

Н.Д. Азизова, Ф.М. Шамсиев

**БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА
И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ
СИНДРОМ У ДЕТЕЙ**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ЦЕНТР ПЕДИАТРИИ**

**БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ
СИНДРОМ У ДЕТЕЙ**

Монография



ТАШКЕНТ – 2022

УДК:616-248-008.9-053.2-07-08

Азизова Нигора Давлятовна – ведущий научный сотрудник отдела пульмонологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, доктор медицинских наук (DSc).

Фуркат Мухитдинович Шамсиев – руководитель отдела пульмонологии Республиканского специализированного научно - практического медицинского центра педиатрии, доктор медицинских наук, профессор.

Рецензенты:

Халматова Б.Т. - заведующая кафедры детских болезней №1, Ташкентской медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор.

Абдужаббарова З.М. - доцент кафедры Педиатрии ЦРПКМР, доктор медицинских наук.

Пазилова С.А. - организационный методический отдел РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз, доктор медицинских наук.

Монография рассмотрено и утверждена на заседании проблемной комиссии РСНПМЦ Педиатрии, протокол № 13 от «08» августа 2022 г.

Монография рассмотрено и утверждено на заседании Ученого Совета РСНПМЦ Педиатрии, протокол № 5 от «23» августа 2022 г.

Ученый секретарь Ученого Совета
РСНПМЦ Педиатрии

Арипова Д.С.

Монография посвящена одной из проблем современной педиатрии – у детей бронхиальной астмой с метаболическим синдромом. В монографии на основании собственных исследований и литературных данных представлены частота встречаемости, факторы риска развития заболевания, особенности состояния иммунной системы больных бронхиальной астмой с метаболическим синдромом. Монография предназначена для студентов медицинских ВУЗов и врачей общей практики.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Глава 1. Эпидемиологические данные о бронхиальной астме и метаболического синдрома в педиатрии	5
Глава 2. Факторы риска развития метаболического синдрома у детей больных бронхиальной астмой	17
Глава 3. Клинические и функциональные особенности проявления метаболического синдрома у детей школьного возраста, больных бронхиальной астмой	37
Глава 4. Клинико-биохимические и иммунологические взаимосвязи в рамках метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой	61
Глава 5. Прогнозирование риска развития метаболического синдрома и его реабилитация у детей с бронхиальной астмой	78
Глава 6. Принципы лечения метаболического синдрома при бронхиальной астме у детей	91
Выводы	118
Список условных сокращений	124
Список литературы	126

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития медицины весьма серьезной проблемой представляется нозологическая синтропия заболеваний. Изучение проявлений сочетанной патологии разных систем организма может способствовать раскрытию причин болезней, содействуя разработке патогенетически обоснованной терапии. Это особенно актуально по отношению к широко встречающимся и социально значимым заболеваниям и состояниям, к которым, в частности, относятся бронхиальная астма (БА) и метаболический синдром (МС). В настоящее время бронхиальная астма является одной из важных проблем здравоохранения, решение которой вынуждает государство идти на большие экономические затраты, обусловленные в первую очередь длительным и дорогостоящим медикаментозным лечением, а также оказанием экстренной и стационарной помощи, мероприятиями по реабилитации инвалидов.

В литературе неоднократно обсуждался вопрос взаимосвязи патогенеза бронхиальной астмы и метаболического синдрома. Общими ключевыми звеньями в развитии этих патологий являются энергозависимость протекающих процессов, повышенный расход пластического материала с вовлечением в реакции иммунной системы, активация цитокиновых механизмов, напряженная работа эндокринной системы с активным выбросом в кровь гормонов и нейромедиаторов. Имеются данные, согласно которым декомпенсация одного из заболеваний при наличии в организме обоих патологических процессов ведет к усугублению и утяжелению другого. В этой связи особенно важным представляется разработка верного плана лечения, учитывающего все нюансы коморбидного течения болезней.

Данная монография была разработана с целью выявления факторов риска развития метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой и клинико-лабораторных особенностей для разработки комплексного подхода к их диагностике и лечению.

В монографии предложены дифференцированные методы лечения метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой, приводят к стабилизации клинического состояния, нормализации биохимических и иммунологических показателей, значительному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и улучшению исходов заболевания.

ГЛАВА 1.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПЕДИАТРИИ

В последнее время метаболический синдром рассматривается как мультидисциплинарная программа и является предметом пристального изучения эндокринологов, кардиологов, педиатров и врачей общей практики.

Точные данные о распространенности метаболического синдрома в детской популяции неизвестны, что связано с отсутствием унифицированных критериев его выявления у детей [120].

Вместе с тем, по данным эпидемиологических исследований, частота метаболического синдрома среди подростков в американской популяции колеблется от 4 до 7,6% случаев. Представленность метаболического синдрома резко возрастает среди детей и подростков с ожирением, достигая 30-50% [10, 34, 110].

В Российской Федерации имеют ожирение 5,5% детей, проживающих в сельской местности и 8,5% в городской; 30-50% детей с ожирением сохраняют это заболевание и во взрослом периоде жизни. Имеются данные о связи избытка массы тела, сформировавшегося у детей с последующим развитием у них во взрослом периоде жизни МС [87, 322]. Поэтому не вызывает сомнения, что «истоки» МС находятся в детском возрасте [330, 121].

Учитывая, что становление сердечно-сосудистых заболеваний имеет место уже в детском возрасте, метаболический синдром начинает признаваться как важная педиатрическая проблема. Раннее выявление этого состояния, устранение неблагоприятных клинических и метаболических отклонений может способствовать более успешной профилактики сердечно-сосудистой патологии начиная именно с детского возраста [22, 23, 127, 159].

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, механизмов

регуляции артериального давления и функции эндотелия, формирующихся на фоне нейроэндокринной дисфункции, в условиях пониженной чувствительности тканей к инсулину – инсулинорезистентности (ИР). Считается, что все компоненты МС генетически обусловлены, а объединяющей основой данных проявлений является первичная ИР и сопутствующая ей системная гиперинсулинемия (ГИ) [14, 21, 95, 130, 165].

Отдельные факторы риска МС присутствуют с самого раннего периода жизни, поэтому дети и подростки представляются оптимальным контингентом для изучения ранних особенностей формирования заболеваний, входящих в реестр МС. МС у детей и подростков активно изучают многие исследователи на протяжении последнего десятилетия [73, 330].

Изначально метаболический синдром, включающий в себя абдоминальное ожирение, дислипидемию, нарушение толерантности к глюкозе и артериальную гипертензию, описывался как исключительно «взрослый» феномен.

В результате в течение длительного времени отсутствовало единое представление о метаболическом синдроме у детей и подростков, не были разработаны четкие диагностические критерии этого состояния. Однако сегодня проявления метаболического синдрома широко распространены в детской и подростковой популяции и имеют четкую тенденцию к увеличению. Например, избыточную массу тела имеет 16% детского населения США [323]. Это обусловило необходимость внедрения понятия «метаболический синдром» в педиатрическую практику, разработки международных критериев диагностики [330]. Важность проблемы МС в педиатрии актуальна в связи с тем, что это состояние очень часто переходит из детского и подросткового возраста во взрослую жизнь [218, 237].

Выделение МС в детской возрастной группе имеет большое клиническое значение еще и потому, что этот синдром является обратимым, и при соответствующем лечении возможно исчезновение или уменьшение основных его проявлений.

Пусковым патогенетическим механизмом ИР является снижение реакции инсулиночувствительных тканей на экзогенный или эндогенный инсулин, что приводит к уменьшению поступления глюкозы к ткани [90, 96, 171, 194].

С ростом распространённости ожирения (О) у детей увеличивается частота нарушений углеводного и жирового обмена, что обуславливает актуальность изучения абдоминального типа ожирения (АтО) в популяции детей и подростков, когда формируются основные факторы риска (ФР), а проведение профилактики гораздо эффективнее в отношении предупреждения развития метаболического синдрома (МС), чем активное вмешательство среди взрослого населения с данной патологией [154].

Компенсаторно увеличивается синтез и секреция инсулина клетками поджелудочной железы. Возникает гиперинсулинемия (ГИ), являющаяся ключевым звеном в развитии метаболического синдрома, вызывая каскад неблагоприятных метаболических и гемодинамических изменений [76, 221, 222, 229, 232].

Основным гемодинамическим последствием ГИ является артериальная гипертензия. Патогенез ее развития сложен, многогранен и связан с повышением активности симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостеро-новой систем, возникновением вазоконстрикции, увеличением объема циркулирующей крови, развитием эндотелиальной дисфункции. Стабилизация артериальной гипертензии в свою очередь усиливает ГИ, замыкая, таким образом, пороговой круг [77, 126, 145, 147, 259, 266, 276, 321].

Хроническое часто бессимптомное течение является общей чертой, всех составляющих метаболического синдрома. И гипергликемия, и повышение АД, и тем более, дислипидемия могут практически не беспокоить больного в течение длительного время, в то время как без контроля и адекватного лечения последствия этих нарушений поистине разрушительны. Несмотря на то, что каждое из проявлений метаболического синдрома давно известно,

целостного восприятия и отношения к ним до сих пор нет. Не всегда наблюдается одновременная клиническая манифестация всех компонентов метаболического синдрома, отсюда и трудности в диагностике и проведении профилактических мероприятий [118, 146, 156, 212].

Продолжаются дискуссии по вопросу о приоритете инсулинорезистентности, гиперинсулинемии или ожирения в возникновении метаболического синдрома [58, 112, 173, 248]. Имеются данные о специфике функционирования жировой ткани, локализованной абдоминально. Жировая ткань в висцеральной области имеет наибольшую плотность рецепторов глюкокортикоидов, андрогенов, β -адренорецепторов в сочетании с меньшей плотностью инсулиновых рецепторов [119]. Под воздействием высокой концентрации свободных жирных кислот, поступающих в печень, возникают гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, приводящие к увеличению образования триглицеридов и снижению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности [5, 19, 47, 100, 269].

Помимо свободных жирных кислот адипоциты жировой ткани продуцируют ряд гормонально-активных веществ: лептин, инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазмогена, ангиотензиноген, ангиотензин II, интерлейкины, простагландины, эстрогены [170, 206].

В настоящее время выдвинута гипотеза, что важную роль в развитии метаболического синдрома играет лептин. Это вещество является гормоном, продуцируемым только адипоциты висцеральной жировой ткани. В норме лептин регулирует чувство насыщения на уровне дугообразного ядра гипоталамуса.

При метаболическом синдроме, несмотря на повышенное содержание лептина в крови, утрачивается чувствительность гипоталамических центров к нему и развивается относительная ИР. Лептин аналогично инсулину влияет на симпатическую нервную, и гипоталамо-надпочечниковую и гипоталамо-

гипофизарно-надпочечниковую систему, способствуя развитию артериальной гипертензии [64, 113, 181, 292].

Сегодня в педиатрическом научном сообществе продолжается активная дискуссия по проблеме метаболического синдрома у детей, по-прежнему актуальны вопросы его терминологии, классификации, донозологической и дифференциальной диагностики, определения факторов риска, первичной вторичной профилактики и лечения [295].

Таким образом, учитывая вышеперечисленные данные мы решили изучить диагностические критерии метаболического синдрома для детей и подростков.

На сегодняшний день бронхиальная астма (БА) остается одной из глобальных проблем общественного здравоохранения. На лечение этого заболевания расходуется до 10% ресурсов системы здравоохранения.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время БА страдают около 334 млн человек [1].

По приблизительным оценкам, распространенность заболевания в разных странах составляет от 3 до 15%. Причем в экономически развитых государствах за последние три десятилетия число больных БА возросло более чем в три раза [2], несмотря на то, что диагностика и лечение этого заболевания разработаны и с 1993 г. ежегодно пересматриваются международным советом экспертов в Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (Global Initiative for asthma, GINA).

Контроль симптомов болезни даже при доступности необходимых лекарственных средств, по оценкам специалистов, не достигается более чем у половины пациентов [3]. По результатам крупного исследования REALISE (The REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience), в целом только 20% пациентов достигают полного контроля заболевания.

Один из факторов, влияющих на течение БА, – ее гетерогенность. Разнообразие вариантов заболевания подробно описано в отечественной литературе (Г.Б. Федосеев) и учтено в последних вариантах международных

руководств (GINA 2014, 2015). Недостаточно изученным вариантом или фенотипом остается сочетание астмы и ожирения.

Последние десятилетия одновременно с увеличением заболеваемости БА наблюдается и прогрессирующий рост числа лиц с избыточной массой тела разной степени выраженности [4].

По данным ВОЗ, с 1980 г. в мире число лиц, страдающих ожирением, увеличилось более чем в два раза. Согласно данным за 2017 г., более 39%, или 1,9 млрд, взрослого населения в возрасте 18 лет и старше (13% населения планеты) имеют избыточную массу тела. Из них свыше 600 млн страдают ожирением. Удручает тот факт, что часто это состояние родом из детства. Так, в 2013 г. 42 млн детей в возрасте до пяти лет имели избыточную массу тела или ожирение. В 1956 г. С.S. Burwell и соавт. описали пиквикский синдром – чрезвычайное ожирение, ассоциированное с альвеолярной гиповентиляцией, позаимствовав слово «пиквикский» из известного романа Чарльза Диккенса, который с присущим ему талантом описал поведение тучного человека [5]. Как правило, пиквикский синдром возникает у мужчин в возрасте от 40 до 60 лет. Это состояние, при котором люди с крайней степенью ожирения испытывают альвеолярную гиповентиляцию (не способны дышать достаточно глубоко и быстро). Как следствие – низкий уровень кислорода и высокий уровень углекислого газа в крови.

В настоящее время такое состояние относят к подтипу обструктивного апноэ сна. Другие хронические заболевания бронхолегочной системы (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких) при наличии у пациента с БА ожирения приобретают специфические черты, что и определяет необходимость индивидуального подхода к лечению.

Под избыточной массой тела и ожирением понимают аномальные и излишние жировые отложения, способные нанести ущерб здоровью. Для оценки степени ожирения применяют индекс массы тела (ИМТ) – отношение веса тела (в килограммах) и роста в квадрате (в метрах) ($\text{кг}/\text{м}^2$). По

определению ВОЗ, об избыточной массе тела можно говорить при ИМТ ≥ 25 , об ожирении – при ИМТ ≥ 30 .

Причин ожирения несколько, но основная – энергетическая несбалансированность между поступающими в организм калориями и расходуемыми. К развитию ожирения приводят: увеличенное потребление высококалорийных продуктов питания с высоким содержанием жира, соли и сахаров, но с пониженным содержанием витаминов, минеральных веществ и других питательных микроэлементов; малоподвижный образ жизни, обусловленный сидячим характером трудовой деятельности, изменениями в способах передвижения и растущей урбанизацией; эндокринные нарушения, особенно у подростков или у лиц, принимающих глюкокортикостероиды (ГКС) [6].

Жировая ткань при ожирении распределяется по-разному. Андроидный тип ожирения характеризуется преимущественным отложением жировой ткани в верхней части туловища, в области живота. Развитие метаболического синдрома сопровождается главным образом висцеральным ожирением, то есть жировые отложения накапливаются в сальнике, брыжейке, ретроперитонеальной области. При гиноидном ожирении отмечается равномерное распределение жира с преобладанием в области ягодиц и бедер [6]. В свою очередь ожирение является независимым фактором риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, геморрагического инсульта, желчнокаменной болезни и стеатоза печени, венозного тромбоза, кардиомиопатии, сахарного диабета 2-го типа, остеоартроза. Ожирение влияет на течение других хронических заболеваний, которыми пациент страдал до развития ожирения. С увеличением ИМТ риск неинфекционных заболеваний возрастает [7]. Проведенный сравнительный анализ долгосрочных тенденций популяционных изменений ИМТ в мире и данные национальных медицинских осмотров [8, 9] позволили не только выявить явное увеличение числа тучных людей и констатировать эпидемию ожирения, но и сформировать на этой основе рейтинг стран с максимальным

уровнем распространения ожирения. В этот перечень [10] вошли (с 1 по 20 в порядке убывания в процентах от общего количества взрослого населения) Мексика – 32,8%, США – 31,8%, Сирия – 31,6%, Венесуэла, Ливия – 30,8%, Тринидад и Тобаго – 30,0%, Вануату – 29,8%, Ирак, Аргентина – 29,4%, Турция – 29,3%, Чили – 29,1%, Чехия – 28,7%, Ливан – 28,2%, Новая Зеландия, Словения – 27,0%, Сальвадор – 26,9%, Мальта – 26,6%, Панама, Антигуа – 25,8%, Израиль – 25,5%, Австралия, Сент-Винсент – 25,1%, Доминика – 25,0%, Великобритания, Россия – 24,9%, Венгрия – 24,8%.

Избыточная масса тела может негативно влиять на уровень активности воспаления дыхательных путей при БА, в то время как здоровый образ жизни положительно сказывается на течении болезни [11]. В силу высокой распространенности и медико-социальной значимости сочетание БА и ожирения относят к глобальным проблемам здравоохранения. При анализе приведенных клинико-эпидемиологических параллелей возникает стандартное предположение, что между двумя часто встречающимися процессами имеется простая связь, и совпадение тенденций к распространенности того и другого заболевания является следствием определенных демографических или социальных особенностей, характерных для стран, где наблюдается такое явление. Однако не доказано, что оно обязательно связано общими патогенетическими механизмами. Было проведено множество исследований и получены противоречивые выводы. Специалистам не удалось установить, является ли это сочетание простым совпадением или оба состояния связаны друг с другом.

Простая статистическая корреляция не раскрывает причинно-следственной связи между БА и ожирением и заставляет искать ответы на вопросы об истинных связях. БА способствует ожирению, поскольку пациенты, страдающие БА, ведут менее подвижный образ жизни? Ожирение способствует развитию легочной патологии вследствие снижения работы бронхолегочной системы и вспомогательной мускулатуры? Ответов на эти вопросы пока нет. С одной стороны, прогрессивное увеличение числа

пациентов с ожирением и астмой позволяет предположить между этими состояниями глубинную этиологическую взаимосвязь.

С другой – оба заболевания могут быть следствием определенных демографических или социальных особенностей, характерных для стран, в которых имеет место такое явление, и не иметь общих патогенетических механизмов. В основу нашего исследования положены данные ретроспективного и проспективного анализа детей с БА. Так за период 2009-2013 года в отделениях пульмонологии и аллергологии РСНПМЦ Педиатрии прошли лечение 9685 детей.

Диагноз бронхиальной астмы устанавливался соответственно классификации, основанной на степени тяжести заболевания, принятой в России в 1997 г., разработанной Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», дополненная в 2006 г, GINA. При оценке степени тяжести и контроля БА использовались критерии GINA пересмотра 2006 года. Распределение детей с БА в зависимости от возраста и пола представлено в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика больных БА по полу и возрасту

Возраст	Мальчики		Девочки		Всего (n=1311)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3-6 лет	84	7	46	4	130	10
7-10 лет	376	29	159	12	535	42
11-14 лет	357	27	269	21	626	48
Итого	789	63	522	37	1311	100,0

Как видно из таблицы большинство детей, находились в возрасте 11-14 лет, что составило 48%. Установлено 2-х кратное преобладание мальчиков (63%) над девочками (37%).

В ходе анализа 1311 историй болезни детей с БА, на основании антропометрических данных нами были выявлены 393 ребенка с

повышенными показателями ИМТ в зависимости от возраста по стандартам ВОЗ в пределах +1СО -+3СО. (табл. 2).

Таблица 2

Антропометрические показатели детей с БА (n=1311)

Пороги	Дети с БА	
	Абс.	%
Медиана	918	70,0
+1СО - +2СО	216	16,5
+2СО - +3СО	177	13,5
Всего	1311	100%

На дальнейшем этапе нами было проведено проспективное исследование 393 детей с повышенными показателями ИМТ с целью установления наличия МС.

Критериями исключения было наличие врожденной эндокринной патологии, вторичной АГ, длительной гормональной терапии (более 1 месяца), сахарного диабета первого типа, а также возраст детей до 7 лет.

На основании критерий исключения нами были отобраны 300 детей с БА и повышенными показателями ИМТ.

Работа проводилась в 3 этапа. На первом этапе был проведен проспективный анализ 300 детей с БА и повышенным ИМТ, для выявления частоты встречаемости МС у этих больных (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика больных БА по полу и возрасту

Возраст	Мальчики (n=184)		Девочки (n=116)		Всего (n=300)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
7-10 лет	118	64,1	52	44,8	170	56,7
11-14 лет	66	35,9	64	55,2	130	43,3
Итого	184	61,3	116	38,7*	300	100,0

Примечание: * - различия относительно данных мальчиков значимы (*- P<0,05)

Критерии диагностики МС: Основной признак – абдоминальное ожирение.

Дополнительные критерии:

- повышение АД (по ВОЗ оптимальные показатели для всех возрастов - 130/110/70-80 мм рт. ст. (2007 год));
- повышение уровня ТГ;
- снижение концентрации ХС ЛПВП;
- повышение содержания ХС ЛПНП;
- гипергликемия натощак – глюкоза в плазме крови натощак;
- пациенты, которые продолжительно, не соблюдают режима приема назначенных препаратов.

Ниже приведены критерии диагностики МС, рекомендованные ВОЗ (табл. 4).

Таблица 4

Критерии диагностики МС, рекомендованные ВОЗ

Показатели	Уровень
Артериальная гипертензия	>130/80 мм рт. ст. по стандартам ВОЗ (1999)
Общее ожирение	ИМТ в зависимости от возраста по стандартам ВОЗ (2007)
Абдоминальное ожирение	Окружность талии/окружность бедер Мальчики >0,9 Девочки >0,8
Дислипидемия	Триглицериды: >1,7 ммоль/л ХС ЛПВП: >0,9 ммоль/л для мальчиков >1,0 ммоль/л для девочек
Нарушение углеводного обмена	Сахарный диабет 2 типа
Микроальбуминурия	>20 мкг/мин

На втором этапе было проведено подробное обследование детей. Для постановки диагноза учитывались анамнестические данные (по стандартам ВОЗ), результаты клинических, лабораторных и функциональных методов

исследования. Детям проводились исследования, включающие общие анализы крови, мочи, кала, лабораторные исследования проводили дважды в период обострения заболевания и в стадии выздоровления.

По показаниям больные дети консультировались, аллергологом, эндокринологом, кардиологом (для оценки состояния больных БА с МС).

Обсуждая влияние ассоциации ожирения и астмы, K.G. Tantisiran и S.T. Weiss предложили гипотезу фиксации обструкции. Эта гипотеза сводится к следующему: ожирение приводит к уменьшению функциональной остаточной емкости легких и дыхательного объема в результате динамического уменьшения растяжения гладких мышц. Фиксация гладких мышц способствует повышению реактивности дыхательных путей и уменьшению обратимости обструкции. Эти эффекты могут быть усилены за счет экспираторного коллапса мелких бронхов и альвеол, который приводит к формированию воздушных ловушек и ателектазов, что характерно для выраженного ожирения.

Из сказанного следует, что ожирение может глубоко нарушать механику дыхания при БА и других легочных заболеваниях. Снижение экскурсии диафрагмы и дыхательного объема в свою очередь уменьшает способность дыхательных путей к нормальной проходимости. Как следствие – сокращение гладкой мускулатуры и гиперреактивности бронхов, уменьшение калибра и сужение просвета дыхательных путей. Это усугубляется отсутствием бронхотективного эффекта от глубокого дыхания [12].

ГЛАВА 2.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В различных популяциях частота МС значительна, что связано с нездоровым образом жизни населения и высокой распространенностью таких факторов, как избыточная масса тела (ИМТ), гиподинамия, несбалансированное питание. Семейные традиции и недостаточная ориентация в обществе на здоровый образ жизни формируют у детей и подростков неблагоприятный метаболический статус, что способствует развитию МС именно в этот период. ИМТ в детском возрасте и подростковом возрасте способствует возникновению ожирения во взрослой жизни. ИМТ у детей ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР), дислипидемией, артериальной гипертонией, что делает проблему МС в детском и подростковом возрасте чрезвычайно актуальной [39, 50, 115].

