, и интерпретации полученных результатов в рамках настоящей работы.

Пациентам групп «бронхиальная астма» и «бронхиальная астма и ожирение» выполнены все клинические и параклинические исследования 1 этапа, предусмотренные протоколом. Всем детям клинических групп проведено исследование уровней цитокинов IL-

4, IL-10, IL-2, IL-1b, IL-6, TNF $\alpha$ , IL-17A, IL-8 в сыворотке крови (Milliplex map human cytokine / chemokine magnetic bead panel (Merck, Germany) на мультиплексных анализаторах Magpix и Luminex 200 (Luminex corp., USA) на базе ЦКП "Медицинская геномика" (Томский НИМЦ)" Также, пациентам из группы «бронхиальная астма» и «бронхиальная астма и ожирение» определены уровни общего и специфического IgE в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа (аппарат Multiskan FC), а также эозинофилов в крови методом флуоресцентной проточной цитометрии (Sysmex XN1000) на базе клинико-диагностической лаборатории ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Референсные значения общего IgE для детей 7–9 лет составили 0–90 МЕ/мл, с 10 лет – 0–200 МЕ/мл, референсные значения для специфического IgE – 0–0,35 МЕ/мл. Эозинофилию регистрировали при количестве клеток в крови более  $0,7 \times 10^9/\text{л}$ .

#### Терминология.

Аллергический фенотип БА устанавливали на основании диагностических критериев: наличие других аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) у ребенка или его ближайших родственников; наличие респираторных симптомов (свистящие хрипы, кашель, одышка усиливающиеся ночью или при пробуждении; возникновение симптомов при физической нагрузке/воздействии аллергенов); эффективная терапия ИГКС, уровни общего и специфического IgE выше референсных значений; эозинофилия в периферической крови (более  $0,7 \times 10^9/\text{л}$ ).

#### Статистические методы.

Статистическую обработку клинико-anamnestических данных и лабораторно-инструментальных параметров выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows version 10.0». Результаты исследования проводили с помощью расчета описательных статистик. Проверку на нормальность распределения признаков обработали с использованием критерия Шапиро-Вилка. Различия в клинических и лабораторно-инструментальных параметрах между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни-Уилкоксона и критерия  $\chi^2$ . Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – стандартное отклонение, при распределении, отличном от нормального, – Mediana, интерквартильный размах (Q25; Q75), качественные данные - в виде абсолютных или относительных (%) частот. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Дополнительно проводили статистический анализ показателей цитокинов с использованием языка R – версия 4.2.2. Перед проведением анализа показатели цитокинов нормализовали с использованием ранговой нормализации и перевели в единицы стандартных отклонений. Затем выборку проанализировали на предмет многомерных выбросов. Для оценки вклада наличия или отсутствия хронического заболевания у пациентов и их антропометрических параметров в вариабельность концентрации цитокинов использовали многомерный дисперсионный анализ для матриц расстояний с перестановками (функция adonis2 пакета vegan). Для этого рассчитывали матрицу расстояния между значениями

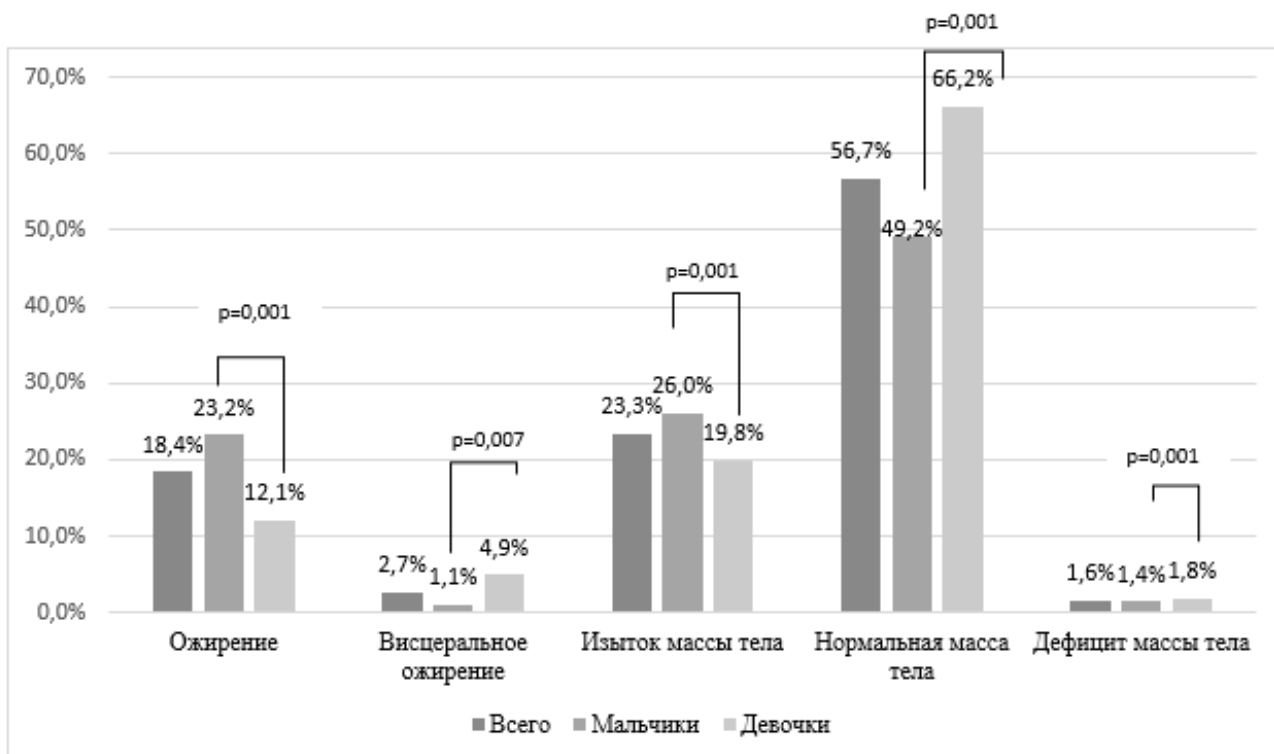
концентраций цитокинов пациентов в евклидовом пространстве (функция `vegdist` пакета `vegan`), а затем применяли `adonis2` с 9999 перестановками и расчетом маргинальных эффектов всех переменных. В модель были включены возраст, ИМТ, пол, группировка по клиническому диагнозу и площади ВЖТ. Для поиска попарных различий между группами пациентов использовали функцию `pairwise.adonis`. Для визуализации матрицы расстояния применяли многомерное неметрическое шкалирование (функция `monoMDS` пакета `vegan`). Для идентификации соотношений между состоянием пациентов и концентрацией отдельных цитокинов использовали линейную регрессионную модель (функция `lm` пакета `base`). В модель в качестве ковариат включали ИМТ и показатель площади ВЖТ. При сравнении концентрации цитокинов в 3 и более группах для оценки межгрупповых различий последовательно применяли дисперсионный анализ II типа (функция `Anova` пакета `car`) и линейную регрессию с оценкой маргинальных средних (функция `emmeans` пакета `emmeans`). В случае множественных сравнений для р-значений использовали поправку FDR.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты эпидемиологического этапа.

В диссертационной работе представлены результаты обследования 506 детей младшего школьного возраста, средний возраст 9,8 (8,8; 10,4) лет, включенных в рамках многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования «Профилактика ожирения у детей и подростков (клинико-метаболические, диагностические и реабилитационные аспекты)». Возраст мальчиков составил 9,6 лет (8,9; 10,6), девочек – 9,8 лет (8,9; 10,5). Доля мальчиков, включенных в исследование, – 56,1 % (n = 284), девочек – 43,9 % (n = 222).

Распространенность ожирения среди школьников в возрасте 7–11 лет составила 18,4 % (n = 93), причем среди мальчиков – 23,2 %, (n = 66), девочек – 12,1 % (n = 27), в соответствии с рисунком 2. При этом, все пациенты, страдающие ожирением, имели избыток ВЖТ по данным биоимпедансометрии.



Различия достоверны при  $p < 0,05$  между группами (критерий  $\chi^2$ ).

Рисунок 2 – Распределение школьников с различным SDS ИМТ

Избыток ВЖТ при нормальном SDS ИМТ зарегистрирован у 2,7 % школьников ( $n = 14$ ), причем среди мальчиков – 1,1 % ( $n = 3$ ), девочек – 4,9 % ( $n = 11$ ). Нормальная МТ установлена у 56,7 % обследованных ( $n = 287$ ), у 49,2 % мальчиков ( $n = 140$ ), у 66,2 % девочек ( $n = 147$ ). Дефицит МТ выявлен у 1,6 % школьников ( $n = 8$ ), мальчиков из них было 1,4 % ( $n = 4$ ), девочек – 1,8 % ( $n = 4$ ), в соответствии с рисунком 2. В структуре ожирения у 52,7 % детей младшего школьного возраста ( $n = 49$ ) диагностирована 1 степень.

С целью сравнения показателей композиционного состава тела детей 7–11 лет разделили на 2 группы. Группа с ожирением и избыточной МТ включала 211 человек, группа сравнения – 287 здоровых школьников. Восемь школьников имели дефицит МТ и не включены в данный анализ. Согласно результатам исследования, дети с нормальной МТ отличались от школьников с ожирением/избытком МТ по следующим показателям: жировая МТ, процент жировой МТ, площадь ВЖТ, полный фазовый угол тела. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные характеристики параметров композиционного состава тела в группах детей, страдающие ожирением/избыточной МТ и нормальной МТ