До настоящего времени остается много спорных вопросов и по отношению причин частого развития симптоматической артериальной гипертензии (САГ) у больных БА с МС. По сообщениям различных источников, приблизительно у трети больных БА — 34,8% диагностируется сопутствующая гипертоническая болезнь (ГБ), в ряде случаев существенно меняющая клиническую картину, прогноз трудоспособности и жизни.

Снижение физической активности - второй по значимости после переедания фактор внешней среды, способствующий развитию ожирения и ИР.

При гиподинамии происходит замедление липолиза и утилизации триглицеридов в мышечной и жировой ткани и снижение транслокации транспортеров глюкозы в мышцах, что и приводит к развитию ИР [301].

Говоря об артериальной гипертензии, нельзя не упомянуть о факторах риска развития артериальной гипертензии. Чаще всего упоминаются, такие факторы риска развития артериальной гипертензии, наличие в семье

родственников с сердечно-сосудистыми заболеваниями, избыточный вес или ожирение, низкая физическая активность, курение пассивное или активное [162]. Причем эти факторы оцениваются и вместе, и по отдельности. Наличие в семье родственников с сердечно-сосудистыми заболеваниями является важным фактором для прогнозирования развития артериальной гипертензии у детей [319]. Причем частота встречаемости артериальной гипертензии в семье, где есть родственники с артериальной гипертензией, в 15 раз выше, чем в семьях с нормальным уровнем артериального давления [300]. В проведенном исследовании [219] было отмечено, что уровни случайных измерений артериального давления у детей с гипертензивными родителями и без таковых не отличались. При проведении же СМАД было отмечено, что показатели суточного мониторирования артериального давления значительно выше у детей с семейной гипертензией, хотя никаких клинических проявлений у детей не наблюдалось. Интересно, что в семьях, где есть артериальная гипертензия, у детей при проведении исследований изменяются не только уровни артериального давления, но также и показатели ригидности артерий — скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации, толщина стенки сосудов [319].

Опубликованные данные о том, что отягощенная наследственность по артериальной гипертензии у детей БА взаимосвязана с развитием таких компонентов МС, как избыточная масса тела и липидные нарушения. Однако, как именно связана ожирение и бронхиальная астма по-прежнему неизвестно. Одни учёные предполагают, что в этом играет роль системное слабо выраженное воспаление, которым сопровождается ожирение, другие считают, что всему виной инсулинорезистентность, которая усиливается с увеличением веса. Последняя, часто служит предвестником сахарного диабета.

Можно утверждать, что природа повышения периферического сопротивления и сердечного выброса при артериальной гипертензии остается не ясной, так же как и их вклад в стабилизацию повышенного артериального

давления. Несомненно, все это затрудняет проведение эффективной профилактики и выбор адекватной терапии для коррекции высокого артериального давления у детей. Изучение системного и регионарного кровообращения, регуляции артериального давления при артериальной гипертензии, особенно на ранних этапах ее формирования – у подростков, продолжает оставаться актуальной научной задачей [133, 256, 264, 319].

К другим факторам, предопределяющим манифестацию МС, причисляют установленные в результате длительных проспективных и ретроспективных эпидемиологических исследований факторы риска развития СД типа 2.

Инсулинорезистентность регистрируется более, чем у половины детей при наличии ожирения, и таким образом, может расцениваться как одна из составляющих детского ожирения. Однако не во всех случаях ожирения и ИР у детей и подростков формируется МС [80]. Часть подростков, имевших ожирение, к завершению пубертата имеют ИМТ 85-90 центиля, а ИР оказывается транзиторной, тогда как у детей и подростков с развивающимся МС нарушения обмена прогрессируют, и во взрослой жизни формируются СД 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания, приводящие к ранней инвалидизации и повышению смертности в работоспособном возрасте.

Большое внимание надо уделять таким факторам, которые приводят к нарушениям восприимчивости глюкозы, то есть к диабету. Подобное нарушение повышает вероятность развития сахарного диабета.

Для предотвращения серьезных осложнений в подобных случаях рекомендуются предварительная консультация специалистов (эндокринолога, генетика, педиатра), строгий контроль над состоянием ребенка и своевременное реагирование на появляющиеся симптомы. Критический возраст – период с 10 до 14 лет, в это время наблюдается усиленный рост организма, начинается гормональная перестройка, развиваются все органы и системы, в том числе и поджелудочная железа.

Организм подростка становится очень чувствительным даже к незначительным неблагоприятным воздействиям.

Усугубляет ситуацию активная выработка половых гормонов соответствующими железами.

Также причиной развития недуга могут стать длительные стрессы, физическая или психическая травма, несбалансированный рацион, искусственная иммунизация (профилактические прививки) и отравление недоброкачественной едой или химическими токсинами.

Диагностика ранних маркеров заболевания и «предсказание» возможности его развития позволят разработать адекватные меры по предупреждению возникновения и прогрессирования болезни [203, 272].

Таким образом, большим достижением последнего времени следует считать разработку унифицированных критериев диагностики МС при бронхиальной астме у детей школьного возраста. Значимость этих критериев в качестве риска развития бронхиальной астмы доказана в ходе перспективных эпидемиологических исследований. Патогенетической основой МС при бронхиальной астме у детей является инсулинорезистентность, приводящая к развитию атерогенных сдвигов в липидном обмене, возникновению гипергликемии, риску метаболических изменений, которой обычно способствует гиперинсулинемия, приводящая в конечном итоге к развитию СД 2 типа, ИБС и системным проявлениям атеросклероза. Важную роль в метаболических расстройствах играет интраабдоминальная жировая ткань. Кроме того, высказано предположение, что рассинхронизация пищеварительной фазы к фазе физической активности может рассматриваться в качестве важного патогенетического фактора метаболического синдрома. В связи с этим крайне важна разработка строго стандартизированных методов исследования по критериям диагностики МС доступных не только для специализированных центров, но и для здравоохранения в целом.

Трудно переоценить диагностическую и прогностическую ценность всех перечисленных основных компонентов МС у детей, поэтому мы представляем характеристику каждого из указанных компонентов при БА.

С целью установления частоты встречаемости метаболического синдрома нами проведен ретроспективный анализ историй болезни детей, проходивших лечения в отделениях аллергологии и пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии за период 2009-2013 гг.

В 2009-2013 году на лечение поступило 9685 детей в возрасте от 3 до 14 лет, из них 1311 детей с установленным диагнозом бронхиальная астма, что составило 13,5%. Среди всех обратившихся с первично выявленной БА было 362 ребенка, что составило 27,6%. Среди 949 повторно обратившихся с бронхиальной астмой число обращений составило 4365, т.е. каждый повторно обратившийся ребенок госпитализировался от 3 до 5 раз в год.

Было проведено статистическое исследование массы, роста и МРИ детей с БА в результате которого нами было установлено, что 393 ребенка имели высокие показатели МРИ, которые соответствовали по стандартам ВОЗ избыточной массе тела и ожирению (табл. 5).

Как видно из приведенных данных среди 1311 детей у 393 были установлены стандартные отклонения, соответствующие избыточной массе тела (30,0%). У 16,5% детей (216/1311) диапазон стандартных отклонений соответствовал (+) 1 СО - (+) 2 СО, т.е. у данного контингента детей отмечалась избыточная масса тела, а у 13,5% детей с БА (177/1311) диапазон стандартных отклонений соответствовал (+) 2 СО - (+) 3 СО, что соответствовало ожирению.

Для дальнейшего установления наличия МС у детей с БА, нами было проведено клинического обследования 300 больных детей из 393, согласно критериям исключения в исследования дети до 7 лет не участвовали в исследовании (93/393).

В результате проведенных исследований нами было установлено, что среди 300 детей с БА и избыточной массой тела той или иной степени у 140

больных установлен был МС, что составило 46,7% (140/300) от числа детей с избыточной массой тела и 10,7% от общего количества детей с БА (140/1311).

Таблица 5

Процент детей с БА по соответствию их стандартным отклонениям в зависимости от возраста (ВОЗ)

Диапазон стандартных отклонений СО	Дети с БА					
	Вес		Рост		МРИ	
< (-) 3 СО	0	0,0	0	0,0	0	0,0
(-) 2 СО - (-) 3 СО	5	0,4	0	0,0	0	0,0
(-) 1 СО - (-) 2 СО	15	1,1	0	0,0	0	0,0
(-) 1 СО - 0	68	5,2	120	9,2	54	4,1
Медиана	710	54,2	1141	87,0	745	56,8
0 - (+) 1 СО	120	9,2	50	3,8	119	9,1
(+) 1 СО - (+) 2 СО	216	16,5	0	0,0	216	16,5
(+) 2 СО - (+) 3 СО	177	13,5	0	0,0	177	13,5
Всего детей	1311	100%	1311	100%	1311	100%

Таким образом, на основании полученных данных частота встречаемости БА среди детей с аллергической патологией и бронхолегочными заболеваниями составляет 13,5%. При анализе антропометрических данных нами было выявлено у 30,0% детей с БА наличие избыточной массы тела. Частота встречаемости метаболического синдрома среди детей с БА составляет 10,7%.

Для изучения этого вопроса, насколько часто имели место указанные факторы риска развития МС у детей БА с МС, были сформулированы две группы. Полную информацию по анамнезу была получена у 170 детей БА из 300 обследованных. Дети были подразделены на 2 группы: в 1-ю группу

включены 80 детей БА, которым в ходе исследования был установлен МС; во 2-ю группу вошли остальные 90 детей БА без МС.

Все факторы риска были разделены на медико-биологические: наследственная отягощенность, возраст родителей на момент рождения ребенка, соматическая патология матери и отца; социально-экономические: низкий доход в семье, неполные семьи; пре-, постнатальные факторы; поведенческие: вредные привычки, нерациональное питание, гиподинамия; острые и хронические заболевания, перенесенные детьми в различные периоды жизни. В последние годы появляется все больше доказательств, указывающих на то, что предрасположенность к развитию ожирения и других компонентов МС формируется внутриутробно и во многом зависит от генетических факторов [3, 78, 123, 140]. Медико-биологические факторы риска развития МС приведены в таблице 6.

Анализ таблицы 6 показал, что сахарный диабет наблюдался у 17,5% детей по материнской линии и всего в 7,5% случаев - по отцовской. Среди наблюдаемых детей, отягощенная наследственность по ожирению отмечалась по материнской линии в 52,5%, а по отцовской в 35,0% случаев.

Риск заболеть МС при сахарном диабете матери в 1 группе в 5,1 раз больше чем у детей 2 группы, доля избыточной заболеваемости (атрибутивный риск) обусловленной влиянием фактора риска равно 0,04, удельный вес случаев заболевания от изучаемого фактора риска (этиологическая доля) равно 80,2%, шанс заболеть в группе БА с МС в 6,2 раза выше, чем в группе БА без МС.

Таким образом, в семейном анамнезе детей БА с ожирением встречался весь спектр заболеваний ассоциированных с МС. При этом наиболее распространена была отягощенная наследственность по ожирению, артериальной гипертензии и СД типа 2.

Наряду с генетической предрасположенностью и образом жизни, в последние годы большое внимание отводится такому фактору, как гипоксические нарушения анте – и постнатальном периоде у детей.

Медико-биологические факторы риска развития МС (%)

Факторы риска	Дети БА с МС (n=80)		Дети БА без МС (n=90)		P	Относительный риск (RR)	Атрибутивный риск (АТР)	Отношение шансов (OR)	Этиологическая доля (ЕФ)
	абс.	%	абс.	%					
ИБС в ген. Анамнезе	52	65,0	24	26,7	5,41	2,4	0,33	5,1	59,0
АГ в ген. анамнезе	48	60,0	26	28,9	4,28	2,1	0,25	3,7	51,9
Ожирение в ген. Анамнезе	52	65,0	24	26,7	5,41	2,4	0,33	5,1	59,0
СД в ген. анамнезе	28	35,0	12	13,3	3,37	2,6	0,05	3,5	61,9
ГБ матери	30	37,5	14	15,6	3,31	2,4	0,06	3,3	58,5
ГБ отца	41	51,3	19	21,1	4,27	2,4	0,20	3,9	58,8
СД матери	18	22,5	4	4,4	3,51	5,1	0,04	6,2	80,2
СД отца	16	20,0	2	2,2	3,76	9,0	0,09	11,0	88,9
Ожирение матери	42	52,5	22	24,4	3,90	2,2	0,18	3,4	53,4
Ожирение отца	28	35,0	12	13,3	3,37	2,6	0,05	3,5	61,9
Заболевания ЩЖ матери	20	25,0	6	6,7	3,33	3,8	0,02	4,7	73,3
Курение матери	16	20,0	4	4,4	3,13	4,5	0,00	5,4	77,8
Курение отца	68	85,0	41	45,6	5,98	1,9	0,47	6,8	46,4

Гипоксические изменения связаны с гестозами во время беременности, угрозой прерывания беременности, нарушенными сроками течения беременности (недоношенная или переношенная беременность), кроме того, гипоксические изменения метаболизма глюкозы могут в дальнейшем быть также основой для формирования метаболического синдрома.

Кроме наследственности, важную роль играют факторы окружающей среды, такие как, питание и двигательная активность [2, 12, 16, 52]. Избыточный вес у детей – один из тех ярких примеров, когда родители могут сделать почти все, чтобы ребенок не страдал с детства. Ведь нет такого

понятия, как врожденное ожирение детей - абсолютно все дети при рождении имеют нормальное количество жировых клеток, даже если папа с мамой у них чемпионы по лишним килограммам. Но если родители обладают избыточной массой тела, то остается большая вероятность, что их ребёнок будет иметь ожирение. А все потому, что кормят его обычно, как привыкли всегда питаться сами – очень много и очень вкусно, и рацион такой семьи трудно отнести к здоровому питанию, это банальное переедание, к которому постепенно приучается и ребенок, сдаваясь силе вредных взрослых привычек.

Питание имеет очень большое значение для здоровья, роста и развития ребенка в любом возрасте. Важным аспектом в развитии ребенка является характер вскармливания. Общеизвестно, что естественное вскармливание не только положительно влияет на физическое, нервно-психическое развитие ребенка, но и, как показывают исследования, снижает риск заболеваний во взрослом возрасте [24, 27]. Мы оценили отсроченное влияния характера вскармливания грудного ребенка на развитие ожирения и формирования МС в последующие годы его жизни. Для этого были проанализированы продолжительность грудного вскармливания, сроки введения, виды прикорма, вскармливание неадаптированными смесями и коровьим молоком. Оказалось, что отсутствие грудного вскармливания или его короткая продолжительность чаще встречались среди подростков БА с МС ($P < 0,005$). Выявлено, что в группе подростков БА с МС нарушения режима, сроков введения прикорма наблюдались чаще (у 2/3), в сравнении с группой контроля, но без достоверной разницы, что отражено в таблице 7.

Высокий удельный вес использования неадаптированных смесей выявлен у каждого 3-4-го ребенка БА с МС и только у 11,1% в группе сравнения ($P < 0,01$) ($RR = 2,6$, $AtP = 0$, $EF = 61,4\%$, $OR = 3,2$). Учитывая, что систематическая перегрузка белком, простыми углеводами и насыщенными жирными кислотами с раннего возраста может быть фактором риска ожирения и МС.

Особенности питания на первом году жизни (%)

Особенности вскармливания	1 группа БА+МС (n=80)		2 группа БА без МС (n=90)		P	RR	AtP	OR	EF
	абс.	%	абс.	%					
Груд. вскармливание до 3 мес.	25	31,3	43	47,8	<0,05	0,65	0	0,50	0
Вскармливание адаптированными смесями с рождения	11	13,8	26	28,9	<0,05	0,48	0	0,4	0
Вскармливание неадаптированными смесями с 3 мес.	23	28,8	10	11,1	<0,01	2,59	0	3,2	61,4
Нарушения сроков введения и видов прикорма	71	88,8	40	46,7	<0,001	2,0	0,53	9,9	49,9

Дефекты кормления в виде раннего и непоследовательного введения прикорма, использования в питании продуктов, несоответствующих физиологической потребности детского организма, были установлены у 88,8% детей с выявленным МС, что почти в 2 раза чаще, чем в группе контроля ($P < 0,001$) ($RR = 2,0$, $AtP = 0,53$, $EF = 49,9\%$, $OR = 9,9$). Такой же высокий процент (46,7%) составили дети из основной группы, находившиеся на искусственном вскармливании неадаптированными молочными смесями и неразведенным коровьим молоком, в то время как адаптированные смеси были использованы для вскармливания лишь 2 детей (3%). Типичной ошибкой являлось раннее (в 3-4 месяца) введение злакового прикорма, не соответствующее потребностям младенца превышение объема пищи,

злоупотребление углеводистыми продуктами (соки, печенье, хлеб, картофель) во 2-м полугодии жизни.

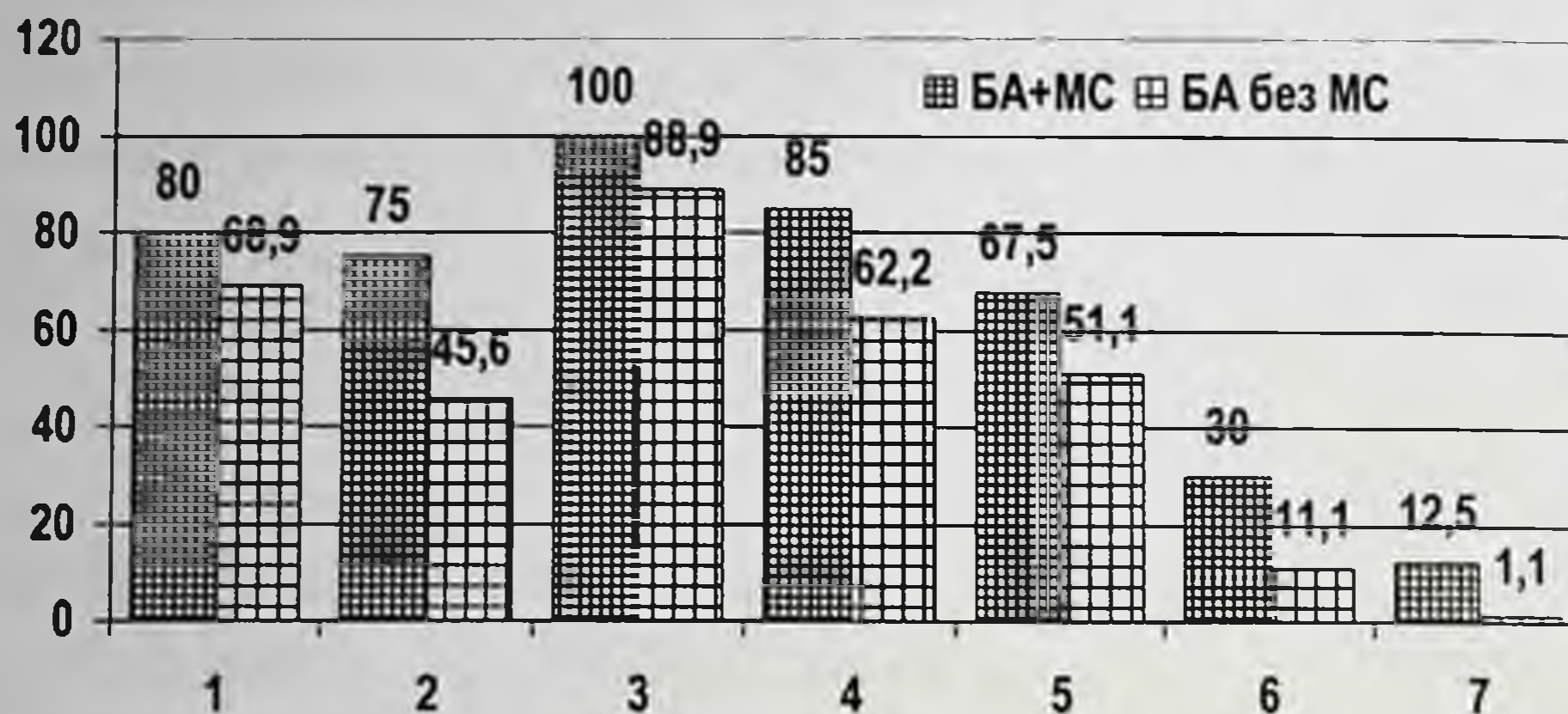
Воздействия неблагоприятных факторов в критические периоды жизни (в первую очередь внутриутробный и ранний постнатальный) имеют долговременные последствия для здоровья и жизни человека. Известным фактом является то, что использование в период введения прикорма диеты с высоким содержанием углеводов приводит к пожизненному увеличению активности ферментов синтеза ХС и других липидов [151].

Таким образом, развитие МС у детей и подростков обусловлено сочетанием генетических и преморбидных факторов. Истоки формирования патологических процессов в рамках МС закладываются в детском возрасте и тесно связаны с характером вскармливания на первом году жизни.

По результатам анализируемых анкет, питание всех детей было нерациональным, гиперкалорийным, несбалансированным по составу белков, жиров, углеводов и нерегулярным. Изученные данные о питаниях детей больных БА с МС приведены на рисунке 3.1. У детей и подростков выявлены следующие основные особенности режима питания: 1) наличие только двух основных приемов пищи и отсутствие горячего завтрака (только чай или кофе с бутербродами или йогурт) у 64 (80%) детей ($RR=1,16$, $AtP=0,31$, $OR=1,81$, $EF=13,9$) 2) использование для перекусов в школе выпечки и сладких кондитерских изделий – 60 (75,0%) ($RR=1,65$, $AtP=0,34$, $OR=3,6$, $EF=39,3$); 3) ужин – наиболее обильный и калорийно насыщенный прием пищи – 80 (100%) ($RR=1,11$, $AtP=0,48$, $OR=10$, $EF=10,0$); 4) дополнительный поздний прием пищи перед сном (чаще бутерброды) – у 68 (85,0%) ($RR=1,37$, $AtP=0,40$, $OR=3,4$, $EF=26,8$); 5) частые перекусы, в основном – печенье, чипсы, конфеты, бутерброды – у 54 (67,5%) ($RR=1,32$, $AtP=0,22$, $OR=2,0$, $EF=24,3$) ребенка.

Анализ анкетных данных обследованных детей показал, что у мальчиков в 48,2% случаев в суточном рационе преобладали твердые жиры, в 30,2%

случаев – легкоусвояемые углеводы, у 4,7%– легкоусвояемые углеводы в напитках и у 5,6% отмечалось регулярное посещения ресторанов фаст-фуда.



1 – бутерброды, 2 – употребление сладкого, 3 – калорийный ужин, 4 – поздний прием пищи, 5 – частые перекусы, 6 – употребление твердых жиров, 7 - напитки

Рис. 1. Питание детей больных БА с МС (%)

У девочек избыток в суточном рационе твердых жиров встречался в 50,2% случаев, в 32,2% случаев – легкоусвояемых углеводов, легкоусвояемых углеводов в напитках - в 2,1% отмечалось регулярное посещения ресторанов фаст-фуда.

Кроме этого несбалансированность рациона усугубляется недостатком пищевых волокон и ненасыщенных жирных кислот (т.е. рыбных блюд, растительных масел, овощей и фруктов).

При опросе детей и их родителей выявлено, что на момент обследования в ежедневном рационе преобладал картофель (в жареном виде) у 70,2%, сладости и выпечка у 61,3%, макароны и пельмени у 48,5%. Многие дети называли данные продукты, как любимые. После 22 часов плотно едят 36,6% детей.

При опросе родителей детей с БА и МС при первичном посещении установлено, что в 58,3% семьях (70 семьи) отец и/или мать придерживались несбалансированной диеты с преобладанием в рационе поваренной соли и

легко усвояемых углеводов, насыщенных жиров животного происхождения и продуктов, богатых холестерином, при недостаточном потреблении богатых клетчаткой растительных продуктов. Более чем у 2/3 родителей, проживавших на момент обследования с детьми, был выявлен недостаточный уровень физической активности, и лишь 10,8 % отцов (13 человек) и 20,8% (25 человек) уделяли физической культуре по 20-30 минут 2-4 раза в неделю (удовлетворительный уровень физической активности). В 22,4% семьях (66 семей) детей с БА, родители питались нерационально, а сниженная физическая активность была установлена у 1/3 родителей (34,5%).