Параметры	Дети, страдающие ожирением и избыточной МТ, (n = 211)	Дети с нормальной МТ, (n = 287)	p
Жировая МТ, кг	14,1 (10,5; 18,0)	5,9 (4,6; 7,6)	0,001
Процент жировой МТ, %	32,8 (28,6; 37,7)	19,6 (16,8; 23,2)	0,001
Площадь ВЖТ, см <sup>2</sup>	62,0 (40,2; 92,3)	25,0 (18,9; 31,6)	0,001
Полный фазовый угол тела	10,0 (10,0; 13,0)	11,0 (10,0; 13,0)	0,004
Примечание – Данные представлены в виде «Mediana (Q25; Q75)»; различия достоверны при p < 0,05 между группами (U-критерий Манна-Уитни)			

Для сравнения возрастных особенностей питания и симптомов БА у детей, страдавших ожирением, набрана дополнительная выборка школьников в рамках первого этапа эпидемиологического исследования СибГМУ. Объем выборки составил 78 детей в возрасте от 12 до 17 лет с диагнозом «ожирение», обучающихся в школах г. Томска. Оценку акушерского анамнеза, фактического питания и астмоподобных симптомов проводили у 198 участников основной выборки и у 78 школьников дополнительной выборки. Блок «фактическое питание» сформирован из вопросов, разработанных М.М. Безруких, Т.А. Филипповой, А.Г. Макеевой ФГБНУ «Институт возрастной физиологии» РАО.

Результаты настоящего исследования показали несоответствие кратности приема пищи у детей рекомендуемым нормам. Анализ анкет респондентов 7–11 лет установил, что регулярный прием пищи больше характерен для школьников с нормальной массой тела – 47,1 %, чем детям с ожирением/избыточной массой тела – 8,7 % (p = 0,002).

Согласно данным анкетирования, ряд полезных продуктов присутствовал в рационе детей младшего школьного возраста достоверно чаще, чем у детей 12–17 лет: крупы (24,4 % и 6,4 % соответственно, p = 0,005), кисломолочные продукты (36,6 % и 6,4 % соответственно, p = 0,001), свежие фрукты (73,2 % и 16,7 % соответственно, p = 0,001). Школьники 12–17 лет достоверно чаще употребляли фастфуд (15,4 % и 2,4 % соответственно, p = 0,032), кондитерские изделия (29,5 % и 7,3 % соответственно, p = 0,006) и сладкие газированные напитки (34,6 % и 4,9 % соответственно, p = 0,001), чем дети 7–11 лет.

Блок «астмоподобные симптомы» сформирован из 4 вопросов, заимствованных из опросника ISAAC. По результатам анкетирования в основной выборке школьников выявлено 4 ребенка, страдавших БА и ожирением, и 1 ребенок – БА с избыточной массой тела. При сравнительном анализе участников данной выборки выявлено большее число детей с положительными ответами на наличие свистящего дыхания/одышку после физической нагрузки за последние 12 месяцев было среди детей с ожирением, чем без него (16,6 % и 2,0 %, p = 0,009), и на ночной кашель, не связанный с ОРЗ за последние 12 месяцев (14,2 % и 1,0 % соответственно, p = 0,007), таблица 2. Фактор избытка ВЖТ не оказывал влияния на различия

в количестве детей 7–11 лет, ответивших положительно в отношении астмоподобных симптомов в основной рандомизированной выборке.

Таблица 2 – Положительные ответы на вопросы из опросника ISAAC детей 7–11 лет в зависимости от SDS ИМТ, n (%)

Вопрос	Дети, страдающие ожирением, n = 42	Дети с нормальной МТ, n = 102	p
У вашего ребенка были эпизоды свистящего дыхания или одышки в прошлом	4 (9,5)	4 (3,9)	0,391
Вашему ребенку когда-нибудь ставили диагноз «бронхиальная астма»?	4 (9,5)	0	–
Случалось ли, что у вашего ребенка появлялось свистящее дыхание или одышка после физической нагрузки за последние 12 месяцев?	7 (16,6)	2 (2,0)	0,009
За последние 12 месяцев беспокоил ли вашего ребенка кашель во время сна? (исключая кашель, связанный с ОРЗ)	6 (14,2)	1 (1,0)	0,007

Также проведен анализ астмоподобных симптомов у детей 12–17 лет из дополнительной выборки: 23,1 % школьников дали положительный ответ на вопрос об эпизодах одышки или свистящем дыхании в прошлом, 12,8 % – на вопрос о ночном кашле, не связанном с ОРЗ за последние 12 месяцев. Наряду с этим выявлены 2 ребенка, страдающие БА и ожирением. Для оценки влияния ожирения на увеличение риска развития астмоподобных симптомов по мере взросления детей проведен сравнительный анализ основной и дополнительной выборок. Статистически значимых различий в отношении количества детей с ожирением, имевших положительные ответы в отношении астмоподобных симптомов, между младшими школьниками (основная выборка) и школьниками 12–17 лет (дополнительная выборка) не установлено.

Результаты клинико-диагностического этапа.

В соответствии с поставленными задачами исследования проведена сравнительная клиническая характеристика пациентов, страдавших БА. Диагноз, степень тяжести и уровень контроля определяли на основании диагностических критериев клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ по БА и международного согласительного документа Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA).

По результатам исследования, число больных, имеющих отягощенный семейный анамнез ( $p = 0,150$ ), а также сопутствующие заболевания, в виде атопического дерматита ( $p = 0,098$ ) или аллергического ринита ( $p = 1,000$ ), было сопоставимо в клинических группах «бронхиальная астма» и «бронхиальная астма и ожирение». Также это касалось маркеров

аллергического воспаления: эозинофилов в крови ( $p = 0,150$ ) и общего IgE ( $p = 0,250$ ). При этом, пациенты группы «бронхиальная астма» имели достоверно более высокую сенсибилизацию к *Dermatophagoides pteronyssinus* ( $p = 0,037$ ).

Установлено, что пациенты группы «бронхиальная астма», демонстрировали более низкие показатели ПСВ, чем пациенты группы «бронхиальная астма и ожирение» ( $p = 0,020$ ). Также они чаще предъявляли жалобы на «ночной кашель, не связанный с ОРЗ за последние 12 месяцев», чем дети из группы «бронхиальная астма и ожирение» ( $p = 0,040$ ).

Для идентификации аллергического и неаллергического фенотипов БА проанализированы показатели пациентов клинических групп «бронхиальная астма» и «бронхиальная астма и ожирение». В анализ включили отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям, уровни общего и специфического IgE выше референсных значений, эозинофилию в крови у детей (более  $0,7 \times 10^9/\text{л}$ ).

На основании наличия отягощенного анамнеза, высоких уровней общего и специфического IgE и эозинофилии у всех детей группы «бронхиальная астма» подтверждена аллергическая БА. Среди пациентов группы «бронхиальная астма и ожирение» подавляющее большинство детей (72,8 %) также имели аллергический фенотип. При сравнении показателей пациентов с разными фенотипами данной группы, зарегистрированы достоверно более низкие уровни общего IgE ( $p = 0,018$ ), а также тенденция к более низкому количеству эозинофилов в крови у детей с неаллергической БА.

В связи с имеющимися данными ряда исследований о роли избытка ЖТ в развитии системного воспаления и увеличении риска хронических неинфекционных заболеваний, на следующем этапе проведено исследование уровней цитокинов у детей с диагнозом БА и без нее, в зависимости от МТ и площади ВЖТ.

По результатам анализа показатели IL-4 были статистически более высокими у детей группы «бронхиальная астма», чем у пациентов из групп «ожирение» ( $p = 0,001$ ) и «контрольная» ( $p = 0,001$ ). При этом у пациентов группы «бронхиальная астма и ожирение» отмечалась тенденция к более низким показателям данного цитокина, таблица 3.



Таблица 3 – Вариабельность уровней IL-4, IL-10, IL-6, TNF-α в клинических группах

IL (пг/мл)	Клинические группы				
	Группа 1 (n = 15)	Группа 2 (n = 17)	Группа 3 (n = 7)	Группа 4 (n = 11)	Группа 5 (n = 12)
IL-4	76,1 (2,61; 428,7) <sup>1, 2</sup>	4,61 (2,61; 37,4) <sup>2</sup>	4,61 (2,61; 19,6)	4,59 (2,61; 261,5)	4,6 (2,61; 4,7) <sup>1</sup>
IL-10	2,1 (1,15; 3,79) <sup>3</sup>	1,83 (1,10; 3,72) <sup>4</sup>	0,92 (0,43; 1,14) <sup>3, 4</sup>	1,16 (0,73; 3,72)	1,26 (1,09; 2,05)
IL-6	5,3 (1,02; 20,6) <sup>1, 3</sup>	1,3 (0,46; 5,39) <sup>4</sup>	0,46 (0,25; 0,46) <sup>3, 4, 5</sup>	0,74 (0,46; 10,45)	0,48 (0,46; 1,49) <sup>1, 5</sup>
<p>Примечание</p> <p>1 группа 1 – «бронхиальная астма»</p> <p>2 группа 2 – «ожирение»</p> <p>3 группа 3 – «избыток ВЖТ»</p> <p>4 группа 4 – «бронхиальная астма и ожирение»</p> <p>5 группа 5 – «контрольная группа»</p> <p>6 данные представлены в виде Ме (Q1–Q3), различия значимы при <math>p &lt; 0,05</math> (U-критерий Манна-Уитни) между группами: <sup>1</sup> «бронхиальная астма» и «контрольная группа»; <sup>2</sup> «бронхиальная астма» и «ожирение»; <sup>3</sup> «бронхиальная астма» и «избыток ВЖТ»; <sup>4</sup> «ожирение» и «избыток ВЖТ»</p>					

Что касается провоспалительного IL-6, исследование продемонстрировало наиболее высокие показатели данного интерлейкина в группах «бронхиальная астма» ( $p = 0,001$ ) и «ожирение» ( $p = 0,028$ ) по сравнению с клинической группой «избыток ВЖТ». Показатели IL-6 в группе «бронхиальная астма и ожирение» были выше контроля, однако статистически значимых различий с группами не установлено, таблица 3.