Среди родителей обследованных детей были распространены и, так называемые, «вредные привычки», которые наряду с ИМТ, являются признанными модифицируемыми факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых и других серьезных заболеваний.

В основной группе (дети с БА+МС) курили 42,6% родителей, употребляли алкоголь 49,6% матерей и отцов, причем почти в половине этих семей (49,5%), кратность потребления составляла 1-2 раза в неделю. Среди родителей группы сравнения (дети с БА) курили - 36,4%, а употребляли алкоголь – 40,8%.

Полученные данные свидетельствуют, что у детей с МС преобладает гиподинамический образ жизни. Как известно, гиподинамия является фактором риска развития не только ожирения, ИР и СД 2 типа, а также атерогенной дислипидемии и АГ, которые являются главными составляющими МС [22, 169, 243].

Гиподинамию отражает уровень физической активности детей. Современные дети много времени проводят перед телевизором или компьютером.

Большой акцент делается родителями на усиление образовательной программы, как в школе, так и за её пределами, что играет важную роль в развитии ребенка в современном обществе. Однако все эти занятия занимают много времени в течение дня ребенка, что делает образ жизни в целом

малоподвижным. По результатам анкетирования было выявлено, что большинство детей (55,0%) вообще не имели физических нагрузок, в связи с освобождением от физкультуры ввиду различных причин: сопутствующих хронических заболеваний, в том числе и бронхолегочных, ожирения, осложнений, обусловленных избыточной массой тела. Физическая нагрузка у этих детей была минимальной (пешие прогулки, хождение в магазин, в школу).

Среди обследованных мальчиков с МС на фоне БА была снижена физическая активность у 35,8%, в то время как отмечалось не регулярная физическая нагрузка у 44,6% детей с БА.

У девочек с БА и МС, не регулярная физическая нагрузка отмечалась у 55,1%, тогда как в группе сравнения сниженную физическую нагрузку имели 44,8% детей. Только 8,12% детей с БА и МС посещают спортивные секции, тогда как в группе сравнения таковых 22% детей, что в 2,7 раза выше ($P < 0,05$).

Таким образом, практически у половины детей (46,8%) физическая активность была снижена, 30,6% не имели регулярной физической активности, они не посещали даже уроки физической культуры в школе. т.е. среди обследованных больных детей 23,2% имели удовлетворительную физическую нагрузку. Снижение физической активности отмечалось больше у детей с МС при БА ($P < 0,05$). При этом достоверных различий между мальчиками и девочками не выявлено.

К факторам, усиливающим гиподинамию и психо-эмоциональное напряжение, и как следствие, увеличивающим риск развития ожирения относится степень загруженности детей в школе, а также после школы дополнительными занятиями [27, 42, 55, 65].

По результатам было выявлено, что среди детей с избыточной массой тела только по программе средней школы обучалось 45,6% мальчиков и 41,3% девочек, помимо школьной программы они посещали

дополнительные занятия в школе или занимались с репетиторами 55,8% мальчиков и 53,4% девочек.

Таким образом, среди обследованных детей более половины (55,8%) имели усиленную учебную нагрузку. Усиливающим гиподинамию, и, также, увеличивающим риск развития МС относится сидячий образ жизни, который может быть охарактеризован, в том числе и временем, проведенным перед телевизором или компьютером. Среди детей БА с МС если мальчики проводили время в среднем $4,8 \pm 1,8$ ч у компьютера и телевизора, девочки тратили в среднем на компьютер и телевизор $3,3 \pm 1,0$. Таким образом, было выявлено, что двигательная активность меньше у детей БА с МС ($P < 0,05$).

О социально-психологических условиях жизни семей мы косвенно судили по результатам опроса родителей и детей оценивали психологический климат в семье как благоприятный фактор большинство подростков из обеих групп.

Стрессы в семейной системе достоверно чаще отмечали респонденты в группе подростков БА с МС. Конфликтные взаимоотношения в семьях встречались с одинаковой частотой в двух группах (табл. 8).

При оценке социально-психологических характеристик групп детей БА без МС и БА с МС особых различий не отмечались. Кроме того, в развитии МС играет масса ребенка при рождении и прибавка массы на первом году жизни. К угрозам по развитию ожирения относят как детей родившихся с низкой массой тела (до 2500 г), так и детей родившихся с большой массой (более 4000 г).

Распространено мнение о том, что риск развития ожирения существует у детей, рожденных с массой более 4000 г [68, 88, 102, 141, 145]. Сопоставление частоты неблагоприятных воздействий в перинатальном периоде в виде стремительных или затяжных родов, оперативного родоразрешения, тугого обвития пуповиной и асфиксии в родах также не позволило выявить какие-либо особенности у детей с МС по сравнению с детьми без МС.

По данным таблицы 8 видно, что при изучении факторов, действующих в перинатальном периоде, достоверно распространенным является анемия во время беременности 92,5%, ($P < 0,01$). Также нами отмечалось, что дети БА с МС достоверно чаще ($P < 0,05$) рождаются от перенесенной беременности (16%), третьих и более родов (20%), с массой тела при рождении более 3800 граммов (24%, $P < 0,05$), искусственное вскармливание (43,8%, $P < 0,001$).

Таблица 8

Оценка социально-психологических условий жизни семей (%)

Показатели	МС + БА (n=80)		БА без МС (n=90)		P	RR	AtP	OR	EF
Психологический климат в семье									
- благоприятный	41	51,3	47	52,2	$>0,05$	0,98	0	0,96	0
- удовлетворительный	19	23,8	17	18,9	$>0,05$	1,26	0	1,34	20,5
- неудовлетворительный	23	28,8	17	18,9	$>0,05$	1,52	0	1,73	34,3
Стрессы в семейной системе	26	32,5	9	10,0	$<0,001$	3,25	0,07	4,33	69,2
Конфликтные взаимоотношения в семье	24	30,0	10	11,1	$<0,01$	2,70	0,01	3,43	63,0
Физические санкции к ребенку, при невыполнении требований родителей	55	68,8	44	48,9	$<0,01$	1,41	0,24	2,30	28,9

Также при проведении анкетного анализа результатов интервьюирования матерей исследованных детей, было выявлено наличие у них высокого инфекционного индекса, о чем свидетельствует высокая частота наличия хронических очагов инфекции у матерей во время беременности: хронический тонзиллит и гайморит, хронический бронхит, воспалительные заболевания мочевых путей (34,4% - в группе БА с МС

против 11,4% в группе без МС, что в 3,5 раз чаще чем в группе БА без МС) (табл. 9).

Таблица 9

Факторы риска развития МС в перинатальном периоде

Факторы риска	Дети БА с МС (n=80)		Дети БА без МС (n=90)		P	RR	AR	OR	EF
	абс.	%	абс.	%					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Беременность: - 1	38	47,5	42	46,7	>0,05	1,02	0	1,03	1,75
- 2-я	26	32,5	29	32,2	>0,05	1,01	0	1,01	0,85
- 3- я и более	16	20,0	19	21,1	>0,05	0,95	0	0,93	0
Патология беременности	65	81,3	69	76,7	>0,05	1,24	0,34	2,28	19,3
Гестоз: -1-й половины	72	90,0	84	93,3	>0,05	0,96	0,36	0,64	0
-2-й половины	45	56,3	43	47,8	>0,05	1,18	0,07	1,41	15,1
Роды: - 1-е	30	37,5	34	37,8	>0,05	0,99	0	0,99	0
-2-е	14	17,5	16	17,8	>0,05	0,98	0	0,98	0
-3-и и более	11	13,8	7	7,8	>0,05	1,77	0	1,89	43,4
Гипертония бер.	34	42,5	21	23,3	<0,01	1,82	0,04	2,43	45,1
Анемия берем.	74	92,5	49	54,4	>0,05	1,70	0,53	10,3	41,1
Инфек. во время беременности	27	33,8	29	32,2	>0,05	1,05	0	1,07	4,53
Кесарево сечение	16	20,0	39	43,3	<0,001	0,46	0	0,33	0
Оценка Апгар: - 8-10 баллов	60	75,0	69	76,7	>0,05	0,98	0,22	0,91	0
- 5-7 баллов	36	45,0	28	31,1	>0,05	1,45	0,01	1,81	30,9

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
- менее 4 баллов	4	5,0	3	3,3	>0,05	1,50	0	1,53	33,3
Недоношенная берем.	11	13,8	8	8,9	>0,05	1,55	0	1,63	35,4
Перенош. берем.	13	16,3	6	6,7	<0,05	2,44	0	2,72	58,8
Масса при рождении: - 2800-3800 г	36	45,0	57	63,3	<0,05	0,71	0	0,47	0
- менее 2800 г	25	31,3	25	27,8	>0,05	1,13	0	1,18	11,1
- более 3800 г	19	23,8	8	8,9	<0,05	2,67	0	3,19	62,6
Вскармливание: - до месяца	8	10,0	12	13,3	>0,05	0,75	0	0,72	0
- до 3 месяца	32	40,0	16	17,8	<0,01	2,25	0,07	3,08	55,6
- до 6 месяца	15	18,8	22	24,4	>0,05	0,77	0	0,71	0
- до 12 месяца	11	13,8	28	31,1	<0,01	0,44	0	0,35	0
- больше года	14	17,5	12	13,3	>0,05	1,31	0	1,38	23,8
Искусст. вскарм. с рождения	35	43,8	13	14,4	<0,001	3,03	0,17	4,61	67,0

Как видно из таблицы 10, что дети БА с МС достоверно чаще относятся к группе часто и длительно болеющих (86,3%), имеют хронический тонзиллит (73,8%) (RR=1,51, AR=0,31, OR=2,9, EF=33,7), увеличение размеров щитовидной железы (61,3%) (73,8%) (RR=1,78, AR=0,23, OR=3,0, EF=43,8), атопический дерматит наблюдался у (86,3%) (73,8%) (RR=2,04, AR=0,51, OR=8,6, EF=51,0), пищевую аллергию (63,8%) (73,8%) (RR=1,98, AR=0,28, OR=3,7, EF=49,5), ИМТ +2СО-+3СО (18,8%) (73,8%) (RR=8,44, AR=0,07, OR=10,2, EF=88,1).

Эти данные подтверждают, что фоновое состояние ребенка значительно утяжеляет течение БА у детей с МС. Сопутствующие и перенесенные заболевания детей, больных БА с МС были представлены следующим образом: 72 (90%) детей поллиноз – у 55 (68,7%); соответственно

в группе же больных БА и без МС эти показатели составили 15 (16,7%), 9 (10,0%), 2 (2,2%) и 1 (1,1%) соответственно.

Таблица 10

Сопутствующая патология, выявленная у детей БА с МС (%)

Факторы риска	Дети БА с МС (n=80)		БА без МС (n=90)		P	RR	AR	OR	EF
	абс	%	абс	%					
ЧБД	69	86,3	47	52,2	<0,001	1,65	0,46	5,7	39,5
Хирургические вмешательства на органах носоглотки	33	41,3	46	51,1	>0,05	0,81	0	0,7	0
Хронический тонзиллит	59	73,8	44	48,9	<0,001	1,51	0,31	2,9	33,7
Увеличение размеров щитовидной железы	49	61,3	31	34,4	<0,001	1,78	0,23	3,0	43,8
Пищевая аллергия	51	63,8	29	32,2	<0,001	1,98	0,28	3,7	49,5
Атопический дерматит	69	86,3	38	42,2	<0,001	2,04	0,51	8,6	51,0
Заболевания нервной системы	68	85,0	30	33,3	<0,001	2,55	0,54	11,3	60,8
Вегетативная дисфункция	39	48,8	22	24,4	<0,001	1,99	0,13	2,9	49,9
Тахикардия на ЭКГ	59	73,8	39	43,3	<0,001	1,70	0,34	3,7	41,2
Брадикардия на ЭКГ	18	22,5	11	12,2	>0,05	1,84	-0,15	2,1	45,7
Начало ожир. на 1 году жизни	49	61,3	28	31,1	<0,001	1,97	0,25	3,5	49,2
ИМТ от +1СО до +2СО (19 – 28)	66	82,5	29	32,2	<0,001	2,56	0,52	9,9	60,9
ИМТ от +2СО до +3СО (свыше 28)	15	18,8	2	2,2	<0,001	8,44	0,07	10,2	88,1

Лекарственная аллергия - у 8 (10,0%); У 5 (6,2%) больных БА с МС диагностирован хронический энтероколит, у 8 (10,0%) - хронический холецистит, у 34 (42,5%) выявлены сердечно-сосудистые заболевания, у 20(2,5%) отмечалась задержка физического развития у больных БА без МС эти показатели составили – 1 (1,1%), 1 (1,1%), 10 (11,1%), 15 (16,7%) соответственно.

Таким образом, бронхиальная астма у детей с МС развивается на фоне неблагоприятного перинатального периода, отягощенного преморбидного фона, сопутствующих и перенесенных заболеваний. Практически десятая часть детей и их родителей (11,2% от общего числа детей) не предъявляли никаких жалоб и не считали избыточную массу тела проблемой для здоровья. Аллергологический анамнез отягощен у большей части обследованных больных основной и контрольной групп (80,3% и 74,0% соответственно). Лекарственная аллергия выявлена у 20,4% и 18,0% контрольной группы, сенсibilизация к бытовым аллергенам – 34,6% и 29,6%, к пыльцевым аллергенам – у 19,8 и 18,1% соответственно.

ГЛАВА 3.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, представляющих серьезную проблему, как для детей, так и для взрослых. Глобальность ее определяется ростом заболеваемости, высоким процентом дней нетрудоспособности не только в малоразвитых, но и в высокоразвитых странах мира [5, 246].

По данным ВОЗ, БА – вторая по распространенности после хронической обструктивной болезни легких патология системы дыхания у человека и наряду с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, является самым частым заболеванием. Распространенность БА в разных странах мира колеблется от 1 до 18%. В мире живет около 300 млн. больных БА [31, 201].

По данным Рахимовой Г.Н. (2014), частота встречаемости ожирения среди детей и подростков г.Ташкента в возрасте 6-18 лет составляет 4,1%, избыточной массы тела – 7,6%. Ожирение и избыточная масса тела чаще встречается среди лиц старше 10 лет.

Сочетание бронхиальной астмы и МС является актуальной проблемой практического здравоохранения. Современные научные данные подтверждают наличие у МС системного провоспалительного эффекта, особенно при ожирении. Ожирение является фактором риска развития бронхиальной астмы (БА). Механизмы развития ожирения и астмы взаимосвязаны, и, как правило, ожирение — причина плохого контроля бронхиальной астмы. При сочетании бронхиальной астмы и ожирения оптимальной стратегией является снижение массы тела и назначение адекватной базисной терапии БА. По приблизительным оценкам, ее распространенность в разных странах составляет на сегодняшний день от 3

до 15% населения, причем в экономически развитых государствах за последние три десятилетия число больных с этим диагнозом возросло более чем втрое. Вместе с тем исследования показывают, что в тех же регионах мира, где происходит увеличение заболеваемости астмой, среди населения наблюдается и прогрессирующий рост числа лиц с избыточным весом разной степени выраженности. Наличие ожирения сочетается с более высокой частотой возникновения астмы, а также с более высокой степенью тяжести ее течения [82, 83].

Эксперты ВОЗ охарактеризовали *метаболический синдром* (МС), как «пандемию XXI века». Распространенность метаболического синдрома в мире, по данным разных авторов, составляет от 4 до 28,7% [21] и начинает приобретать характер эпидемии, что в первую очередь связано с большой распространенностью во всем мире ожирения [179].

Установлена тесная связь между компонентами метаболического синдрома и бронхиальной астмой. Ожирение способствует, в дальнейшем, развитию артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета (СД) 2-го типа, сердечной недостаточности, сердечных аритмий, инсульта, другой патологии (желчнокаменной болезни, деформирующего остеоартроза, синдрома апноэ во сне, рака толстой кишки, предстательной железы, матки, яичников, молочной железы), отмечена прямо пропорциональная зависимость между массой тела и общей смертностью [134, 306].

Бронхиальная астма (БА) и сахарный диабет (СД), являясь по своей природе мультифакториальными заболеваниями (МФЗ), представляют серьезную проблему современной медицины. Клиническое значение профилактики метаболического синдрома состоит в том, что это состояние является обратимым – при соответствующем подходе можно добиться уменьшения или исчезновения выраженности его проявлений. Установлена связь между изменением условий жизни людей и заболеваемостью БА. Показано, что улучшение условий жизни способствует росту не только

ожирения, но и заболеваемости БА [236, 246]. Это позволяет отнести БА к «болезням модернизации», риск которых возрастает с улучшением питания и нарастанием веса человека и не исчерпывается только увеличением массы тела [43, 245].

По данным Уряшева О.М., [185, 186] отмечается, что с широким распространением избыточного веса и ожирения, которые в свою очередь предрасполагают к возникновению ряда связанных с ними патологических состояний, включая заболевания эндокринной и сердечно-сосудистой системы, данные факторы уже оказывают значительное влияние на общественное здоровье. Однако, как было показано, избыточное накопление жировой ткани в организме может иметь не только метаболические последствия. Очевидно, что наличие хронических персистирующих воспалительных явлений не может не повлиять на течение других патологических состояний, содержащих в своем патогенезе воспалительный компонент большей или меньшей степени выраженности.

Преимущественная связь именно этого заболевания с МС становится более очевидной, если подробнее рассмотреть механизмы воспалительных явлений, возникающих при чрезмерном накоплении в организме жировой ткани. Показано также, что ожирение способствует бронхиальной гиперреактивности, вызванной физической нагрузкой как при БА, так и без нее [302].

До настоящего времени остается много спорных вопросов и в отношении причин частого развития симптоматической артериальной гипертензии (САГ) у больных БА. По сообщениям различных источников, приблизительно у трети взрослых больных БА (согласно данным Мухарлямова, — 34,8 %) диагностируется сопутствующая гипертоническая болезнь (ГБ), в ряде случаев существенно меняющая клиническую картину, прогноз трудоспособности и жизни. Ухудшение бронхиальной проходимости у больных БА с ГБ сопровождается повышением артериального давления

АД), хотя у части пациентов снижается частота гипертонических кризов [302].

Результаты исследований показывают, и астма, и ожирение представляют собой заболевания, формирующие в организме устойчивый воспалительный процесс. В первом случае более локальный, сосредоточенный преимущественно в стенках дыхательных путей, во втором случае — гораздо более распространенный, влияющий на многие органы и системы.

Остаётся не до конца изученным вопрос, способствует ли патологический процесс, наблюдаемый при БА, развитию гипогликемии или же в возможной связи между астмой и СД играют роль другие факторы (например, изменение комплайенса, уровня физической нагрузки, влияние, которое оказывают родители на таких детей, и т.п.).

В последние годы пристальное внимание при данных патологиях уделяется изучению эндотелиальной дисфункции, функционированию гипоталамо-гипофизарной оси, периферических эндокринных желез, состоянию свертывающей и противосвертывающей систем.

Однако, в доступной нам литературе не представлено достаточно данных о клинико-функциональных особенностях течения БА на фоне МС у детей, о связи между выраженностью компонентов МС и степенью тяжести БА, показателями ФВД, отсутствуют работы по оценке эффективности противоастматической терапии детей с БА на фоне МС, не разработаны рекомендации по раннему выявлению компонентов МС у пациентов с сочетанной патологией.

При установлении характерных особенностей клинического течения метаболического синдрома на фоне БА был проведен сравнительный анализ в двух группах детей с БА, из них 140 с МС и 160 без МС.

Возрастная градация в двух группах представлена в таблице 11. Так установлено, что МС встречается практически в одинаковом проценте у детей с 7 до 10 лет, притом наблюдалось незначительное преобладание детей

в возрасте 7-10 лет (табл. 11). Полученные данные так же подтверждаются корреляционным анализом при котором установлена слабая прямая взаимосвязь между возрастом ребенка и частотой встречаемости МС среди детей с БА ($r=0,105$).

Таблица 11

Распределение детей по группам и возрасту

Возраст	БА без МС (n=160)		БА с МС (n=140)*		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
7-10 лет	86	53,8±4,9	78	55,7±4,1	164	54,7
11-14 лет	74	46,3±4,9	62	44,3±4,1	136	45,3
Итого	160	53,3	140	46,7	300	100,0

Примечание: * - достоверность данных между группами $P>0,05$

Анализ гендерных особенностей в зависимости от пола также не показал достоверных различий у детей с МС на фоне БА ($P>0,05$). Как видно из представленных данных на рисунке 2 отмечается почти 2-х кратное преобладание мальчиков над девочками в обеих изучаемых группах.

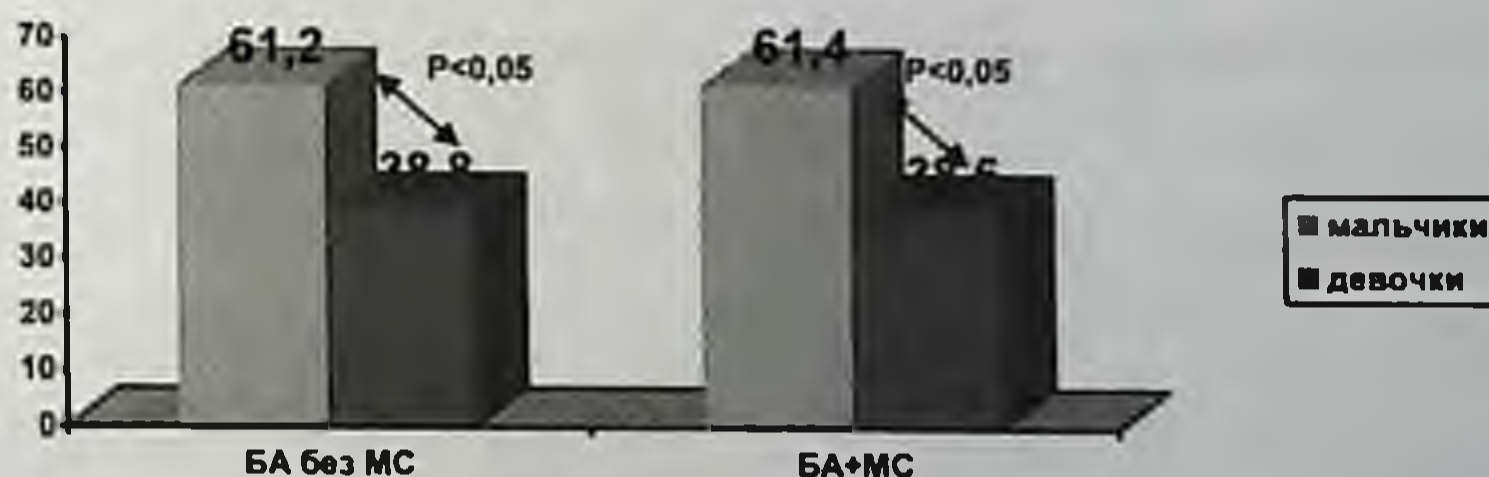


Рис. 2. Половая градация обследованных детей с БА в зависимости от наличия МС

При анализе анамнестических данных нами установлено, что частота приступов более 2-х раз в месяц достоверно чаще регистрировалась в группе

детей с БА+МС (рис. 3) по сравнению с детьми без МС ($P<0,05$). Так в группе детей с БА и МС приступы более 2х раз в месяц отмечались в 63,6% случаях (89/140), а в группе детей с БА – в 34,4% (55/160).