Результаты дополнительного регрессионного анализа показали наличие положительной взаимосвязи между вариабельностью уровня IL-6 и показателями IL-4 ( $b = 1,148$ ;  $p = 3,5317E-07$ ), IL10 ( $b = 0,707$ ;  $p = 0,008$ ) в клинической группе «бронхиальная астма», таблица 4.

Таблица 4 – Взаимосвязь между уровнями IL-6 и показателями IL-4, IL-10 в клинической группе «бронхиальная астма»

Параметры	$\beta$	SE	p.value	p.adjusted
IL-4	1,148	0,107	3,5317E-07	7,0634E-07
IL-10	0,707	0,217	0,008	0,008
Примечание – Различия значимы при $p$ с поправкой FDR $< 0,05$ между группами				

Согласно проведенному исследованию, у пациентов группы «бронхиальная астма» уровень IL-10 был статистически более высоким, чем в группе «избыток ВЖТ» ( $p = 0,006$ ),

таблица 3. Пациенты группы «ожирение» также демонстрировали достоверно более высокие показатели данного интерлейкина, чем дети из группы «избыток ВЖТ» ( $p = 0,008$ ).

Исследование уровня провоспалительного IL-8 продемонстрировало более высокое его содержание в группах «бронхиальная астма» ( $p = 0,003$ ) и «ожирение» ( $p = 0,003$ ), чем у пациентов клинической группы «избыток ВЖТ», таблица 5.

Таблица 5 – Вариабельность уровня IL-8 в клинических группах

IL (пг/мл)	Клинические группы				
	Группа 1 (n = 15)	Группа 2 (n = 17)	Группа 3 (n = 7)	Группа 4 (n = 11)	Группа 5 (n = 12)
IL-8	9,6 (6,43; 29,3) <sup>3</sup>	8,9 (5,48; 14,25) <sup>4</sup>	4,36 (2,23; 4,76) <sup>3,4,5</sup>	5,86 (3,63; 28,2)	8,9 (7,5; 11,01) <sup>5</sup>
<p>Примечание</p> <p>1 группа 1 – «бронхиальная астма»</p> <p>2 группа 2 – «ожирение»</p> <p>3 группа 3 – «избыток ВЖТ»</p> <p>4 группа 4 – «бронхиальная астма и ожирение»</p> <p>5 группа 5 – «контрольная группа»</p> <p>6 данные представлены в виде Me (Q1–Q3); различия значимы при <math>p &lt; 0,05</math> (U-критерий Манна-Уитни) между группами: <sup>1</sup> – «бронхиальная астма» и «контрольная группа»; <sup>3</sup> – «бронхиальная астма» и «избыток ВЖТ»; <sup>4</sup> – «ожирение» и «избыток ВЖТ»; <sup>5</sup> – «избыток ВЖТ» и «контрольной»</p>					

Согласно результатам настоящего исследования, уровни IL-17A имели тенденцию к более высоким значениям во всех клинически группах, кроме контрольной, таблица 6.

Таблица 6 – Вариабельность уровня IL-17A в клинических группах

IL (пг/мл)	Клинические группы				
	Группа 1 (n = 15)	Группа 2 (n = 17)	Группа 3 (n = 7)	Группа 4 (n = 11)	Группа 5 (n = 12)
IL-17A	0,20 (0,16; 0,47)	0,23 (0,07; 0,34)	0,26 (0,18; 0,34)	0,19 (0,08; 0,34)	0,09 (0,02; 0,34)
<p>Примечание</p> <p>1 группа 1 – «бронхиальная астма»</p> <p>2 группа 2 – «ожирение»</p> <p>3 группа 3 – «избыток ВЖТ»</p> <p>4 группа 4 – «бронхиальная астма и ожирение»</p> <p>5 группа 5 – «контрольная группа»</p> <p>6 данные представлены в виде Me (Q1–Q3); достоверного уровня значимости (U-критерий Манна-Уитни) различия не достигнуто, при <math>p &lt; 0,05</math></p>					

Результаты дополнительного регрессионного анализа не установили значимой взаимосвязи между вариабельностью уровня провоспалительного IL-17A и показателями IL-4, IL-10 у пациентов групп «бронхиальная астма» и «бронхиальная астма и ожирение», таблица 7.

Таблица 7 – Взаимосвязь между уровнем IL-17A и показателями IL-4, IL-10 у пациентов, страдавших БА

IL	$\beta$	SE	p.value	p.adjusted
Группа «бронхиальная астма»				
IL-4	0,086	0,386	0,829	0,829
IL-10	0,556	0,278	0,071	0,142
Группа «бронхиальная астма и ожирение»				
IL-4	-0,242	0,311	0,466	0,932
IL-10	-0,01	0,271	0,973	0,973
Примечание – Различия достоверны при $p$ с поправкой FDR < 0,05 между группами				

На следующем этапе проведена оценка показателя совокупного цитокинового профиля с позиции анализа факторов, влияющих на его дисперсию. С этой целью применен пермутационный дисперсионный анализ для матриц расстояний, включавший такие факторы как возраст, SDS ИМТ, пол, клиническая группа и площадь ВЖТ. По результатам непараметрического дисперсионного анализа переменная «клинические группы» объясняла 11 % дисперсии уровней цитокинов ( $R^2 = 0,110$ ;  $p = 0,028$ ), SDS ИМТ 4 % ( $R^2 = 0,045$ ;  $p = 0,018$ ), ВЖТ 4 % ( $R^2 = 0,045$ ;  $p = 0,019$ ). Такие факторы, как пол и возраст, не имели значимого вклада в вариабельность цитокинового профиля у детей, в соответствии с рисунком 3.