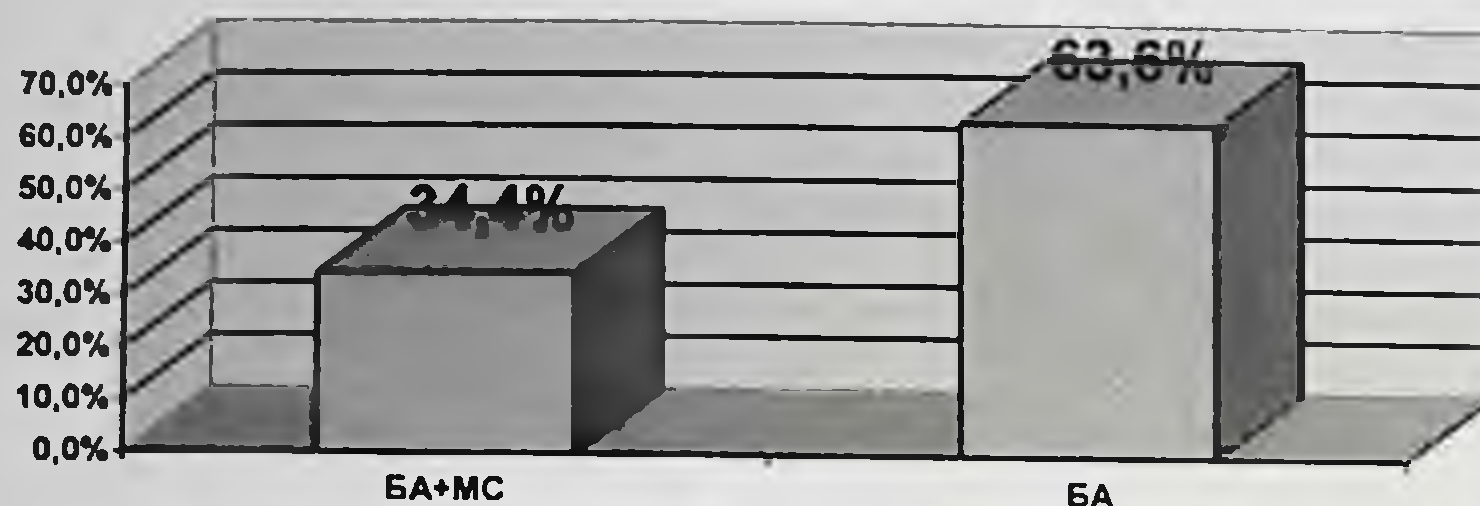


Рис. 3. Частота приступов более 2х раз в месяц среди обследованных детей в зависимости от наличия МС

На лечение и обследование, наблюдаемые дети поступали в различные сроки от начала заболевания (табл. 12). Анализ этих показателей указывает на то, что при БА больные дети в 59,7% поступали на 3-5 день заболевания (179/300). В группе больных БА с МС в 50% случаев, а при БА – в 68,1% случаев, что имело достоверное отличие ($P<0,05$). В более поздние сроки наиболее чаще поступали дети с БА+МС (17,9% против 13,8%).

Таблица 12

Распределения больных с БА по сроку поступления в клинику

№	Сроки поступления	БА с МС		БА без МС			
		n=140	%	n=160	%	n=300	%
1.	1- 2е сутки	45	32,1±3,9	29	18,1±3,9*	74	24,7
2.	3 -5 день	70	50,0±4,2	109	68,1±4,7*	179	59,7
3.	5-7 день	25	17,9±3,2	22	13,8±3,4	47	15,7

Примечание: * - достоверность данных между группами ($P<0,05$)

Общее состояние больных БА с МС на день поступления было оценено как легкой степени тяжести у 48 (34,3%), среднетяжелое - у 83 (59,3%) и тяжелое – у 9 (6,4%), а у детей БА без МС – 58 (36,3%), 96 (60%) и 6 (3,7%) (табл. 13).

Таблица 13

Общее состояние детей с БА на момент поступления

Возраст	БА без МС (n=160)		БА с МС (n=140)		Всего (n=300)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкая степень	58	36,3±4,8	48	34,3±4,0	106	35,3
Средне-тяжелая степень	96	60,0±4,9	83	59,3±4,2	179	59,7
Тяжелая степень	6	3,8±1,9	9	6,4±2,1	15	5,0

Как видно из приведенных данных наличие МС не влияет на состояние детей с БА при поступлении, достоверных данных не установлено. Известно неблагоприятный преморбидный фон и сопутствующая патология существенное влияние оказывает на тяжесть основного заболевания, в частности на БА (табл. 14).

Таблица 14

Характеристика фонового состояния больных МС при БА

Фоновые заболевания	БА без МС n=160		БА с МС n = 140	
	n	%	n	%
Анемия I-II	122	76,3±4,3	131	93,5±2,1*
Аллергический диатез	69	43,1±5,0	66	47,1±4,2
Рахит	82	51,3±5,0	76	54,3±4,2
Паратрофия	24	15,0±3,6	59	42,1±4,2*
Гипотрофия I-II степени	29	18,1±3,9	6	4,3±1,7*
Тимомегалия	39	24,4±4,3	48	34,3±4,0

Примечание: *- достоверность данных между группами (P<0,05)

Анализируя данную таблицу можно констатировать, что в обеих группах наблюдения наиболее часто встречались анемия, рахит и аллергический диатез. Так же установлено достоверное преобладание анемии

($P < 0,05$) и паратрофии ($P < 0,05$) у детей с МС на фоне БА, у детей без МС достоверно чаще встречалась гипотрофия I-II степени ($P < 0,05$).

Из сопутствующих и перенесенных заболеваний (табл. 15) у больных БА с МС у детей, установили, что у 52% (73) детей наблюдались атопический дерматит, тогда как при БА без МС (группа сравнения) этот показатель был намного меньше и составил 45% (72); у 47,1% (66) - поллиноз, в группе сравнения – 43,1% (69); у 18,6% (26) больных - пищевая аллергия, в группе сравнения лишь у 11,2% (18).

Таблица 15

Сопутствующие и перенесенные заболевания у детей БА (%)

Сопутствующие и перенесенные заболевания	БА без МС n=160		БА с МС n=140	
	n	%	N	%
Атопический дерматит	72	45,0±5,0	73	52,1±4,2
Поллиноз	69	43,1±5,0	66	47,1±4,2
Пищевая аллергия	18	11,3±3,2	26	18,6±3,3
Лекарственная аллергия	13	8,1±2,7	16	11,4±2,7
Хронический энтероколит	12	7,5±2,6	24	17,1±3,2*
Хронический холецистит	9	5,6±2,3	20	14,3±3,0*
ССЗ	78	48,8±5,0	91	65,0±4,0*
Гастродуодениты	15	9,4±2,9	51	36,4±4,1*
Дискинезия желчевыводящих путей	8	5,0±2,2	19	13,6±2,9*
Эзофагиты	5	3,1±1,7	13	9,3±2,5*
Гастроэзофагально-рефлюксная болезнь	2	1,3±1,1	12	8,6±2,4*

Примечание: * - достоверность данных между группами ($P < 0,05$)

Лекарственная аллергия у 11,4% (16) детей БА с МС, в группе сравнения у 8,1% (13), у 17,1% (24) - хронический энтероколит, в группе без МС - 7,5% (12), хронический холецистит у 14,6% (20), в группе без МС - 5,6% (9); у 65% (91) больных сердечно сосудистыми заболеваниями, тогда как в группе без МС составило - 49% (78).

Из патологии желудочно-кишечного тракта в группе детей БА с МС, в сравнении со второй группой достоверно чаще встречаются гастродуодениты 36,4% (51), в группе без МС- 9,4% (15), дискинезии желчевыводящих путей 13,5% (18), в группе сравнения у 5% (8), эзофагиты 9,4% (13), в группе без МС – 3,1% (5), гастроэзофагально-рефлюксная болезнь 8,3%(12), тогда как в группе без МС составило – 1,25% (2). Высокая частота гастропатологии у детей с МС обусловлена преобладанием нарушений питания, наличием рефлюксов возможно связанных с увеличением массы тела.

Следует отметить, что БА с МС, чаще наблюдалось их сочетание, которые определяли преморбидный фон больного. Если при БА без МС это сочетание составило всего 24%, то у детей БА с МС, этот показатель составил 44,6%, то есть был в 2 раза больше.

Как видно из таблицы 16 у 126 (90%) больных БА с МС сопутствовал аллергический ринит, в группе сравнения БА без МС 84 (53%), хронический гайморит – 64 (40%), у 36 (23%), хронический тонзиллит – 136 (85%) – 94 (59%), вазомоторный ринит 108 (77%) – 78 (49%), аденоиды у 57 (41%) – 28 (18%) детей, хронический тонзиллит в сочетании с аденоидами у 45 (32%) – 23 (14%), искривление перегородки носа 35 (25%) – 18 (11%) соответственно у больных БА без МС. Установлено, что аллергический ринит (АР) является фактором риска формирования БА и предшествует её развитию в 78,8% случаев.

Таким образом, как видно из данной таблицы у детей с БА метаболический синдром утяжеляет течение ЛОР-патологии и способствует хронизации процесса.

Таблица 16

Частота встречаемости ЛОР - патологии у детей БА

ЛОР патология	Группа БА с МС (n=140)		БА без МС (n=160)	
	Абс.	%	Абс.	%
Аллергический ринит	126	90	84	53
Хронический гайморит	64	46	36	23*
Хронический тонзиллит	136	85	94	59
Хронический тонзиллит в сочетании с аденоидами	45	32	23	14*
Вазомоторный ринит	108	77	78	49
Аденоиды	57	41	28	18*
Хронический гнойный отит	18	13	9	6*
Искривление перегородки носа	35	25	18	11*

Примечание: * - достоверность данных между группами (P<0,05)

У детей с БА и МС все клинические признаки отличались выраженностью и длительностью проявления. Так, например: у детей с БА на фоне МС преобладали ночные симптомы, тогда как в группе без МС в основном встречались дневные симптомы (табл. 17)

Таблица 17

Выраженность симптомов в зависимости от времени суток, (%)

Симптом	БА+МС (n=140)		БА (n=160)	
	Абс.	%	Абс.	%
Ночной	91	65,0	37	23,1
Дневной	49	35,0	123	76,9

Перкуторные изменения в легких отмечались у 216 детей из 300 обследованных с БА, среди них наибольший процент составили дети с МС

(118/140; 84,3% против 98/160; 61,3%). Данные изменения имели локальный характер в виде укорочения легочного звука, коробочного оттенка перкуторного звука и участков притупления перкуторного звука.

Мы обращали также внимание на частоту встречаемости клинических проявлений у детей с БА в зависимости от наличия МС (табл. 18).

Таблица 18

Частота встречаемости клинических проявлений у детей с БА, (%)

Симптомы	БА+МС (n=140)		БА (n=160)	
	Абс	%	Абс	%
Чувство нехватки воздуха	85	60,7	32	20,0*
Затрудненный выдох	88	62,9	59	36,9*
Свистящее дыхание	85	60,7	64	40,0*
Усиление кашля во время сна	75	53,6	59	36,9*
Чувство тревоги	90	64,3	43	26,9*
Кардиалгии	52	37,1	11	6,9*

Как видно из представленной таблицы у детей с БА и МС наиболее часто отмечалось чувство нехватки воздуха (60,7%; $P < 0,05$), затруднение выдоха (62,9%; $P < 0,05$), свистящее дыхание (60,7%; $P < 0,05$), усиление кашля во время сна (53,6%; $P < 0,05$). Наиболее часто дети с МС на фоне БА жаловались на чувство тревоги (64,3%; $P < 0,05$). Со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с МС на фоне БА в 37,1% отмечалась кардиалгия, тогда как при БА эти симптомы регистрировались только у 6,9% детей ($P < 0,05$).

Ведущими клиническими проявлениями у всех детей, больных БА были удушье и экспираторная одышка (рис. 4), притом у детей с БА+МС частота их встречаемости была выше.

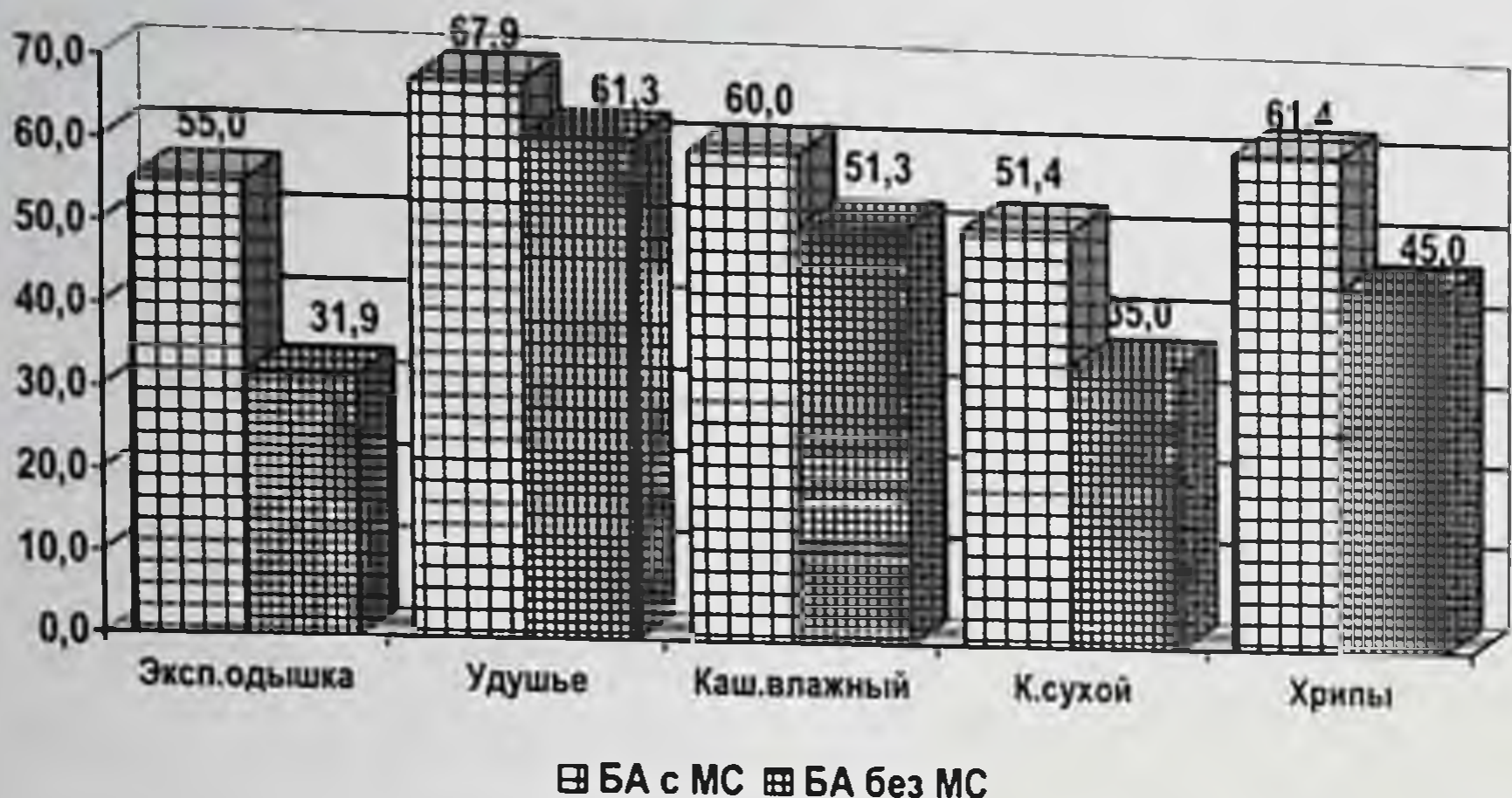


Рис. 4. Клинические проявления всех детей, больных БА

Отмечалось почти двух кратное повышение встречаемости экспираторной одышки в группе детей с БА и МС ($P < 0,05$) по сравнению с детьми с БА, ее продолжительность составила $5,8 \pm 0,2$ суток. При БА без МС одышка была менее выраженной у 51 (31,9%) больного, их продолжительность составляла $4,2 \pm 0,1$ суток ($P < 0,001$); у детей БА с МС приступы удушья отмечались у 95 (67,9%), их продолжительность составляла $5,0 \pm 0,2$ суток. У больных БА без МС приступы удушья были у 98 (61,3%), а их продолжительность составляла $4,0 \pm 0,2$ суток, что достоверно отличалось от группы детей с БА и МС ($P < 0,05$).

У больных БА с МС кашель был в основном влажный у 84 (60,0%) больных, у 72 (51,4%) – сухой, продолжительность влажного кашля составляла $9,6 \pm 0,2$ суток ($P < 0,001$), сухого кашля $4,0 \pm 0,2$ суток. У больных БА без МС влажный кашель был – у 82 (51,3%), сухой кашель – у 56 (35,0%) больных, продолжительность их составила $6,6 \pm 0,2$ и $3,2 \pm 0,1$ суток соответственно, что имело достоверное отличие ($P < 0,05$). Пероральные хрипы наблюдались в большинстве случаев у детей, больных БА с МС 86 (61,4%), продолжительность их составила $5,4 \pm 0,2$ суток ($P < 0,001$). Тогда как у больных БА без МС пероральные хрипы отмечались у 72 (45%) больных,

продолжительность их составила $3,5 \pm 0,2$ суток, что так же имело достоверное отличие ($P < 0,05$) (табл. 19).

Таблица 19

Продолжительность клинических проявлений у детей, сут

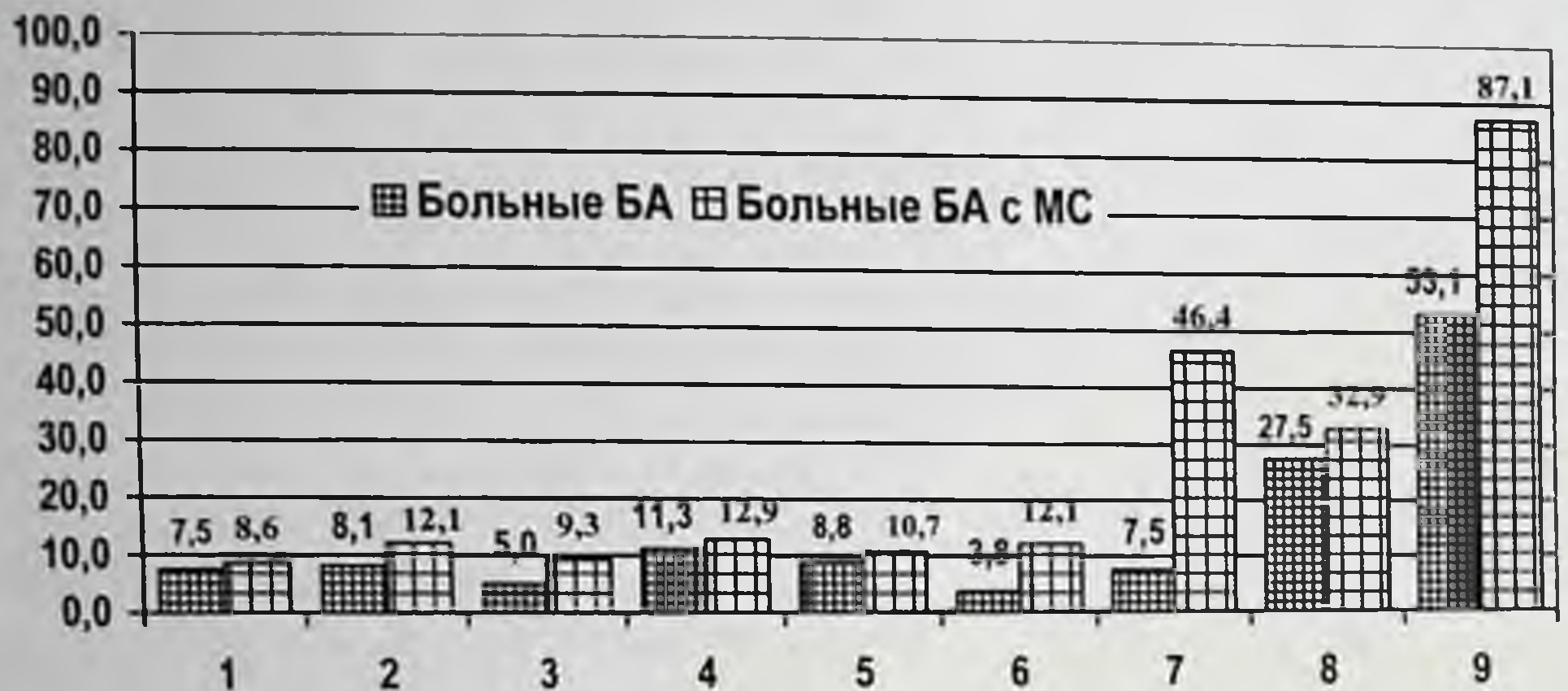
Показатель	Группа БА+МС (n=140)	БА без МС (n=160)	P
Экспираторная одышка	$5,8 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,1$	$< 0,001$
Приступы удушья	$5,0 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,2$	$< 0,001$
Кашель: - влажный	$9,6 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,2$	$< 0,001$
- сухой	$4,0 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,1$	$< 0,001$
Пероральные хрипы	$5,4 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2$	$< 0,001$

По данным рентгенологических исследований органов дыхания у всех обследованных детей с БА отмечались той или иной выраженности эмфизематозное расширение легких, из них с обеих сторон у 180 (60,0%) больных, поступивших в первые дни заболевания, усиление сосудистого рисунка отмечалось у 150 (50,0%) детей, более выраженное у детей с БА и МС. У 235 из 300 обследованных детей с БА (78,3%) выявлялись инфильтративные изменения в корнях легких с нарушением их рентгеноморфологической структуры, выраженность которых зависела от наличия МС.

Жалобы больных бронхиальной астмой с метаболическим синдромом приведены на (рис. 5).

Как видно из диаграммы частота жалоб, предъявляемые детьми с БА имела не однородную структуру и зависела от наличия МС при котором характерны были: у 65 детей - наличие повышенного аппетита (46,4% против 7,5%; $P < 0,05$); у 122 – головные боли (87,1% против 53,1%; $P < 0,05$). Так же у детей с БА и МС преобладали такие жалобы как: жажда (17/140; 12,1% против 6/160; 3,8%; $P < 0,05$), повышенная утомляемость (46/140; 32,9%

против 44/160; 27,5; $P < 0,05$). Жалобы на головные боли в 1,6 раз чаще отмечались в группе детей с БА и МС ($P < 0,05$).



1 – боли в области сердца, 2 –повышенная потливость, 3 - головокружение, 4 - боли в животе, 5 – носовые кровотечения, 6 – жажда, 7 – повышенный аппетит, 8 - повышенная утомляемость, 9 –головные боли

Рис. 5. Частота встречаемости жалоб среди обследованных детей в сравнительном аспекте

Таким образом, наличие у ребенка с БА метаболического синдрома имеет свои закономерности в характере предъявлений жалоб, что так же подтверждалось корреляционным анализом.

Интересно, что, несмотря на повышенную выраженность симптомов и существенное ограничение двигательной активности, эмоциональное состояние у пациентов с БА и ожирением страдает в меньшей степени. Это может свидетельствовать об относительной независимости субъективного самочувствия от общей негативной оценки собственного состояния больных БА и ожирением. Оценка самими больными результативности проводимого лечения продемонстрировала сходные результаты. Средний показатель уровня сложности в контроле БА у больных с ожирением был почти вдвое выше, чем у пациентов с нормальной массой тела. Аналогичная

закономерность выявлена и в отношении доли лиц с не полностью контролируемым течением заболевания [19].

Нервно-психическое развитие всех обследованных детей соответствовало возрасту (300 больных с БА). Очаговой неврологической симптоматики и патологических рефлексов выявлено не было. Нарушения эмоционального статуса отмечались у 33 детей с БА и МС, что составило 23,6%, у детей с БА этот показатель достигал 20% (28/160). 19 (13,6%) детей были негативно настроены, тогда как в группе без МС - 16 (10%) детей, у 14 (10,2%) больных с БА и МС отмечалась эмоциональная лабильность и плаксивость, тогда как у детей с БА в 1,4 раза реже (12/160; 7,5%). У 32,5% детей с МС отмечалось выраженное беспокойство (46/140) больных, а в группе сравнения – у 19,8% (32/160). Вялость и адинамия регистрировалась у 95 (67,5%) детей БА с МС, тогда как в группе сравнения у 55 (34,6%), что почти в 2 раза реже ($P < 0,05$).

Формирующийся паттерн частого и поверхностного дыхания при ожирении сопровождается одышкой, дискомфортом, чувством нехватки воздуха и свистящими хрипами. Состояние функции внешнего дыхания при ожирении и астме подробно изучено [16] и характеризуется снижением объема легких, сужением просвета дыхательных путей, уменьшением их диаметра, увеличением сопротивления воздушному потоку, изменением соотношения $ОФВ_1$ (объем форсированного выдоха за первую секунду)/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), уменьшением податливости грудной клетки из-за компрессии и возможного отложения жировой ткани непосредственно в грудной стенке, снижением личного комплаенса.

При оценке пикфлоуметрических показателей пациентов в постприступном периоде ПСВ 80% от должного регистрировалась в 52,1% и 83,1% случаев, соответственно, тогда как ПСВ $< 80\%$ от должного достоверно чаще встречалась в группе детей с МС на фоне БА ($P < 0,05$) (табл. 20).

Показатели пикфлоуметрии в исследуемых группах, (%)

Показатель	БА+МС (n=140)		БА+МС (n=160)		P<
	Абс.	%	Абс.	%	
ПСВ, 80% от должного	73	52,1%	133	83,1%	0,05
ПСВ, 60-80% от должного	53	37,9%	19	11,9%	0,05
ПСВ, < 60% от должного	14	10,0%	6	3,8%	0,05

Известно, что тяжесть БА отражается не только средним уровнем бронхиальной обструкции, но и колебаниями ПСВ в течение 24ч. Суточный разброс показателей ПСВ более чем на 20% рассматривается как диагностический признак БА, причем величина отклонений прямо пропорциональна тяжести заболевания. Нами было установлено, что при легкой интермиттирующей степени БА с МС показатели ПСВ были >80% от должной, а суточный разброс ПСВ был <20% (при БА без МС разброс также <20%). При легкой персистирующей степени БА с МС ПСВ>80%, разброс ПСВ составил 20-30%. При среднетяжелой персистирующей степени БА с МС ПСВ -70%, разброс ПСВ>30% (в контрольной группе ПСВ 60%, разброс ПСВ>20%).

При тяжелой персистирующей степени БА при МС ПСВ<60%, разброс ПСВ>30% (в контроле ПСВ<50%, разброс ПСВ>30%). По данным проведенного пикфлоумониторинга установлено, что у больных БА с МС были более выраженные увеличение основных показателей ФВД, чем у детей с БА без её изменений. Наиболее значимыми показателями спирометрии, наглядно отражающими процессы, происходящие в легких, являются: ЖЕЛ, ОФВ₁, МОС 25, МОС 50, МОС 75. В данном исследовании оценивались также степень снижения ЖЕЛ, нарушения бронхиальной проходимости, тип обструкции (на основании комбинации данных снижения МОС 25, МОС 50,

МОС 75) у детей старше 5 лет. Исходное исследование ФВД показало достоверное снижение всех показателей (в особенности жизненной ёмкости легких (ЖЕЛ)), у больных БА в сочетании с МС по сравнению с больными без МС (табл. 21).

У больных в период обострения выявлены умеренно выраженные нарушения ФВД по обструктивному типу. В группе с сочетанной патологией наблюдается нарушение по смешанному типу: умеренное снижение ОФВ1 и всех скоростных показателей сочетается с достаточно выраженным снижением показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ, при этом индекс Тиффно в норме из-за равновеликого снижения ОФВ1 и ЖЕЛ.

Таблица 21

Сравнительный анализ относительных величин спирометрии у детей I и II групп с БА (% от должных величин)

Показатели	БА+МС	БА без МС	Достоверность данных между группами (P<)
ЖЕЛ	65,3±3,55	75,5±2,73	0,05
ФЖЕЛ	71,1±2,56	71,6±2,6	-
ОФВ1	50,4±2,95	61,4±3,03	0,05
ОФВ1/ЖЕЛ	66,1±2,11	75,1±2,06	0,05
МОС25	53,6±1,97	64,6±1,98	0,05
МОС50	43,8±2,34	54,8±2,25	0,05
МОС75	61,4±2,06	70,3±2,58	0,05

Однако различия между данными показателями ФВД больных БА и больных БА на фоне МС недостоверны (P>0,05). У детей с МС и БА отчетливо прослеживается снижение МОС 25 больше, чем МОС 75, что соответствует проксимальному типу обструкции, тогда как у детей с БА без МС наблюдается равномерное снижение всех показателей МОС, что соответствует тотальному типу обструкции. Установлена статистически

значимая разница между группами по данным показателям, что говорит о более выраженной обструкции на фоне наличия МС.

При спирометрических исследованиях наблюдается снижение как объемных (ЖЕЛ, ФЖЕЛ), так и скоростных (ОФВ1, МОС25%, МОС50%, МОС75%) показателей. Среди всех больных детей с преобладанием рестриктивных нарушений 3/2 составили дети с избытком массы тела и 1/3 с нормальной массой тела. Показатели форсированного выдоха и жизненной емкости у больных БА с МС детей, по сравнению с аналогичными показателями у детей без МС, были статистически достоверно низкими в 2-3 раза (табл.22).

Таблица 22

Функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой
в зависимости от наличия метаболического синдрома

Заболевание	Показатели форсированного выдоха (л/сек)	Показатели жизненной емкости легких (л)
БА + МС, (n = 140)	1,46±0,45*	1,98±0,35*
БА без МС, (n = 160)	1,34±0,40*	1,91±0,30*

Примечание: числовые различия в сравнении с контролем достоверны (*)

По полученным результатам можно сказать, что наличие у детей с МС на фоне БА обуславливает изменение механических свойств легких, ограничивая дыхательную экскурсию и, соответственно снижая показатель ЖЕЛ. А воспалительный процесс в дыхательных путях при БА вызывает нарушение проходимости дыхательных путей, выражающееся в снижении скоростных показателей ОФВ1. Выявленные различия между группами свидетельствуют, на наш взгляд, о значительной роли МС в формировании характера клинического течения БА, БА в сочетании с МС оказывает более выраженное негативное влияние на показатели ФВД, нежели отдельно БА.

С учетом того, что проявления метаболического синдрома широко распространены в детской популяции изучение их характерных особенностей при бронхиальной астме является актуальным и своевременным. В связи с этим в данной главе представлены результаты анализа данных, полученных при проведении клинико-инструментальных и лабораторных исследования.

Как известно, основными симптомами МС является висцеральное ожирение, атерогенная дислипидемии, нарушения углеводного обмена и артериальная гипертензия.

В зависимости от тяжести ожирения дети с МС на фоне БА были распределены следующим образом: так в большинстве случаев дети имели степень ожирения от (+)2СО-(+)3СО и (+)3СО (39,3% и 31,4% соответственно) (табл. 23).

Таблица 23

Показатели ИМТ детей с МС на фоне БА по стандартным отклонениям, (%)

Стандартные отклонения	Количество детей (n=140)	
	Абс.	%
(+)2СО	29	20,7
(+)2СО-(+)3СО	55	39,3
(+)3СО	44	31,4
>(+)3СО	12	8,6

Ожирение в пределах стандартных отклонений (+)2СО имели 20,7% детей с МС на фоне БА. У 8,6% детей наблюдалось ожирения по стандартным отклонениям по ИМТ к возрасту свыше (+)3СО.

При антропометрических исследованиях нами было выявлено, что 71,4% (100/140) детей с БА имели абдоминальный тип ожирения. Как показано в таблице 24 у детей с МС на фоне БА отмечаются достоверно высокие показатели ОТ и ОБ ($P < 0,001$).

Показатели ОТ и ОБ у детей с МС на фоне БА

Группы	ОБ	ОТ	ОБ/ОТ
БА без МС (n=160)	62,4±0,49	76,1±0,52	0,82±0,003
БА с МС (n=140)	90,7±0,9	99,2±1,1	0,92±0,009
Достоверность: P<	0,001	0,001	0,001

При сравнительном анализе нами было установлено, что все дети с БА и МС обладали избыточно развитой подкожно-жировой клетчаткой, тогда как у детей с БА подкожно-жировая клетчатка была в пределах нормы. На основании расчёта коэффициента ОТ/ОБ определили, что 71,4% детей с БА и МС имели абдоминальный тип накопления жира, причем у мальчиков наиболее чаще (75 – 75,0% мальчиков и 25 (25,0%) девочек). У 37 детей – 26,4% характер распределения подкожно-жировой клетчатки был близким к равномерному. У детей с БА подкожно-жировой клетчатка была развита умеренно, а ОТ ни у кого не превышала 0,9 и в среднем составил – 0,82±0,003.

Установлена корреляционная зависимости показателей ожирения и коэффициента ОТ/ОБ среди детей с МС и БА ($r=+0,689$).

Одним из компонентов метаболического синдрома – является артериальная гипертензия. Она способствует развитию состояний приводящих к внезапной смерти человека [191]. Подъем АД в период приступа удушья объясним реакцией сердечно-сосудистой системы на стрессорное состояние, которым является приступ БА. С другой стороны, большинство больных БА с сопутствующей АГ реагируют ростом АД не только ухудшение и показателей проходимости дыхательных путей, но и на метеорологические, психоэмоциональные факторы.

В связи с тем, что нами выявлено преобладание изменений сердечно-сосудистой системы, у детей бронхиальной астмой с МС, проведено

электрокардиографическое обследование и измерение артериального давления.

У больных БА с МС отмечались выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, приглушенность тонов сердца, систолический шум, умеренное повышение артериального давления, а на ЭКГ отмечались синусовая тахикардия у 62 (44,3%) детей, признаки перегрузки правых отделов сердца у 40 (28,6%), сглаженность или инверсия зубца Т и смещения сегмента ST.

У детей с БА систолический шум отмечался лишь у 77 (48,1%) больных, артериальное давление у всех больных было нормальным.

Изменения в миокарде отмечались у 96 (68,6%) детей, больных БА с МС, характеризующееся проявлениями напряжения функционального изменения ЭКГ, среди которых ведущими являлись снижение вольтажа, уменьшение инверсии зубца Т, снижение зубца Р, удлинение P-Q, которые указывают на нарушение обменных процессов в миокарде.

При аускультации тоны сердца были приглушены у 110 (78,6%) больных БА с МС, систолический шум на верхушке сердца прослушивался у 26 (18,6%), акцент II тона на легочной артерии, указывающий на наличие легочной гипертензии у 15 (10,7%) детей. В ряде случаев отмечались усиление сосудистого рисунка, сглаженность талии сердца, расширение границ влево. В связи с этим, в нашу задачу входило выявить детей с повышенным артериальным давлением среди группы детей БА с МС.

В связи с тем, что 87,1% (122/140) детей бронхиальной астмой с МС жаловались на головные боли, которые чаще регистрировались во второй половине дня и в 30,0% (42/140) случаев сопровождаются повышением АД. В связи с тем, нами проведено 3-х кратное измерение артериального давления. Показатели АД представлены в таблице 25. При оценке показателей отмечались достоверные отличия между группами исследования. Средний уровень систолического АД составил $129,51 \pm 1,56$ мм рт. ст, диастолического АД - $81 \pm 1,19$ мм рт. ст.

Средние показатели АД у детей БА с МС

Признак	БА с МС	БА без МС	Р
Средние значение САД	129,51±1,56	110,42±3,62	<0,001
Средние значение ДАД	81±1,19	72±2,23	<0,001

АД соответствующее возрастной норме регистрировалось у 48,6% (68/140) детей с МС на фоне БА. Пограничные значения в виде высокого нормального АД имели 16,4% (23/140) обследованных: у 17 детей - по систолическому компоненту (САД), у 3 детей – по диастолическому (ДАД) и у 3 детей АД было высоким нормальным, как по систолическому, так и по диастолическому компоненту (табл. 26).

Таблица 26

Распределение обследованных детей с БА
в зависимости от показателей АД

АД	БА+МС		БА без МС	
	Абс.	%	Абс.	%
Норма	68	48,6	153	95,6
Нормально высокое	23	16,4	7	4,4
Высокое	37	26,4	-	-
Лабильное	12	8,6	-	-
Стабильное	37	26,4	-	-

Более 1/3 детей (35,0% - 49/140) имели повышенное АД в виде: лабильной АГ – у 8,6% (12/140) и стабильной АГ – у 26,4% (37/140).

У 26,4% (37/140) было высоким САД, у 1,4% (2/140) – ДАД и у 7,1% (10/140) САД и ДАД.

В группе детей с БА у 95,6% (153/160) детей АД было нормальным, и только 4,4% (7/160) обладали высоким нормальным САД.

Таким образом, среди детей основной группы достоверно чаще регистрировалось высокое нормальное ($p < 0,01$) и стойкое высокое АД ($p < 0,001$).

В результате анализа отмечено, что у детей с МС на фоне БА, страдавших АГ, имелась прямая пропорциональная зависимость ($r = 0,52$, $p < 0,001$) между уровнем АД и степенью ожирения. Также выявлена закономерная тенденция повышения АД при нарастании ОТ ($p < 0,01$) и степени ожирения ($p < 0,01$).

Таким образом, со стороны сердечно-сосудистой системы у детей БА с МС выявлены нарушения ритма в виде синусовой тахикардии, приглушенность тонов сердца, систолический шум, признаки нагрузки на миокард левого желудочка и расширением легочной артерии на фоне увеличения размеров полостей сердца. Полученные изменения при ЭКГ в сочетании с артериальной гипертензией, свидетельствуют о влиянии избыточной массы тела, в частности ожирения, на функциональное состояние сердца и сосудов через активацию симпатической нервной системы, что может способствовать формированию изменений характерных для гипертонической болезни. Полученные результаты подтверждают данные о том, что избыточная масса тела или ожирение у большинства детей, как и у взрослых, протекает на фоне АГ и выраженных нарушений суточного профиля АД [140, 195, 196, 210]. Формирование нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы происходит до клинической манифестации МС, а особенностью АГ у детей с ожирением, осложненным МС, является стойкое течение, рассогласованность циркадной организации АД. Наиболее часто регистрируются прогностически неблагоприятные варианты – стойкая систолическая, систоло-диастолическая АГ днем, систолическая АГ с недостаточным снижением АД в ночное время.

При ультразвуковом исследовании печени у 7 (5%) детей с БА и МС было выявлено увеличение размеров печени, повышение эхогенности печени у 32 (22,9%), что достоверно чаще ($P < 0,001$) при сравнении с детьми без МС

(12/160; 7,6%). Результаты, полученные при ультразвуковом исследовании печени, у детей с БА в виде повышенной эхогенности свидетельствуют об увеличении количества жира в клетках.

Повышение эхогенности поджелудочной железы отмечено у 31 (31,4%) ребенка с МС, что достоверно чаще ($P < 0,05$) в сравнении с группой детей без МС (25/160; 15,6%).

Среди всех обследованных с БА у 180 детей (60%) при пальпаторном исследовании было отмечено увеличение размеров ЩЖ до I-II степени. Наибольший процент среди данного контингента составили дети с МС (96/140; 68,6%). При УЗИ ЩЖ у данных детей установлены изменения эхоструктуры и повышение эхогенности, что указывает на ее диффузную гиперплазию.

Таким образом, наличие метаболического синдрома имеет непосредственное влияние на клиническую картину БА. У детей с МС неспецифическая гиперреактивность и течение бронхиальной астмы протекает тяжелее, что подтверждает возможность наличия двух мультифакториальных заболеваний у одного больного.

Высокая частота гастропатологии у детей БА с МС обусловлена преобладанием нарушений питания, наличием рефлексов возможно связанных с увеличением массы тела. Установлено, что у детей, больных БА с МС были более выражены увеличение ПСВ и основных показателей функции внешнего дыхания (ФВД), чем у детей с БА без её изменений.

Приведенные данные лишний раз подтверждают, что отягощающее влияние ожирения на исходы лечения больных БА носит в большинстве случаев объективный характер и требует дальнейшего изучения.

ГЛАВА 4.

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ В РАМКАХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Безусловно, при ожирении снижается подвижность стенок грудной клетки и, как следствие, уменьшается ее экскурсия. Кроме того, для пациентов с абдоминальным типом ожирения характерно высокое стояние купола диафрагмы, которое приводит к уменьшению дыхательного объема легких и затруднению легочной вентиляции [41, 42].

Не исключается также определенная роль в ухудшении течения БА на фоне ожирения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [12, 13]. Как известно, увеличение количества висцеральной жировой ткани неизбежно ведет к повышению внутрибрюшного давления, а это, в свою очередь, запускает механизм ретроградного заброса содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки в пищевод [43]. По имеющимся в настоящее время данным, у 50% больных БА и ожирением диагностируется ГЭРБ, в то время как у больных БА с нормальным ИМТ ГЭРБ диагностируется в 30% случаев [5]. Кроме того, ряд исследований свидетельствуют, что аспирация гастродуоденального содержимого в респираторный отдел дыхательных путей – патогенетическое звено в инициации воспалительного процесса в бронхах [5, 12, 13].

На фоне проводимой терапии обострения БА, ассоциированной с МС, статистически значимо чаще не происходит полного восстановления показателей функции внешнего дыхания (по данным спирографии, пикфлоуметрии), отражающих рестриктивные нарушения, степень выраженности которых прямо пропорциональна степени абдоминального ожирения [18].

Сообщается также, что наличие МС у больных БА значительно ухудшает ее клиническое течение [17]. Так, например, показатели функции внешнего дыхания (жизненная емкость легких, форсированная жизненная

емкость легких, объем форсированного выдоха за первую секунду, максимальная объемная скорость) при БА достоверно снижаются при абдоминальном характере ожирения, увеличении степени ожирения и степени АГ, повышении уровня гликемии натощак, выраженности атерогенных нарушений (возрастания концентрации триглицеридов и снижения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности), а также при СД 2-го типа. Кроме того, ожирение абдоминального типа, АГ, СД 2-го типа достоверно ухудшают контроль над симптомами БА.

Именно меньшая эффективность базисной терапии с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) считается наиболее клинически значимой особенностью течения БА у больных с МС [19]. Исследования последних лет показали, что повышенный уровень ФНО- α у пациентов с БА и ожирением подавляет противовоспалительный эффект ИГКС на клеточном уровне, тем самым делая лечение менее успешным [44]. Показано также, что на фоне имеющегося ожирения у лиц с БА нередко наблюдается толерантность к бронходилататорам [44]. Все это в конечном итоге ведет к повышению суточной дозы применяемых лекарственных препаратов и, как следствие, к усилению нежелательных побочных эффектов, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы. В результате у больных с избыточной массой тела и ожирением частота обострений БА, требующих госпитализаций в специализированные пульмонологические отделения, увеличивается в 4 раза по сравнению с больными БА, имеющими нормальный ИМТ [12].

Приведены данные биохимических исследований липидного (100 детей, из них 55 с МС+БА и 45 с БА) и углеводного обмена (100 детей, из них 55 с МС+БА и 45 с БА). Инсулинорезистентность (ИР) была определена у всех обследованных детей с МС+БА (140 детей) и у 45 детей с БА. Контрольную группу составили 18 практически здоровых детей.

В настоящее время известно, что нарушения регуляции обменных процессов, отвечающих за поддержание постоянной концентрации глюкозы в

крови и свободной, своевременной доставке углеводов к тканям, играют одну из основополагающих ролей при формировании сложного комплекса взаимосвязанных нарушений, именуемых МС [109, 139].

Изучение состояния углеводного обмена проводилось по показателям гликемии и инсулинемии натощак в ходе стандартного теста толерантности к глюкозе. Как видно из таблицы 27 у детей с МС+БА отмечается достоверное повышение показателей гликемии натощак $5,6 \pm 0,16$ ммоль/л по сравнению с показателями детей с БА ($4,1 \pm 0,12$ ммоль/л; $P < 0,05$) и контрольной группы ($3,85 \pm 0,46$ ммоль/л; $P < 0,05$).

Таблица 27

Показатели углеводного обмена у детей с бронхиальной астмой, ($M \pm m$)

Показатели	БА с МС (n=140)	БА без МС (n=45)	Контрольная группа (n=18)
Гликемия натощак ммоль/л	$5,6 \pm 0,16^{***\wedge\wedge}$	$4,1 \pm 0,12$	$3,85 \pm 0,46$
Гликемия через 120 мин	$6,2 \pm 0,44$	$5,9 \pm 0,35$	$5,8 \pm 0,38$
Инсулин натощак мкЕд/л	$28,3 \pm 5,31^{**}$	$18,1 \pm 3,78$	$12,5 \pm 2,54$
ИРИ через 120 мин, мкЕд/л	$61,44 \pm 10,1^{***\wedge}$	$34,5 \pm 6,22$	$27,8 \pm 5,64$
Ирнома	$3,83 \pm 0,52^{***\wedge}$	$2,38 \pm 0,48$	$1,82 \pm 0,36$

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (** - $P < 0,01$), ^ - различия относительно данных группы БА без МС значимы (^ - $P < 0,05$, ^^ - $P < 0,01$)

Измерение гликемии через 120 минут показало однонаправленность показателей во всех группах, но отмечается незначительное повышение в группе детей с МС+БА.

Показатели инсулина натощак у детей с МС и БА имели достоверную повышенность ($28,3 \pm 5,31$ мкЕд/л; $P < 0,01$) по сравнению с показателями

детей с БА ($18,1 \pm 3,8$ мкЕд/л) и контрольной группой ($12,5 \pm 2,54$ мкЕд/л). Тогда как у детей с БА эти показатели находились в пределах нормы.

Аналогичная тенденция отмечается и при анализе показателей ИРИ через 120 минут ($P < 0,001$).

На основании повышения показателей перорального теста на толерантность к глюкозе и секреторной активности β -клеток отмечалось почти 3-х кратное достоверное возрастание ИРнома у детей с МС и БА по отношению к контролю и почти 2-х кратное по отношению к детям с БА.

Уровень гликемии натощак у всех обследованных детей был в пределах нормы. Базальная гиперинсулинемия выявлялась 82,2% детей с МС при БА – значительно чаще, чем у детей с БА – 14% ($P < 0,001$). Несмотря на достаточно частое обнаружения значений ИРнома $> 2,77$ у детей с МС, разрешающим фактором формирования комплекса метаболических осложнений у детей, как и у взрослых, является выраженная инсулинорезистентность с гиперинсулинемией натощак и после нагрузки с глюкозой, что подтверждается достоверно более высокими значениями базального и стимулированного ИРИ, а также ИРнома у детей МС.

Учитывая патогенетическую значимость и влияние отклонений метаболизма углеводов на процесс развития и прогрессирование МС, была произведена оценка данного вида обмена и получены следующие результаты.

Сочетания нарушений углеводного обмена были выявлены у 26 (76,5%) детей. Наиболее часто встречалось сочетание повышенной гликемии натощак с увеличением базального инсулина, соответственно увеличением индексом инсулинорезистентности НОМА-R – у 21 (61,8%) детей ($P < 0,05$).

У подавляющего большинства детей определялась дислипидемия. Нарушение тех или иных показателей липидного обмена наблюдалось у всех обследуемых больных с МС на фоне БА. Наиболее выраженными в качественном и количественном отношении именными показателей липидотранспортной системы, выявляемых у наших больных детей, являлись гипертриглицеридемия, повышение ХС ЛПНП и снижение ЛПВП (табл. 28).

Как видно из данной таблицы у детей с МС+БА отмечается повышение показателей ОХС ($5,1 \pm 0,03$ ммоль/л против $4,2 \pm 0,18$; $P < 0,01$), ТГ ($1,63 \pm 0,01$ ммоль/л против $1,3 \pm 0,04$ ммоль/л; $P < 0,01$) и ЛПВП ($1,1 \pm 0,02$ ммоль/л против $1,32 \pm 0,05$ ммоль/л; $P < 0,01$) на фоне снижения ЛПНП ($3,43 \pm 0,03$ ммоль/л против $2,8 \pm 0,04$ ммоль/л; $P < 0,01$).