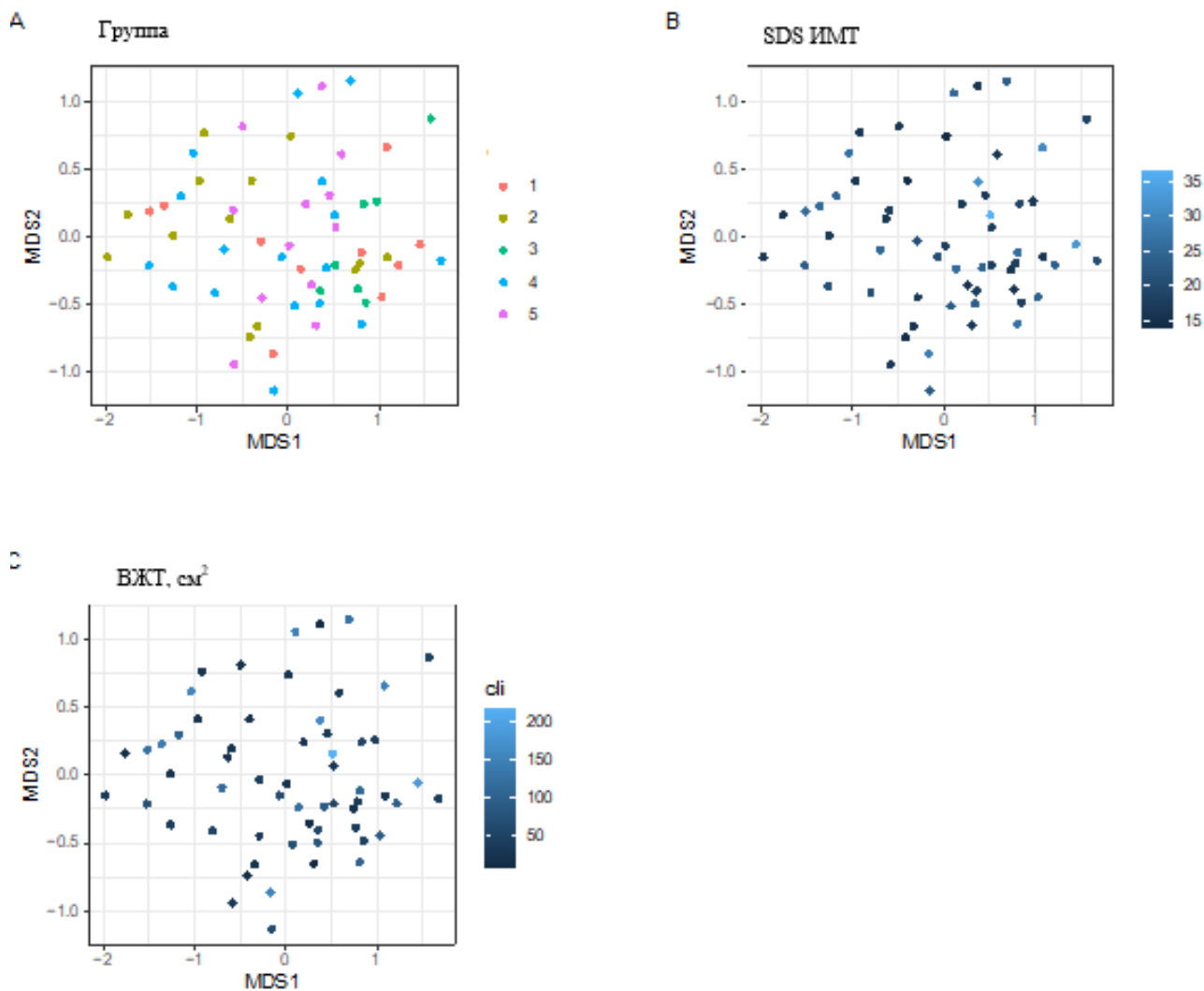


График А – точки окрашены в соответствии с клиническими группами, В – значения SDS ИМТ пациентов, график С – показатели площади ВЖТ.

Рисунок 3 – Немеетрическое многомерное шкалирование в пространстве двух первых главных координат

При проведении попарных сравнений клинических групп по совокупному уровню цитокинов установлены значимые различия между группами «бронхиальная астма» и «избыток ВЖТ» ( $R^2 = 0,247$ ;  $p = 0,002$ ), «избыток ВЖТ» и «ожирение» ( $R^2 = 0,140$ ;  $p = 0,007$ ), «избыток ВЖТ» и «контрольная группа» ( $R^2 = 0,177$ ;  $p = 0,001$ ). При этом отсутствовали статистические различия между группами «бронхиальная астма» и «ожирение», таблица 8.