Таблица 28

Сравнительный анализ показателей липидного обмена
у обследованных детей

Показатели	БА с МС (n=140)	БА без МС (n=56)	Контрольная группа (n=18)
ОХС, ммоль/л	$5,1 \pm 0,03^{**}$	$4,38 \pm 0,01^{\wedge}$	$4,2 \pm 0,18$
ТГ, ммоль/л	$1,63 \pm 0,01^{**}$	$1,2 \pm 0,05^{\wedge}$	$1,3 \pm 0,04$
ЛПВП, ммоль/л	$1,1 \pm 0,02^{**}$	$1,24 \pm 0,02^{\wedge}$	$1,32 \pm 0,05$
ЛПНП, ммоль/л	$3,43 \pm 0,03^{**}$	$2,8 \pm 0,04^{\wedge\wedge}$	$2,4 \pm 0,05$
КА, ед	$3,24 \pm 0,11^{**}$	$2,14 \pm 0,06^{\wedge\wedge}$	$1,81 \pm 0,04$

Примечание: * - достоверность данных к контрольной группе (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$); ^ - достоверность данных между группой детей с БА и БА+МС (^ - $P < 0,05$; ^^ - $P < 0,01$)

Притом так же отмечается достоверный дисбаланс показателей липидного обмена и по сравнению с детьми с БА.

У детей с БА показатели липидного обмена находились в пределах референтных значений и достоверно не отличались от показателей контрольной группы, однако у данной категории детей все таки наблюдается тенденция к дисбалансу показателей ОХС ($4,38 \pm 0,01$ ммоль/л против $4,2 \pm 0,18$; $P < 0,05$), ТГ ($1,2 \pm 0,05$ ммоль/л против $1,3 \pm 0,04$ ммоль/л), ЛПВП ($1,24 \pm 0,02$ ммоль/л против $1,32 \pm 0,05$ ммоль/л) и ($2,8 \pm 0,04$ ммоль/л против $2,4 \pm 0,05$ ммоль/л).

Полученные результаты так же нашли свое отражение на КА ($3,24 \pm 0,11$ ед. против $1,81 \pm 0,04$; $P < 0,001$), имевшем достоверное повышение у детей с МС+БА, в группе детей с БА отмечалась тенденция к

патологическому нарастанию ($2,14 \pm 0,06$ ед. против $1,81 \pm 0,04$) по отношению к контролю.

У детей больных БА с МС при анализе структуры липидного спектра установлено, что различными нарушениями липидного обмена обладали 102 (72,9%) детей, из них у 8 (5,0%) детей с МС+БА на фоне нормальных показателей липидного профиля, был определен повышенный КА ($3,24 \pm 0,13$ ед.), указывающий на формирование атерогенной направленности жирового обмена ещё до появления характерных изменений.

Таким образом, в результате проведенного анализа обмена липидов у всех обследованных детей установлено, что его нарушения достоверно чаще встречались ($P < 0,001$) среди детей больных БА с МС. В структуре выявленных нами дислипидемий преобладало снижение ЛПВП ($P < 0,01$). Повышение ОХС у детей отмечалось за счет ЛПНП. Повышение такой атерогенной фракции как триглицериды было выявлено у каждого третьего ребенка.

Из полученных данных свидетельствует, что для детей БА с МС характерными являются нарушения углеводного и жирового обмена в виде снижения концентрации липопротеидов, повышения уровня триглицеридов крови и изменения теста на толерантность к глюкозе. Полученные изменения говорят в пользу атерогенного характера дислипидемии и скрытой гипергликемии, что подтверждает направленность метаболизма в сторону атерогенеза и инсулинорезистентности. Достоверное повышение средних показателей сахара в крови натощак и через 2 часа после нагрузки подтверждает их значимость в диагностике нарушений углеводного обмена у детей с МС. Высокая частота нарушений углеводного обмена у детей школьного возраста позволяет предположить о раннем начале их формирования, в связи, с чем все дети с МС нуждаются в проведении комплекса диагностических мероприятий, включающих определение уровня глюкозы натощак и после нагрузки, инсулина сыворотки крови для своевременной коррекции нарушений углеводного обмена.

При анализе липидограммы у детей основной группы была определена положительная корреляционная связь ($r=0,5$, $p<0,01$) между уровнем ТГ и показателями стандартных отклонений ИМТ к возрасту и сильная отрицательная зависимость ($r=-0,81$, $p<0,001$) между концентрациями ТГ (возрастала) и ХС ЛПВП (снижалась), которая значимо изменялась ($p<0,05$) с нарастанием показателей ИМТ (табл. 29).

Таблица 29

Зависимость уровня ТГ и ХС ЛПВП от показателей стандартных отклонений ИМТ к возрасту среди детей с МС и БА

Стандартные отклонения	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л
(+)2СО	1,6±0,01	1,2±0,03
(+)2СО-(+)3СО	2,0±0,02	1,0±0,02
(+)3СО	2,3±0,03*	0,8±0,01*
>(+)3СО	2,5±0,02*	0,7±0,01*

Примечание: * - достоверность данных по отношению к показателям группы детей с (+)2СО

Таким образом, по результатам комплексной оценки антропометрии, АД и биохимических показателей, среди детей основной группы, обязательным диагностическим критерием МС, при отсутствии других компонентов, обладали 31,4% (45/140). Обязательный критерий в сочетании с одним дополнительным (углеводный или липидный маркеры, либо АГ) имели 29,3% (41/140), с двумя дополнительными критериями («неполный МС») - 20,7% (29/140), с тремя дополнительными критериями (МС) - 12,9% (18/140) и все четыре дополнительных критерия – 5,0% (7/140).

Таким образом, в результате анализа всего спектра биохимических параметров среди детей с МС и БА установлено, что не имели отклонений лишь 31,4%. 29,3% обследованных обладали патологией одного из двух видов обмена (углеводного или липидного). 38,6% имели нарушения по двум

видам метаболизма в различных сочетаниях. Очевидным являлось то, что с прогрессированием ожирения возрастало количество и появлялись взаимосвязи между типичными для МС клинико-биохимическими изменениями, которые приобретали тенденцию мультикомпонентности, свидетельствуя о наличии ассоциаций между фактором ожирения и развитием основных маркеров МС.

Представление о жировой ткани как о пассивном хранилище энергетических резервов организма осталось в прошлом. Сегодня не вызывает сомнений, что жировая ткань является метаболически высоко активной и участвует не только в депонировании жиров и их своевременной мобилизации, но и в регуляции ряда обменных процессов в масштабах всего организма [24]. Исследования биохимических процессов в адипоцитах показали, что их активность не ограничивается влиянием на метаболические процессы. В частности, G.S. Hotamisligil и соавт. еще в начале 1990-х гг. выявили в клетках жировой ткани высокий уровень экспрессии ряда регуляторных факторов (цитокинов), принимавших участие в формировании и поддержании воспалительных процессов в организме [25]. Эти данные коренным образом изменили представления об ожирении как о состоянии, связанном только с избыточным накоплением жировой ткани и приводящем лишь к увеличению массы тела. Гипертрофия адипоцитов, имеющая место при ожирении, существенно изменяет нормальную функцию жировой ткани и ее клеточный состав. Сегодня ожирение принято считать системным явлением, сопровождающимся рядом признаков устойчивого, хотя и невысокого по интенсивности, воспалительного процесса [26]. Некоторые хемокины, продуцируемые адипоцитами (адипокинами), могут выполнять провоспалительную функцию и вовлекаться в патогенез БА, например ИЛ-6, зотаксин, ФНО-альфа, лептин, грелин. Другие молекулы, вовлеченные в БА (трансформирующий фактор роста бета 1), не являются исключительными в жировой ткани, но могут секретироваться в значительных количествах адипоцитами [27]. Продемонстрировано также, что патологические

компоненты, объединенные понятием метаболического синдрома, имеют в патогенезе много общих черт, связанных с активацией воспалительных явлений в ряде органов и тканей, включая жировую и мышечную [28]. Одним из следствий такого подхода является широко известная и во многом подтвержденная воспалительная модель возникновения атеросклеротических изменений сосудистого русла с развитием цереброваскулярной болезни и ишемической болезни сердца.

Показано, что при ожирении происходит существенная пролиферация клеток макрофагального типа в жировой ткани. При этом в ней повышаются уровни продукции таких провоспалительных цитокинов, как ФНО-альфа и один из факторов хемотаксиса моноцитов, что может объяснять более тяжелое течение БА при ожирении [29]. Это приводит к активации внутриклеточных сигнальных систем в адипоцитах и экспрессии указанных выше факторов, осуществляющих хемотаксис макрофагов и способствующих их миграции в жировую ткань. Последние в свою очередь активируют и усиливают воспалительные процессы во всей жировой ткани организма [30]. Впоследствии происходит генерализация воспаления с повышением синтеза провоспалительных цитокинов – ИЛ-1-бета, ИЛ-6, С-реактивного белка [31].

ФНО-альфа, уровень которого существенно повышен при ожирении, также играет роль в отдельных звеньях патогенеза БА, усиливая воспалительные явления в стенке бронхов. Таким образом, молекулярно-клеточные механизмы, участвующие в патогенезе как ожирения, так и БА, во многом совпадают. Значит, высока вероятность того, что они могут взаимно влиять друг на друга [32].

Механизм незозинофильного воспаления в бронхах при БА в сочетании с ожирением до конца не ясен, но считается, что нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей при БА ассоциирован с повышением уровней ИЛ-8, нейтрофильной эластазы и высокомолекулярной формы матриксной металлопротеиназы-9. Последнее свидетельствует о снижении активности тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ [33].

Помимо перечисленных выше цитокинов, непосредственно участвующих в инициации и регуляции воспалительных реакций, одну из ключевых ролей при ожирении играет лептин. Этот белок с гормональными функциями синтезируется в жировой ткани и обеспечивает передачу в гипоталамус сигнала о достижении необходимого уровня насыщения во время приема пищи и тем самым способствует подавлению чувства голода [34]. Связь лептина с воспалением также подтверждается обнаружением его повышенных сывороточных концентраций при хронических воспалительных процессах, включая БА [35]. Кроме того, увеличение сывороточных концентраций лептина при наличии сенсibilизации сопровождается нарастанием уровня продукции цитокинов, обеспечивающих развитие иммунного ответа по Th2-типу. Видимо, лептин способен влиять на течение БА через различные звенья ее патогенеза. Это и регуляторное звено, связанное с активацией определенных субпопуляций лимфоцитов, и эффекторное звено, определяющее развитие клинических явлений бронхиальной обструкции.

Таким образом, функция лептина при ожирении несколько противоречива. Теоретически его высокие уровни должны, снижая аппетит, препятствовать прогрессированию алиментарного ожирения. Фактически этого не происходит. Напротив, стимуляция пролиферации эндотелия скорее всего способствует улучшению кровоснабжения жировой ткани и ее прогрессивному росту. Провоспалительные функции лептина приводят к тому, что постоянно нарастающий объем жировой ткани становится не просто метаболически активным элементом организма, а постоянным источником факторов, поддерживающих системное воспаление, которое в свою очередь может утяжелять клиническое течение БА.

Как показывают результаты исследований, и БА, и ожирение – заболевания, формирующие в организме устойчивый воспалительный процесс. В первом случае более локальный, сосредоточенный преимущественно в стенках дыхательных путей, во втором случае – более

распространенный, влияющий на многие органы и системы. Условиями поддержания такого воспаления и его дальнейшего усиления могут быть:

- вовлечение в данный процесс больших объемов биологических тканей, в первую очередь жировой;

- участие в нем крупных сегментов иммунной системы, таких как врожденный и гуморальный иммунитет.

- сочетание и взаимное усиление этих факторов приводят к утяжелению клинического течения БА и затруднению контроля заболевания [36].

У всех детей с БА показатели были достоверно повышенными, наиболее выраженные нарушения отмечались при наличии МС. Анализ проведенных исследований показал значительное превышение уровня контроля цитокина IL-1 β , у детей с МС+БА - $286,2 \pm 17,5$ по сравнению с детьми с БА - $182,7 \pm 9,7$ ($P < 0,001$). Так же у всех детей с БА + МС достоверно повышались показатели – IL-4, IL-6, IL-8 ($P < 0,001$), ФНО- α ($P < 0,001$) по сравнению с детьми без МС (табл. 30).

ИЛ-6, продуцируемый активированными макрофагами жировой ткани, способен стимулировать реакции гуморального компонента иммунного ответа, которые контролируются Т-хелперами Th-2 типа [33]. Если принять во внимание, что патогенез БА включает в себя как хроническое персистирующее воспаление в стенке бронхов, так и смещение регуляторного профиля Т-хелперов именно в направлении реакций гуморального типа, то связь БА и ожирения становится более очевидной [12].

В проведенных ранее исследованиях было установлено значительное увеличение сывороточной активности ФНО- α у больных, имеющих признаки МС, уже на самых ранних этапах его развития, при этом повышение уровня ФНО- α положительно коррелирует с количеством компонентов МС [3, 6]. Исходя из того, что ФНО- α также играет важную роль в патогенезе БА, усиливая воспалительные изменения в стенке бронхов, можно сделать предположение о взаимоотягощающем влиянии БА и ожирения [20, 31].

Еще одним моментом, предрасполагающим к более тяжелому течению БА у пациентов с МС, является снижение на фоне ожирения продукции противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-10, подавляющего экспрессию воспалительных ИЛ-6 и ФНО- α [10, 31, 34].

Изучение показателей противовоспалительного цитокина ИЛ-4 показало повышение их уровня в 1,6 раз ($26,4 \pm 2,4$ пг/мл против $16,6 \pm 1,6$ пг/мл; $P < 0,01$), ИЛ-8 - 1,5 раза у детей при БА с МС ($138,7 \pm 6,6$ пг/мл против $92,2 \pm 0,6$ пг/мл; $P < 0,01$) соответственно по отношению к показателям детей с БА и без МС. При изучении содержания ИЛ6 у детей с МС и БА отмечается аналогичная картина, так отмечено его повышение в 1,7 раз ($77,6 \pm 2,3$ пг/мл против $46,3 \pm 0,6$ пг/мл; $P < 0,01$) (30).

Таблица 30

Сравнительный анализ содержания цитокинов у обследованных детей,
($M \pm m$)

Анализируемые показатели	Здоровые дети (n=30)	Больные БА без МС (n=36)	Больные БА с МС (n=44)
IL-1 β (пг/мл)	$27,8 \pm 2,6$	$182,7 \pm 9,74^{***}$	$286,2 \pm 17,4^{***\wedge\wedge}$
IL-4 (пг/мл)	$4,6 \pm 0,6$	$16,6 \pm 1,6^{***}$	$26,4 \pm 2,4^{***\wedge\wedge}$
IL-6 (пг/мл)	$18,7 \pm 2,1$	$46,3 \pm 0,6^{***}$	$77,6 \pm 2,3^{***\wedge\wedge}$
IL-8 (пг/мл)	$19,2 \pm 2,4$	$92,2 \pm 0,6^{***}$	$138,7 \pm 6,6^{***\wedge\wedge}$
ФНО- α (пг/мл)	$11,2 \pm 4,3$	$71,9 \pm 0,6^{***}$	$139,5 \pm 7,3^{***\wedge\wedge}$

Примечание: * - различия относительно данных группы здоровых детей значимы (***) - $P < 0,001$), ^ - различия относительно данных группы БА без МС значимы (\wedge - $P < 0,01$, $\wedge\wedge$ - $P < 0,01$)

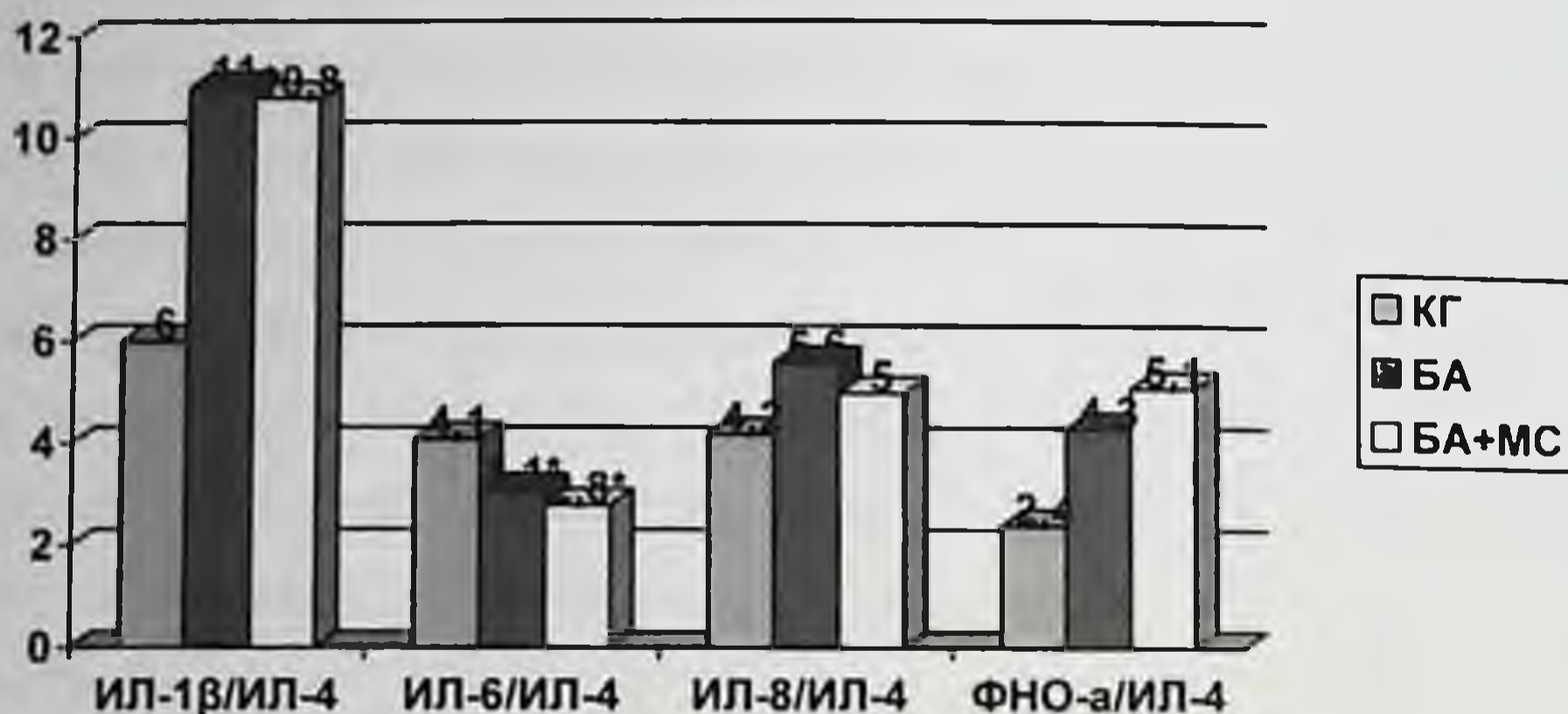
Наиболее выраженными оказались изменения ФНО- α . У детей с БА значения этого цитокина превышали контрольную группу в 6-12 раз. У больных БА с МС его содержание по сравнению с контролем увеличилось в 12,5 раза ($P < 0,001$). В проведенном нами исследовании средний уровень ФНО - α имел достоверные различия у детей с БА по отношению к контрольной группе ($71,9 \pm 0,6$ пг/мл против $11,2 \pm 4,3$ пг/мл; $P < 0,01$).

Таким образом, концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, ФНО- α у детей с БА достоверно превышали соответствующие контрольные значения, у детей с МС повышение этих данных было наиболее выраженное, что может свидетельствовать в пользу хронизации воспаления. Как видно из диаграммы 6 показатели соотношения про- и противовоспалительных цитокинов у детей больных БА были выше, однако соотношение ИЛ-6/ИЛ-4 снижался по сравнению с контрольными данными. Так соотношение ИЛ-1/ИЛ-4 у детей с БА было повышено по отношению как к контролю ($11,0 \pm 0,6$ против $6,0 \pm 0,1$ пг/мл; $P < 0,05$), так и к показателям детей с МС и БА ($11,0 \pm 0,6$ против $10,8 \pm 0,7$ пг/мл; $P > 0,05$) в 1,8 раз и 1,01 раз соответственно.

Соотношение ИЛ-8/ИЛ-4 в группе детей с БА повышался по отношению к контролю в 1,3 раза ($5,6 \pm 0,29$ против $4,2 \pm 0,3$ пг/мл; $P < 0,05$), а по отношению к показателям в группе БА+МС в 1,12 раз ($5,6 \pm 0,29$ против $5,0 \pm 0,25$ пг/мл; $P > 0,05$). Показатели ФНО- α /ИЛ-4 у детей с БА превышали показатели контроля в 1,8 раз ($4,3 \pm 0,31$ против $2,4 \pm 0,2$ пг/мл; $P < 0,05$), однако в 1,2 раза были достоверно ниже показателей детей с МС на фоне БА ($4,3 \pm 0,31$ против $5,1 \pm 0,2$ пг/мл; $P < 0,05$). Особенно хочется выделить соотношение ИЛ-6/ИЛ-4, которое у детей с БА было достоверно снижено по отношению к контрольной группе в 1,3 раза ($3,1 \pm 0,19$ против $4,1 \pm 0,22$ пг/мл; $P < 0,05$) и мел тенденцию к снижению по сравнению с детьми с МС и БА в 1,1 раз ($3,1 \pm 0,19$ против $2,8 \pm 0,2$ пг/мл).

Полученные данные подтверждают многочисленные исследования, которые свидетельствуют об увеличении провоспалительных цитокинов при БА [2, 5]. При этом установлено увеличение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4, что говорит о компенсаторном повышении этого цитокина. Однако у детей с МС на фоне БА отмечается почти 8 кратное повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови, чем при БА. Так же отмечается значимое повышение цитокина ИЛ-4 в 1,6 раз у детей с МС на фоне БА ($P < 0,01$), что, вероятно, свидетельствует о более

выраженной воспалительной реакции в дыхательных путях у детей с МС на фоне БА.



Примечание: * - достоверность данных по отношению к контрольной группе (КГ; $P < 0,05$)

Рис. 6. Показатели соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в сравнительном аспекте

На дальнейшем этапе нами была проведена корреляционная взаимосвязь показателей цитокинов и функции дыхания, в частности ПСВ, ОФВ1 и ОФВ1/ЖЕЛ (табл. 31).

Как видно из представленных данных отмечается прямая средняя корреляционная взаимосвязь с ИЛ1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α с показателями ПСВ, т.е. высокий уровень цитокинов в периферической крови способствует увеличению значений ПСВ ($r=0,572$; $r=0,604$; $r=0,685$; $r=0,525$; $r=0,472$ соответственно). Активность ИЛ1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α отрицательно коррелировали с показателями функции внешнего дыхания (ОФВ1, ОФВ1/ЖЕЛ).

Таким образом, полученные корреляционные взаимосвязи позволяют рассматривать данные цитокины в качестве маркеров степени тяжести БА.

Таблица 31

Корреляционные взаимосвязи уровней цитокинов и показателей
функции внешнего дыхания

Цитокины	ПСВ	ОФВ1	ОФВ1/ЖЕЛ
IL-1 β (пг/мл)	0,572	-0,762	-0,685
IL-4 (пг/мл)	0,604	-0,585	-0,723
IL-6 (пг/мл)	0,685	-0,694	-0,526
IL-8 (пг/мл)	0,525	-0,706	-0,601
ФНО- α (пг/мл)	0,472	-0,438	-0,502

Для установления взаимосвязи между уровнем спонтанной продукции цитокинов и клинико-лабораторными признаками МС, включая маркеры воспаления, проводился корреляционный анализ, результаты которого дали основания утверждать, что все определявшиеся цитокины оказались взаимосвязаны с признаками МС (табл. 32).

Таблица 32

Корреляционные взаимосвязи уровней цитокинов с клинико-лабораторными
признаками МС

Клинико- лабораторные признаки МС	Цитокины				
	IL-1 β (пг/мл)	IL-4 (пг/мл)	IL-6 (пг/мл)	IL-8 (пг/мл)	ФНО- α (пг/мл)
ИМТ выше +1СО	0,458	0,502	0,652	0,489	0,501
ОТ (свыше 0,9)	0,421	0,489	0,702	0,329	0,499
АД (свыше 110/75)	0,321	0,269	0,402	0,389	0,411
ИР (свыше 3,0)	0,369	0,321	0,470	0,356	0,410
КА (ЛПНП/ЛПВП) свыше 2,5	0,436	0,396	0,458	0,502	0,489

Хроническое субклиническое воспаление в патогенезе МС является звеном, связывающим ИР, АД, КА и другие проявления МС [30]. Процесс хронического субклинического воспаления реализуется за счет нарушения баланса в продукции про- и противовоспалительных цитокинов. Цитокины, являющиеся медиаторами воспаления, играют активную роль в развитии и поддержании ИР.

Обобщая результаты исследований, представленных в настоящей главе, можно заключить, что МС с БА у детей характеризуется:

1. Клинические проявления свидетельствуют о том, что у больных БА с МС симптомы имеют более тяжелое течение по сравнению с больными, страдающими БА. Пониженные показатели гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов встречались частоту больных детей БА с МС, что свидетельствовало о снижении реактивности организма. Высокая частота гастропатологии у детей БА с МС обусловлена преобладанием нарушений питания, наличием рефлексов возможно связанных с увеличением массы тела.
2. Установлено, что у детей, больных БА с МС, наблюдаются нестабильное течение БА и были более выраженные увеличение основных показателей функции внешнего дыхания (ФВД), чем у детей с БА без её изменений.
3. Большая частота осложненной, входящих в состав МС, обусловлена более высокую одномоментную встречаемости 3-х компонентов МС, в основном, в виде сочетание АО, АГ и разных вариантах ДЛП.
4. Полученные данные свидетельствуют, что для детей БА с МС характерными являются нарушения углеводного и жирового обмена в виде снижения концентрации ЛПВП, повышения уровня триглицеридов крови, гликированного гемоглобина и изменения теста на толерантность к глюкозе. Полученные изменения говорят в пользу атерогенного характера дислипидемии и скрытой гипергликемии, что подтверждает направленность метаболизма в сторону атерогенеза и инсулинорезистентности.

5. Высокая частота нарушений углеводного обмена у детей школьного возраста позволяет предположить о раннем начале их формирования, в связи с чем все дети с МС нуждаются в проведении комплекса диагностических мероприятий, включающих определение уровня глюкозы натощак и инсулина в сыворотке крови для своевременной корреляции нарушений углеводного обмена.

6. Дисбалансом показателей цитокинового статуса. Выработка цитокинов стимулирует дальнейшее развитие и поддержание воспалительного ответа у детей при БА, выраженность которого зависит от наличия МС.

ГЛАВА 5.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЕГО РЕАБИЛИТАЦИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

На современном этапе актуальность приобретает вопрос сочетанного течения широко распространенных и социально значимых заболеваний, таких как БА и МС. Ряд научных публикаций демонстрирует наличие между этими нозологическими формами многочисленных и сложных патогенетических связей, способствующих возникновению феномена взаимоотягощения, который ограничивает возможность контролируемого течения БА и снижает КЖ данной категории пациентов.

Комплексный подход к организации лечебно-профилактических мероприятий с акцентом на обучение и дозированные ФТ у данной категории пациентов, позволит повысить эффективность проводимой противоастматической терапии, уровень контроля над БА, восстановить профессиональный и социальный статус, и как следствие, улучшить КЖ пациентов.

В последнее время отмечается пристальное внимание к метаболическому синдрому (МС) как со стороны терапевтов, так и педиатров. Среди взрослых пациентов распространенность МС составляет от 5 до 25%, причем с возрастом процент встречаемости МС увеличивается до 30–40%. Среди детей и подростков распространенность МС при применении разных критериев диагностики колеблется в пределах от 0,4 до 25%. Современная концепция развития компонентов МС подразумевает наличие единого механизма формирования указанных заболеваний через процессы нейрогуморальной дисрегуляции.

Началом этого континуума являются факторы риска, многие из которых присутствуют с самого раннего периода жизни. Поэтому дети и подростки представляются оптимальным контингентом для изучения ранних

особенностей формирования заболеваний, входящих в реестр МС. Отсутствие единого варианта течения состояний, входящих в группу МС, говорит о том, что, по-видимому, существуют определенные маркеры, способствующие формированию полной формы МС у отдельно взятого индивидуума с эпизодами повышения артериального давления (АД) и лишним весом в анамнезе.

Диагностика ранних маркеров заболевания и «предсказание» возможности его развития позволят разработать адекватные меры по предупреждению возникновения и прогрессирования болезни.

На ранних этапах все заболевания, ассоциированные с лишним весом, являются обратимыми и разработка простых и доступных методов прогнозирования течения заболевания позволит своевременно начать профилактические мероприятия по предупреждению формирования как МС в целом, так и дальнейшего прогрессирования его компонентов.

На основании вышеизложенного был разработан опросник, состоящий из 58 вопросов, включающих:

данные анамнеза с учетом акушерско-гинекологический анамнеза и соматического статуса матери;

принципы вскармливания ребенка;

наличия вредных привычек отца;

наследственная отягощенность по аллергопатологии, сердечно-сосудистым заболеваниям и ожирению;

данные преморбидного фона ребенка;

режим образа жизни и питания (см. приложение).

В результате проведения анкетирования среди 300 отобранных детей нами было установлено, что высокий риск развития МС отмечается у 140 детей, которым в последующем был установлен МС, тогда как у 90 детей регистрировался умеренный риск, а у 70 детей – минимальный (табл. 33).

Бальные показатели анкетированных детей

Баллы	Риск развития МС	Средний балл	Кол-во обследованных	
			Абс.	%
от 57 до 62	минимальный	59,5±0,5	70	23,3
от 63 до 114	Умеренный	88,5±1,1	90	30,0
от 115 и более	Высокий	121,4±1,3	140	46,7

При дальнейшем обследовании МС был диагностирован у 140 детей с высоким риском развития МС на фоне БА, у данной категории детей отмечались высокие показатели ИМТ, диапазон стандартных отклонений соответствовал (+) 2 СО - (+) 3 СО – ожирение.

У 90 детей с умеренным риском развития МС на фоне БА показатели ИМТ соответствовали диапазону стандартных отклонений соответствовал (+) 1 СО - (+) 2 СО – избыточная масса тела.

У 70 детей бальная оценка по анкете-опроснику соответствовала минимальному риску развития МС при БА, их показатели ИМТ находились в диапазоне 0 - (+) 1 СО – норма.

На основании полученных данных было разработано программное обеспечение для ЭВМ «Прогнозирование риска развития метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой» рис. 6.

Надежность опросника и программного обеспечения - это способность давать постоянные и точные измерения.

Внутреннее постоянство оценивается вычислением коэффициента альфа-Кронбаха для каждой шкалы по формуле:

$$\alpha = \frac{N}{N-1} \left(\frac{\sigma_X^2 - \sum_{i=1}^N \sigma_{Y_i}^2}{\sigma_X^2} \right)_{\text{mit}} \quad X = \sum_{i=1}^N Y_i,$$

Где

N - количество пунктов (заданий) опросника

σ_x^2 — дисперсия суммарных баллов по всему опроснику

$\sigma_{y_i}^2$ - дисперсия по одной шкале опросника.

Анкета опроса №

ФИО ребенка _____ Национальность _____ Пол _____ Возраст ребенка _____

Домашний адрес, телефон: _____ Вес при рождении _____ Рост при рождении _____

Возраст матери: От какой беременности: _____ От каких родов: _____ Интервал между родами _____

Ростаненный ли был? Ребенок родился недоношенным

Течение беременности с токсикозом _____ Течение родов: нормальное _____

Исключение ребенка до 1 года: нормальное _____

Имеется ли у матери хронические заболевания:

бронхиальная астма бронхиальный аллергит гипертоническая болезнь

сахарный диабет сахарный диабет гипертензионная болезнь

болезни почек хроническая почечная недостаточность

Вредные привычки отца:

Курение употребление алкоголя употребление наркотиков

Имеется ли у ребенка врожденные заболевания:

рахит безжелезистая недостаточность

Печеночно-почечная недостаточность Эндокринопатия врожденного типа

заболевания щитовидной железы отставание в эмоциональном развитии

Имеется ли аллергия на что-либо у близких родственников:

лекарственная аллергия пищевая аллергия аллергия от укусов

Начало настоящего заболевания? острое _____ Температура тела ребенка? норма _____

Жалобы:

кашель затрудненное дыхание приступы удушья чихание слезотечение

Были ли у ребенка внезапные эпизоды такого кашля, связанные с криком?

Время приступов: днем ночью _____

Беспокоит ли ребенка кашель, связанный с криком в груди после контакта с вешками:

Желтые Паронихии Пыль При перемене погоды

Выход _____ Дата _____

Анкета опроса №

ФИО ребенка _____ Национальность _____ Пол _____ Возраст ребенка _____

Домашний адрес, телефон: _____ Вес при рождении _____ Рост при рождении _____

Возраст матери: От какой беременности: _____ От каких родов: _____ Интервал между родами _____

Использовались ли какие-либо лекарственные средства для облегчения дыхания у ребенка? Облегчались ли симптомы после приема этих средств?

Болезнь у вашего ребенка:

острый респираторный заболевание Бронхит

воспалением легких

Проводилось ли лечение, был ли результат?

Когда впервые у ребенка появились длительные приступы кашля? Течение кашля: _____

Говорил ли вам врач, что у вашего ребенка бронхиальная астма?

Имеется ли у ребенка какие-либо аллергические заболевания:

аллергический насморк крапивница гипертоническая болезнь

Имеется ли:

Сахарный диабет Сахарный диабет

Сахарный диабет 2 типа у матери Сахарный диабет 2 типа у отца

Сахарный диабет 2 типа у отца Гипертоническая болезнь у матери

Сахарный диабет 2 типа у отца Гипертоническая болезнь у отца

Ваш ребенок: нормальное _____ Говорили ли Вам, что у вашего ребенка холодный нос?

В режиме питания ребенка преобладает: вегетарианской группы питания _____

Во сколько вечера укладываете ребенка? в шесть часов вечера _____

В вашей семье замечено ли умирать второй раз, поздно, после сна?

Выход _____ Имя _____ Готово _____

Считается, что об удовлетворительной внутренней согласованности теста можно судить, если коэффициент альфа находится в пределах 0,7-0,9. В предлагаемом опроснике для всех шкал коэффициент Кронбаха больше 0,70.

Кроме того, надежность суммарной шкалы вычисляется при помощи разбивки суммарной шкалы случайным образом на две половины (метод split-half), посредством определения split-half коэффициента Спирмена-Брауна по формуле:

$$r_{cb} = 2r_{xy} / (1 + r_{xy}), \text{ где:}$$

r_{cb} - коэффициент split-half надежности;

r_{xy} - корреляция между двумя половинами шкал.

Коэффициент split-half надежности предлагаемого опросника равен 0,77.

Воспроизводимость отражает степень схожести результатов измерений с помощью изучаемого инструмента через определенный промежуток

времени. Воспроизводимость определяется методом повторных тестов (тест-ретест надежность).

Коэффициент надежности равен коэффициенту корреляции между результатами повторных исследований одних и тех же испытуемых с помощью одного и того же теста.

Ретестовая надежность выявляет ошибки измерения, связанные с временными колебаниями состояния обследуемых, с организацией и условиями повторных обследований, с запоминанием собственных ответов и др. Чем выше ретестовая надежность теста, тем менее чувствительны результаты к обычным изменениям состояния испытуемого и обстановке тестирования.

Подсчитывается коэффициент корреляции произведения моментов Пирсона r_{12} по следующей формуле (Бодалев А.А., Столин В.В. Общая психодиагностика. - М., 1987):

$$r_{12} = \frac{\sum x_{1i} x_{2i} - (\sum x_{1i} / n) (\sum x_{2i} / n)}{\sqrt{(\sum x_{1i}^2 - (\sum x_{1i})^2 / n) (\sum x_{2i}^2 - (\sum x_{2i})^2 / n)}}$$

где:

x_{1i} - тестовый балл i -того испытуемого при первом измерении;

x_{2i} - тестовый балл того же испытуемого при повторном измерении;

n - количество испытуемых.

Коэффициент корреляции произведения моментов Пирсона r_{12} предлагаемого опросника равен - 0,9.

Валидность - это адекватность теста, соответствие теста своему назначению, т.е. мера соответствия тестовых оценок представлениям о сущности измеряемого с помощью этих оценок свойства, параметра или качества. Это понятие, указывающее, что тест измеряет и насколько хорошо он это делает.

Предлагаемый опросник валиден по всем исследованным аспектам валидности. Внешняя и содержательная валидность характеризует соответствие состава теста общему замыслу теста; определяет в какой

степени пункты, включенные в тест, охватывают желаемый диапазон ситуаций. Каждый пункт опросника по своей смысловой нагрузке должен соответствовать, по крайней мере, одному из заложенных в нем содержательных компонентов.

Внешнюю и содержательную валидность необходимо оценивать с помощью группы опытных хирургов, с учетом литературных данных и отзывов больных в ходе предварительного тестирования. Это необходимо для определения соответствия вопросов и шкал опросника симптоматике послеоперационного периода.

Конструктивная валидность - это показатель того, насколько структура опросника позволяет достоверно измерить то, что он должен измерить. При оценке конструктивной валидности строятся определенные гипотезы, в основе которых лежат различные факторы. В процессе исследования эти теоретические положения подтверждают или опровергают. Конструктивная валидность может быть конвергентной или дискриминантной, и при обоих вариантах она предполагает оценку взаимосвязи изучаемой шкалы с определенными характеристиками. При оценке конвергентной валидности результаты двух способов измерения одной характеристики должны коррелировать между собой. Дискриминантная валидность подразумевает, что результаты измерения различных характеристик не связаны между собой.

Чувствительность опросника - это сенситивность опросника к изменениям, т.е. способность опросника давать достоверные изменения баллов качества жизни в соответствии с изменениями в состоянии респондента (например, в процессе лечения больного). Тест, выбранный для оценки эффективности установления детей для группы риска, обязательно должен быть чувствительным к динамике исследуемого показателя. То есть измеряемый с помощью теста показатель должен демонстрировать изменения, возникающие в результате динамического наблюдения.

Для расчета чувствительности рекомендуется использовать определение парного критерия Стьюдента.

У каждого больного вычисляется изменение тестового балла d , затем вычисляется для группы обследованных среднее этих изменений d и его стандартная ошибка Дельта, вычисляется, значение критерия Стьюдента t и выполняется сравнение полученного значения t с критическим для уровня значимости 0,01 для числа степеней свободы $v = n - 1$ (в данном исследовании критический $t = 2,787$).

В настоящем исследовании $d = 8,9\%$; Дельта $d = 2,35\%$; $t = 3,787$, таким образом t полученное из таблицы критических значений меньше полученного нами, а значит опросник имеет статистически значимую чувствительность.

Таким образом, данные методические рекомендации позволяют, используя предложенных опросник и программное обеспечение по прогнозированию риска развития МС на фоне БА у детей.

На основании вышеизложенного были предложены методы реабилитационных мероприятий в зависимости от степени риска развития МС при БА у детей:

При минимальном риске развития МС – наблюдение за ребенком в динамике;

При умеренном риске развития МС – рекомендации по здоровому образу жизни с предоставлением печатной информации, индивидуальным расчетом калорийности рациона в зависимости от возрастно-половых особенностей с содержанием жира менее 30% суточной калорийности и ограничением легкоусвояемых углеводов, ежемесячными беседами по питанию и увеличению физической активности и проведением антропометрии;

При высоком риске развития МС – препараты метформина в сочетании с немедикаментозной коррекцией. Препарат назначался при отсутствии противопоказаний в начальной дозе – 500 мг однократно после ужина. Далее, при хорошей переносимости в течение 14 дней, доза постепенно увеличивалась: 750 мг/сут (250 мг после завтрака и 500 мг после ужина) в течение 7 дней, затем – по 500 мг дважды в день (1000 мг/сут) в течение 6-12

месяцев. При назначении препарата исключались противопоказания: выраженные нарушения функции печени и почек, сердечная недостаточность, тяжелая анемия.

После проведение реабилитационных мероприятий через 12 месяцев число обострений сократилось в среднем до $1,4 \pm 0,14$ раз, тогда как исходно до получения реабилитационных мероприятий они в среднем составляли $3,4 \pm 0,16$ раз в год.

Таким образом, применение способа прогнозирования развития МС у больных БА с учетом методов реабилитации, приводит к достоверному уменьшению частоты обострений основного заболевания.

Для формирования модели прогнозирования развития МС у детей проведен многофакторный дискриминантный анализ. На основании проведенных исследований проводилась математическая обработка результатов. Результатом дискриминантного анализа явилась оценка коэффициентов математической модели – линейной дискриминантной функции: $f = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + C$, где x_i – наиболее информативные из анализируемых признаков, a_i – коэффициенты, C – константа.

Для практического применения полученной модели по каждому новому объекту (пациенту), который должен быть классифицирован, вычисляются все функции классификации, подставляются измеренные величины предикторов и вычисляется ее количественное выражение. Пациент должен быть отнесен к тому классу, для которого функция классификации примет наибольшее значение. В исходную совокупность дискриминантных переменных были включены несколько статистически значимых клинико-лабораторные показатели: антропометрические (ИМТ, ОТ), показатели АД (САД, ДАД), цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-а), ИР и КА (ЛПНП/ЛПВП). Тест, проведенный с помощью критерия «Лямбда Уилкса», на предмет, значимо ли различаются между собой средние значения дискриминантных функций во всех группах, показал значимый результат ($p < 0,05$) (табл. 33).

Итоги анализа дискриминантных функций

Дискриминантная переменная (предиктор), χ^2	Лямбда Уилкса, Λ	F-исключения	p-уровень	F-статистика существенности модели
ИМТ	0,50	21,8	p=0,00009	16,6 p<0,00001
ОТ	0,46	18,8	p=0,00009	
показатели АД,	0,38	9,4	p=0,005	
ИР,	0,32	5,4	p=0,02	
КА	0,39	9,2	p=0,005	
ИЛ-4	0,34	5,1	p=0,02	
ИЛ-6	0,49	20,9	p=0,00009	
ФНО-а	0,36	8,8	p=0,006	

Чем ближе λ к 0, тем лучше различие классов. Анализ коэффициентов для канонических переменных продемонстрировал, что наибольший относительный вклад в значение группирующих переменных вносят ИМТ, ОТ, показатели АД, ИР, КА и ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-а. Величина F-критерия существенности модели составила 16,6 с уровнем значимости $p < 0,01$, что свидетельствует о высокой чувствительности и значимости данной математической модели (табл. 35). Точность предсказания по моделирующей выборке в целом составила 93,1%.

Выявлено, что для детей с МС на фоне БА наиболее информативными параметрами являлись: ИМТ ($p=0,00009$), ОТ ($p=0,00009$), показатели АД ($p=0,005$), ИР ($p=0,02$), КА ($p=0,005$) и ИЛ-4 ($p=0,02$), ИЛ-6 ($p=0,00009$), ФНО-а ($p=0,006$).

С помощью линейных классификационных функций были рассчитаны дискриминантные уравнения (для отнесения объекта к одной из групп):

$$F1 = -139,67 + 9,59 * X1 + 0,79 * X2 - 0,12 * X3 + 0,08 * X4.$$

$$F2 = -186,39 + 11,15 * X1 + 1,17 * X2 - 0,59 * X3 + 0,10 * X4.$$

Где F1 – высокий риск развития МС, F2 – минимальный риск развития МС, X1 – ИМТ, X2 - ИЛ-6, X3 – ОТ, X4 – КА, X5 - показатели АД, X6 – ФНО-а, X7 – ИЛ-4, X8 - ИР.

Объект относится к той группе, где $\max F1(i=1, k)$, k – количество групп, k= 2. Расстояние Маханаланобиса, с помощью которого оценивалась, сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у детей с развитием МС при БА и БА без МС составило - $D2 = 10,98965$ ($p = 0,000001$), $F = 16,67395$.

Таблица 35

Коэффициенты дискриминантной диагностической модели

Группирующая переменная, f_i	Дискриминантная переменная (предиктор), χ_i	Коэффициент, α_i	Точность предсказания по моделирующей выборке (n=44)
F1 – высокий риск развития МС	Константа С	-139,67	81,8%
	ИМТ	9,59	
	ОТ	8,25	
	показатели АД,	5,29	
	ИР,	1,09	
	КА	6,52	
	ИЛ-4	2,25	
	ИЛ-6	10,25	
	ФНО-а	4,36	
F2 – минимальный риск развития МС	Константа С	-186,39	100%
	ИМТ	11,15	
	ОТ	5,6	
	показатели АД,	4,8	
	ИР,	1,59	
	КА	6,9	
	ИЛ-4	2,17	
	ИЛ-6	10,5	
	ФНО-а	4,2	

На основе вышеизложенного были разработаны схемы диагностики МС у детей с БА, (рис. 7).

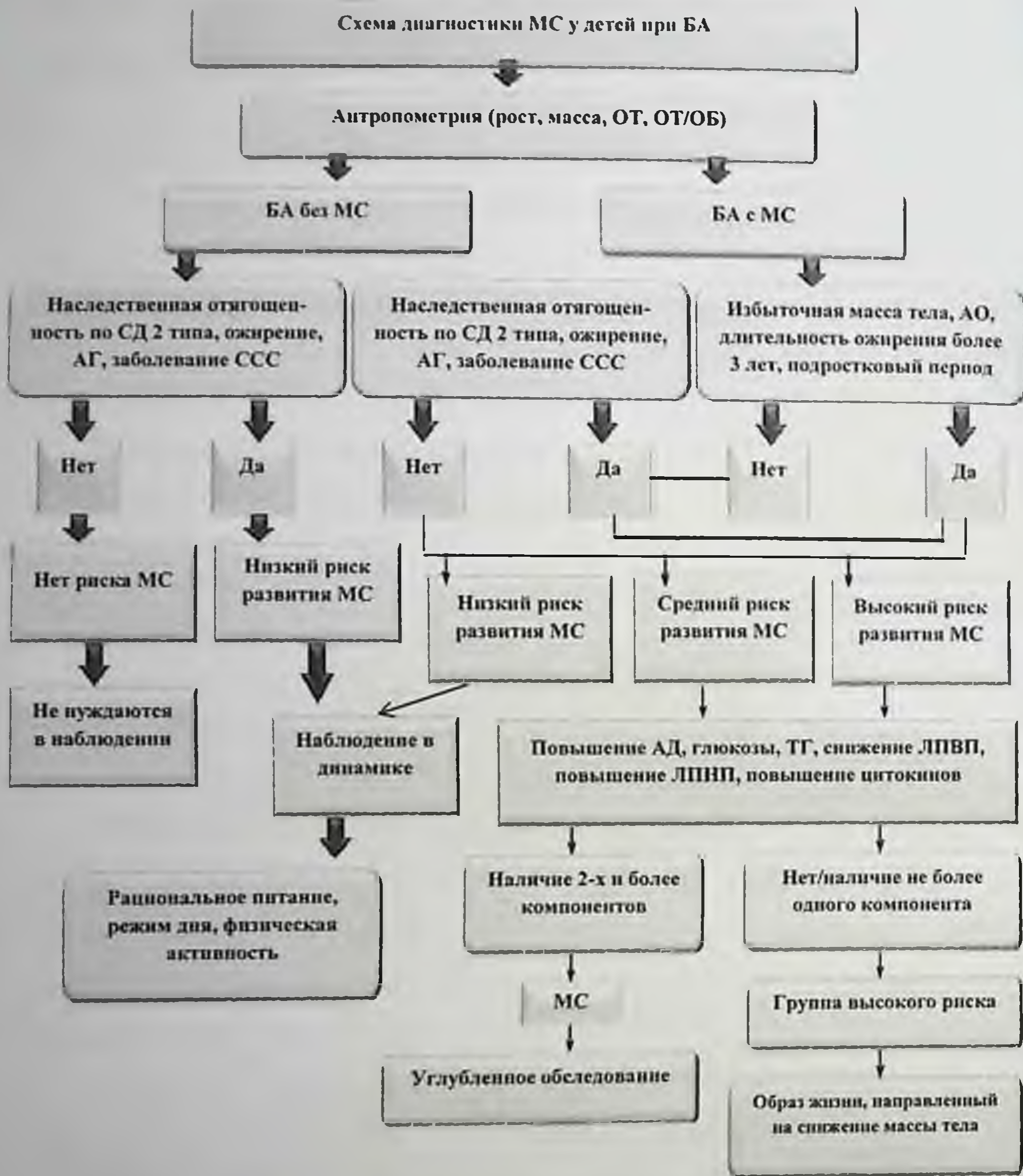


Рис. 7. Схема диагностики в зависимости от степени риска МС при БА

так диагностические мероприятия должны включать, оценку антропометрических показателей, позволяющих определить степень ожирения и характер распределения жировой ткани, оценку семейного (генетическая предрасположенность к ожирению, СД 2 типа, ишемической

болезни сердца, артериальной гипертензии, заболеваниям органов дыхания, щитовидной железы и пр.) и социального (пищевые привычки, степень физической активности, социально-экономический уровень семьи и пр.) анамнеза. В связи с высокой частотой АГ необходимо проведение мониторинга АД, ЭКГ. При первичном осмотре, а так же по показаниям в динамике проводятся консультации специалистов (аллерголог, пульмонолог, невропатолог, эндокринолог, окулист, гастроэнтеролог, кардиолог и пр.). На основании выявленных в результате проведенного комплексного обследования закономерностей разработана схема диагностических мероприятий в зависимости от степени риска развития МС

Учитывая поражения органов дыхания, показано проведение спирографического или пикфлоуметрического исследования. В целом диагностический алгоритм должен включать в себя два этапа: базовый этап и этап углубленного обследования.