Таблица 8 – Взаимосвязь цитокинового профиля и клинических групп

Группы сравнения	R <sup>2</sup>	p.value	p.adjusted
«Бронхиальная астма» vs «избыток ВЖТ»	0,247	0,002	0,010
«Бронхиальная астма» vs «ожирение»	0,049	0,169	0,241
«Бронхиальная астма» vs «контрольная группа»	0,100	0,031	0,078
«Избыток ВЖТ» vs «ожирение»	0,140	0,007	0,023
«Избыток ВЖТ» vs «контрольная группа»	0,177	0,001	0,005
«Ожирение» vs «контрольная группа»	0,029	0,545	0,681
Примечание – Различия значимы при p с поправкой FDR < 0,05 между группами			

Результаты дополнительно проведенного дисперсионного анализа подтвердили наличие статистически значимых различий между клиническими группами «бронхиальная астма» и «избыток ВЖТ» по показателям IL-6 (разность между средними = 1,881; p = 0,0002), IL-8 (разность между средними = 1,646; p = 0,001), а также в уровнях IL-10 (разность между средними = -1,979; p = 0,006) и IL-8 (разность между средними = -2,067; p = 0,002) между клиническими группами «ожирение» и «избыток ВЖТ».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность ожирения у детей младшего школьного возраста сохраняется на значимом уровне. Нерегулярное питание детей младшего школьного возраста, а также недостаточное употребление полезных продуктов являются важными факторами, влияющими на формирование здоровья в целом. Высокие показатели SDS ИМТ влияют на увеличение числа школьников с положительными ответами в отношении астмоподобных симптомов.

Преобладающее большинство детей, страдавших БА в сочетании с ожирением и без него, имели аллергический фенотип заболевания. При этом, результаты анализа совокупного цитокинового профиля в клинических группах свидетельствовали о схожих изменениях в уровне IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A в сторону их повышения у детей, страдавших БА и ожирением без БА. Сходные модели цитокинового воспаления при данных заболеваниях могут составлять основу влияния ожирения на развитие БА у детей через избыточную продукцию указанных интерлейкинов.

Данные изменения не подтверждены в группе пациентов с избытком ВЖТ и нормальной массой тела. Более того, по результатам дополнительно проведенного статистического анализа, не найдена взаимосвязь между площадью ВЖТ и показателями исследуемых цитокинов. Таким образом, для детей данной возрастной группы показатели изучаемых цитокинов при изолированном избытке ВЖТ не могут быть использованы при

формировании групп риска по развитию БА. Однако результаты настоящего исследования позволили подтвердить самостоятельную роль ВЖТ в реализации системного воспаления при БА у детей в контексте IL-17A, уровень которого был сопоставим с таковым в группах «бронхиальная астма и ожирение», «бронхиальная астма», «избыток ВЖТ», «ожирение».

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность ожирения среди детей младшего школьного возраста составляла 18,4 %, что превышает мировые показатели – 12 %. В структуре ожирения преобладала 1 степень, диагностированная у 52,7 % обследованных.

2. Нарушения режима и характера питания школьников наблюдались в разных возрастных группах. Дети младшего школьного возраста достоверно чаще употребляли полезные продукты питания ( $p < 0,05$ ) и реже высококалорийные продукты ( $p < 0,05$ ), чем школьники 12–17 лет. При этом дети 7–11 лет, страдающие ожирением, не соблюдали кратность приема пищи, в отличие от их здоровых сверстников ( $p = 0,002$ ).

3. Достоверно большее число детей младшего школьного возраста, страдающих ожирением, позитивно отвечали на вопросы в отношении астмоподобных симптомов: одышка при физической нагрузке ( $p = 0,001$ ) и ночной кашель, не связанный с ОРЗ ( $p = 0,001$ ), в отличие от школьников с нормальной МТ. При этом число детей младшего школьного возраста с избытком ВЖТ, имевших положительные ответы в отношении астмоподобных симптомов, не отличалось от здоровых школьников 7–11 лет.

4. Аллергический фенотип преобладал у детей, страдающих БА на фоне ожирения (72,7 %). Данные пациенты имели более высокие показатели ПСВ ( $p = 0,020$ ) и реже предъявляли жалобы на ночной кашель, не связанный с ОРЗ ( $p = 0,040$ ), по сравнению с детьми, имеющими диагноз БА.

5. Установлен совокупный цитокиновый профиль, характеризующийся схожими изменениями в уровнях IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A в сторону их повышения у детей, страдающих БА и ожирением без БА.

6. У детей, страдающих ожирением, регистрировались достоверно более высокие уровни IL-6, IL-8, IL-10, в отличие от пациентов с избытком ВЖТ, однако уровень IL-17A был сопоставим в обеих группах.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные результаты исследования о сходных моделях цитокинового воспаления у детей, страдающих БА и ожирением без БА могут быть использованы практикующими врачами-педиатрами и врачами общей врачебной практики для выделения группы риска среди детей с диагнозом «ожирение» по развитию БА и проведения эффективных профилактических мероприятий для данной категории пациентов.

2. В связи с нерегулярным и нерациональным питанием большинства школьников необходимо планировать дальнейшие исследования по изучению эффективности и

совершенствованию существующих программ питания школьников в общеобразовательных учреждениях.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БА – бронхиальная астма.

ВЖТ – висцеральная жировая ткань, см<sup>2</sup>.

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

ИМТ – индекс массы тела, кг/м<sup>2</sup>.

МТ – масса тела.

ОРЗ – острые респираторные заболевания.

ПСВ – пиковая скорость выдоха.

COSI – Childhood Obesity Surveillance Initiative (Европейская инициатива ВОЗ по эпидемиологическому надзору за детским ожирением).

GAN – Global Asthma Network (Глобальная сеть по борьбе с астмой).

IgE – иммуноглобулин E.

IL – интерлейкин.

ISAAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Международное исследование астмы и аллергии в детском возрасте).

p.adjusted – уровень значимости с поправкой FDR.

p.value – уровень значимости.

R<sup>2</sup> – коэффициент детерминации.

SDS – Standard Deviation Score.

SE – стандартная ошибка коэффициента наклона прямой.

TNF- $\alpha$  – фактор некроза тканей альфа.

$\beta$  – коэффициент регрессии (коэффициент наклона прямой).

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Характеристики пищевых привычек и композиционного состава тела у детей младшего школьного возраста / Д.В. Подчиненова, **А.А. Тарабрина**, Л.М. Огородова [и др.]. – DOI 10.33029/0042-8833-2023-92-3-45-53 // Вопросы питания. – 2023. – Т. 92, N 3. – С. 45–53. ИФ РИНЦ 2,052.

2. Цитокиновый профиль при ожирении и бронхиальной астме у детей / **А.А. Тарабрина**, Л.М. Огородова, Ю.Г. Самойлова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2023. – Т. 22, N 2. – С. 97–103. ИФ РИНЦ 0,700.

3. Вариабельность уровня IL-17A при ожирении и бронхиальной астме у детей / **А.А. Тарабрина**, Ю.Г. Самойлова, О.А. Олейник [и др.] // Актуальные проблемы педиатрии: сборник тезисов XXIV конгресса педиатров России с международным участием / Союз педиатров России. – Москва, 2023. – С. 198.

4. Висцеральное ожирение – новая область научного поиска механизмов запуска аллергического воспаления у детей / **А.А. Тарабрина**, Ю.Г. Самойлова, О.А. Олейник [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, прил. 6. – С. 32. ИФ РИНЦ 1,518.
5. Вариабельность уровня IL-8 при ожирении и бронхиальной астме у детей младшего школьного возраста / **А.А. Тарабрина**, Ю.Г. Самойлова, О.А. Олейник [и др.] // Молодые лидеры в медицинской науке: сборник материалов Всероссийской конференции с международным участием / Сибирский государственный медицинский университет. – Томск, 2023. – С. 86–88. – ISBN 978-598591-179-4.
6. Распространенность висцерального ожирения у детей младшего школьного возраста / **А.А. Тарабрина**, Ю.Г. Самойлова, О.А. Олейник [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3, N 1. – С. 302. ИФ РИНЦ 0,476.
7. Висцеральное ожирение: терминология, измерение и связь с воспалением / **А.А. Тарабрина**, Л.М. Огородова, О.С. Федорова. – DOI 10.15690/vsp.v21i4.2433 // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Т. 21, N 4. – С. 293–297. ИФ РИНЦ 1,252.
8. Композиционный состав тела у детей младшего школьного возраста / Ю.Г. Самойлова, Л.М. Огородова, О.С. Федорова, О.А. Олейник, М.В. Матвеева, Д.В. Подчиненова, М.А. Коваренко, Н.М. Дираева, **А.А. Тарабрина** [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2021. – Т. 2, N 1. – С. 52–53. ИФ РИНЦ 0,476.
9. Characteristics of body composition in elementary school children / D.V. Podchinenova, L.M. Ogorodova, I.G. Samoiloa, O.S. Fedorova, O.A. Oleinik, M.V Matveeva, N.M. Diraeva, **A.A. Tarabrina** [et al.] // 8th International conference on Nutrition & Growth – Lisbon, 2021. – Abstr.423
10. Early diagnosis of visceral obesity in elementary school children / I.G. Samoiloa, L.M. Ogorodova, O.S. Fedorova, D.V. Podchinenova, O.A. Oleinik, M.V Matveeva, N.M. Diraeva, **A.A. Tarabrina** [et al.] // Obes. Facts. – 2021. – Vol. 14, Suppl. 1. – P. 168.

Подписано в печать «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Усл. авт. листов 1.

Отпечатано в издательстве СибГМУ  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2  
Заказ № 1. Тираж 100 экземпляров