Углублённое обследование, в дополнение к базовому, предусматривает исследование гормонального статуса, исследование центральной и вегетативной нервной систем, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания. Спектр методик может быть расширен за счет диагностических возможностей (рис. 8).

Таким образом, для прогнозирования риска развития МС на фоне БА у детей рекомендуется использование разработанного опросника в условиях СВП сельского типа, где компьютерная оснащённость недоступна и программный продукт в СП, где имеется компьютерная оснащённость, которые являются надёжными и валидными. Прогностическими предикторами риска развития МС при БА у детей являются: ИМТ, ОТ, показатели АД, ИР, КА и ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-а. Применение опросника и программного обеспечения для прогнозирования риска развития МС на фоне БА позволит: установить группу риска развития МС у детей с БА для динамического наблюдения; оптимизировать проведение реабилитационных мероприятий; проводить более адекватную коррекцию нарушений.

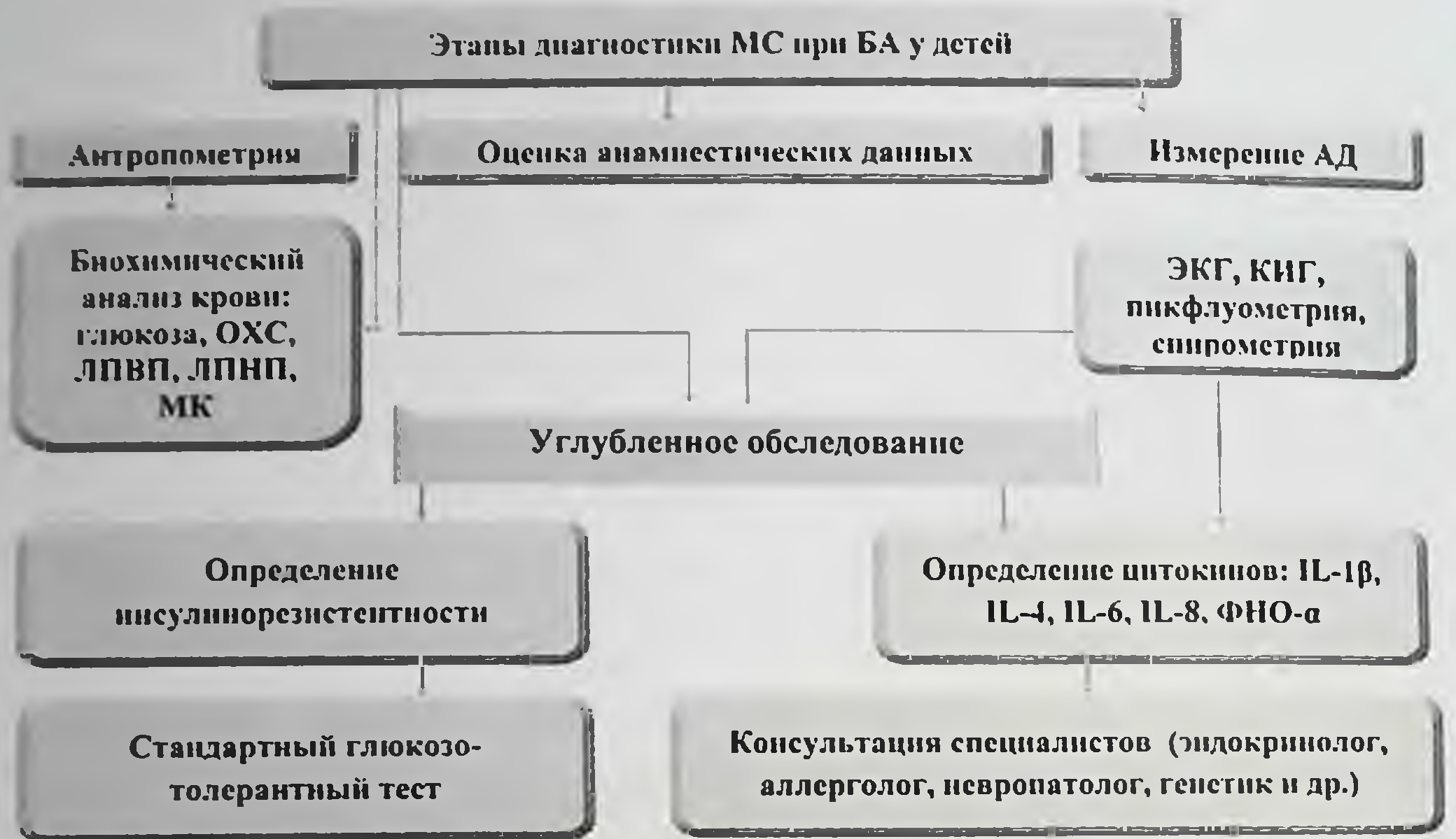


Рис. 8. Схема диагностики метаболического синдрома при бронхиальной астме у детей

На основании выявленных в результате проведенного обследования закономерностей разработаны схемы диагностических мероприятий в зависимости от степени развития метаболического синдрома, где четко изложена схема и этапы диагностики МС у детей при БА.

ГЛАВА 6.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Медикаментозная терапия метаболического синдрома у детей в настоящее время остаётся актуальной проблемой и продолжает изучаться, т.к. использование и эффективность многих препаратов в педиатрии малоизучены.

Основной целью лечения и профилактики МС является предотвращение или максимально возможное снижение общего риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой заболеваемости, характерной для МС. На любом этапе развития МС важны мероприятия, направленные на формирование здорового образа жизни, оптимизацию двигательного режима, отказ от вредных привычек, борьбу с избыточной массой тела и переизбытком. Наиболее эффективным методом воздействия практически на все компоненты МС является нормализация массы тела. Снижение массы тела на 10–15% от исходной способствует повышению чувствительности к инсулину, снижает ГИ и АД, улучшает показатели углеводного и липидного обмена.

Основная тактика – это рациональное питание в сочетании с индивидуальной физической нагрузкой, а в случае необходимости – их комбинация с фармакологическими препаратами. У детей применяются орлистат (ксеникал) – ингибитор панкреатической и кишечной липазы, улучшающий показатели липидного и углеводного обмена; метформин (сиофор) – бигуанид, повышающий чувствительность тканей к инсулину, способствующий стабилизации и снижению массы тела и оказывающий гипотензивный эффект [42, 181, 77, 58]. При выраженной дислипидемии детям назначают гиполипидемические препараты. При смешанной и изолированной гиперхолестеринемии применяют эссенциальные фосфолипиды, анионообменные смолы, пробукол, статины, при гипертриглицеридемии – препараты, содержащие полиненасыщенные

жирные кислоты (омакор) и фибраты [42, 181]. В лечении пациентов, страдающих АГ, связанной с МС, важен подбор препаратов, не нарушающих показатели углеводного и липидного обмена.

К таковым относятся ингибиторы АПФ (капотен) и агонисты 11-имидазолиновых рецепторов (моксонидин), которые, кроме основного гипотензивного эффекта, обладают нефро- и кардиопротективным действием [15]. Также к препаратам выбора, как у детей, так и у взрослых, относятся диуретики, антагонисты кальция. Наиболее оправданным в борьбе с МС является пропаганда здорового образа жизни, широкое использование комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на всю совокупность факторов риска.

Прежде всего, мероприятия, направленные на изменение образа, стереотипов питания и поведения требуют серьезной модификации менталитета больного, особенно ребенка [66, 144]. При этом процесс лечения очень трудоемок, длителен во времени и требует комплексной работы специалистов нескольких профилей.

Диета, поведенческая терапия и изменение образа жизни с расширением физической активности вносят, безусловно, вклад в профилактику сердечно-сосудистой патологии, связанной атеросклерозом и СД 2 типа, воздействуя, прежде всего на важнейший модифицируемый фактор риска – ожирение. Однако, по ряду причин немедикаментозные подходы оказываются невыполнимыми для большинства пациентов (проблема комплайнса), кроме того, в случае уже имеющих выраженных метаболических и сосудистых расстройств снизить риск прогрессирования патологии и сердечно-сосудистой летальности немедикаментозными средствами маловероятно.

Проблема медикаментозной коррекции метаболических синдромов у детей при бронхиальной астме (БА) не разработана. Хорошо известно, что прогрессирование избытка веса в детском и подростковом возрасте при сочетанных патологиях сопровождается значительными метаболическими нарушениями, которые могут стать «пусковым» звеном в развитии МС [36,

65]. Согласно протоколу международного Консенсуса по детскому ожирению, общая стратегия лечения ожирения у детей и подростков предусматривает раннее начало адекватной терапии для предупреждения развития осложнений.

В ходе динамического обследования из 140 детей 38 не соблюдали рекомендации по лечению МС, они составили 1 группу (стандартное лечение БА). 50 детей соблюдали только рекомендации по немедикаментозному лечению МС (2 группа – лечение БА + немедикаментозное лечение МС). 52 ребенка соблюдали рекомендации по лечению МС на фоне БА (3 группа – лечение БА+немедикаментозное и медикаментозное лечение МС+эргоферон).

При *стандартном лечении БА* назначали: β 2- адреномиметики, холинолитики, мембраностабилизирующие препараты, антигистаминные препараты, муколитики.

Немедикаментозное лечение, включавшие рекомендации по здоровому образу жизни с предоставлением печатной информации, индивидуальным расчетом калорийности рациона в зависимости от возрастно-половых особенностей с содержанием жира менее 30% суточной калорийности и ограничением легкоусвояемых углеводов, ежемесячными беседами по питанию и увеличению физической активности и проведением антропометрии. Оценка результатов проводилась в трех группах через 3, 6, 12 месяцев.

Медикаментозное лечение заключалось в том, что к стандартной терапии БА назначали препараты метформина в сочетании с немедикаментозной коррекцией. Выбор препаратов метформин связан с его комплексным воздействием на основе патогенетические звенья МС: снижением периферической инсулинорезистентности, антигипергликемическим эффектом за счет улучшения утилизации и окисления свободных жирных кислот как альтернативного энергосубстрата, снижения глюконеогенеза и гликогенолиза в печени. Препарат назначался при

отсутствии противопоказаний в начальной дозе – 500 мг однократно после ужина. Далее, при хорошей переносимости в течение 14 дней, доза постепенно увеличивалась: 750 мг/сут (250 мг после завтрака и 500 мг после ужина) в течение 7 дней, затем – по 500 мг дважды в день (1000 мг/сут) в течение 6-12 месяцев.

При назначении препарата исключались противопоказания: выраженные нарушения функции печени и почек, сердечная недостаточность, тяжелая анемия. Применение иммуномодулирующей терапии при БА направлено на снижение длительности течения заболевания, профилактику бактериальных осложнений, а также восстановление иммунологических резервов организма, подверженных воздействию со стороны вируса. Эргоферон – препарат иммуноопосредованного противовирусного действия. Это комбинированный лекарственный препарат, созданный на основе аффинно очищенных антител к IFN- γ , CD4 и гистамину. Компоненты, входящие в состав препарата, обладают единым механизмом действия в виде регуляции функциональной активности рецепторов (к IFN- γ , CD4 и гистамину), что сопровождается выраженным иммуотропным действием. Эргоферон дети получали по следующей схеме: внутрь, вне приема пищи по 1 таблетке на прием, в первые 2 ч каждые 30 мин, затем до конца дня еще 3 раза через равные промежутки времени, со 2-х по 5-е сут — по 1 таблетке 3 р./сут. Продолжительность терапии — 5 дней;

Катамнестические наблюдения проводились через 3, 6 и 12 месяцев у этой категории детей. Отдаленные результаты наблюдения включали в себя осмотр, фиксирование состояния здоровья, частоты заболеваний и их осложнений у детей бронхиальной астмой с МС.

В результате комплексной терапии БА с МС препарата метформин в сочетании с немедикаментозной терапией у детей (3 группы), наблюдались снижение длительности приступов удушья до $4,0 \pm 0,2$ дня по сравнению со 2 группой, получавших общепринятую базисную терапию в сочетании с препаратом метформин ($4,6 \pm 0,2$, $P < 0,05$), одышки до $4,4 \pm 0,2$ дня по

сравнению со 2 группой ($5,0 \pm 0,2$, $P < 0,05$), влажного кашля до $6,5 \pm 0,3$ дня по сравнению со 2 группой ($6,8 \pm 0,2$, $P > 0,05$), пероральных хрипов до $4,2 \pm 0,3$ дня по сравнению – $4,8 \pm 0,1$ ($P > 0,05$), уменьшение головных болей до $4,3 \pm 0,3$ дня по сравнению – $5,5 \pm 0,2$, $P < 0,01$, потливости $5,0 \pm 0,3$ дня по сравнению со 2 группой ($5,6 \pm 0,3$, $P > 0,05$), влажных хрипов в легких $6,5 \pm 0,3$ дня по сравнению со 2 группой ($6,8 \pm 0,2$, $P > 0,05$), сухих хрипов $5,5 \pm 0,3$ дня по сравнению со 2 группой ($5,8 \pm 0,2$, $P > 0,05$), вялости $4,5 \pm 0,2$ дня по сравнению с 2 группой ($4,8 \pm 0,2$, $P > 0,05$), снижение аппетита $4,0 \pm 0,3$ дня по сравнению со 2 группой ($5,5 \pm 0,3$, $P < 0,001$) (табл. 36). Однако, надо подчеркнуть, что у детей больных БА получавших только базисную терапию в клинических симптомах достоверных различий не отмечалось.

При анализе исходных антропометрических данных во всех группах отмечалось повышение массы тела по отношению к нормативным показателям, их данных. В зависимости от тяжести ожирения дети с МС на фоне БА были распределены следующим образом: так в большинстве случаев дети имели степень ожирения от (+)2СО-(+)3СО и (+)3СО (39,3% и 31,4% соответственно).

Ожирение в пределах стандартных отклонений (+)2СО имели 20,7% детей с МС на фоне БА. У 8,6% детей наблюдалось ожирение по стандартным отклонениям по ИМТ к возрасту свыше (+)3СО.

Через 12 месяцев после лечения во 2 и 3 группах наблюдения отмечалось достоверное снижение показателей ИМТ, тогда как в 1 группе эти показатели практически не изменялись (рис. 9). Как показали результаты исследования через 12 месяца наблюдения определялось снижение массы тела у детей во 2 группе в 1,5 раза, что составило 14 (28,0%).

Наиболее эффективность отмечалось в 3 группе больных получивших немедикаментозную терапию в сочетании с препаратом метформин в 3,5 раза, что составило 6 (13,3%) по сравнению с показателями 1 группы (33,3%).

Таблица 36

Длительность выявляемости основных клинических симптомов у больных
БА с МС, (M±m)

Клинические симптомы в днях	1 группа (n=38)	2 группа (n=50)	3 группа (n=52)
Головные боли	6,0±0,2	5,5±0,2	4,3±0,3***^^
Потливость	6,3±0,2	5,6±0,2*	5,0±0,3***
Вялость	5,2±0,3	4,8±0,2	4,5±0,2
Снижение аппетита	6,0±0,2	5,5±0,3	4,0±0,3***^^
Одышка	5,6±0,2	5,0±0,2*	4,4±0,2***^
Удушье	5,0±0,2	4,6±0,2	4,0±0,2***^
Кашель влажный	9,8±0,4	9,1±0,2	8,4±0,3**
Пероральные хрипы	5,1±0,1	4,8±0,2	4,2±0,3**
Сухие хрипы	6,5±0,2	5,8±0,2*	5,5±0,3**
Влажные хрипы	7,1±0,2	6,8±0,2	6,5±0,3

Примечание: * - различия относительно данных 1 группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных 2 группы значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,001)

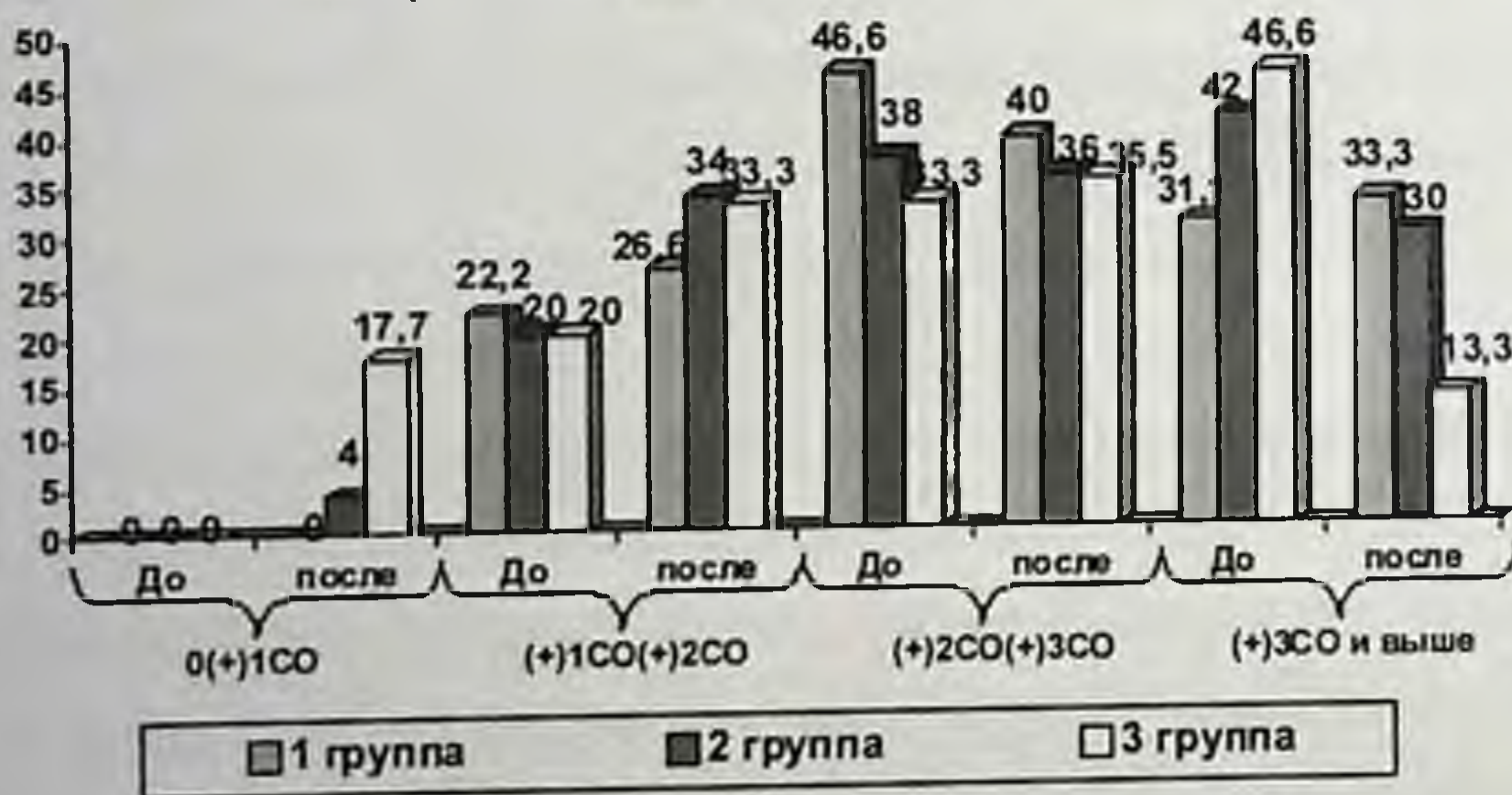


Рис. 9. Динамика антропометрических показателей у больных БА с МС, (%)

Обращает на себя внимание благоприятное влияние проведенного лечения на показатели артериального давления. Обращает на себя внимание благоприятное влияние проведенной терапии на показатели артериального давления. По результатам показателей АД на фоне лечения в целом по 2

группе обнаружена тенденция к снижению значений АД (табл. 37) по отношению к 1 группе, в 3 группе установлено достоверное снижение показателей как САД, так и ДАД по отношению к 1 и 2 группам.

Таблица 37

Показатели АД у детей БА с МС

Показатели	Лечебные группы					
	1 группа, (n=38)		2 группа, (n=50)		3 группа, (n=52)	
	До	После	До	После	До	После
САД	140,2±1,2	139,8±2,9	139,1±3,3	130,4±3,02 ^{^*}	141,2±3,6	122,5±3,1 ^{^*#}
ДАД	81,2±1,2	80,9±1,1	81,2±1,1	78,1±1,23 ^{^*}	83,3±1,3	74,5±1,2 ^{^*#}

Примечание: [^] - достоверность данных до и после лечения в группах (P<0,05-0,01);
^{*} - достоверность данных по отношению к 1 группе после лечения (P<0,05-0,01); # - достоверность данных между 2 и 3 группами после лечения (P<0,01-0,001)

Так, при клиническом измерении АД на фоне метформин выявлено достоверное снижение САД с 141,2±3,6 мм рт. ст. до 122,5±3,1 мм рт. ст. (P<0,01) и нормализация повышенного ДАД – в среднем с 83,3±1,3 мм рт. ст. до 74,5±1,2 мм рт. ст. (P>0,05) без назначения гипотензивных препаратов.

Этот эффект, возможно, обусловлен воздействием препарата на инсулинорезистентность – один из механизмов артериальной гипертензии при МС, что согласуется с исследованиями у взрослых.

Таким образом, по данным АД на фоне метформин в сочетании с немедикаментозной терапией произошло снижение уровня САД и ДАД.

У детей с артериальной гипертонией, преобладали нормальные данные ЭКГ у 49,1% обследованных. У 8,2% детей в основной группе, обнаруживали повышение электрической активности миокарда левого желудочка. Изменение по типу нарушений процессов реполяризации наблюдались у детей с АГ при нормальном и избыточном весе (8,2 и 11,1% соответственно). Именно по типу процессов проводимости наблюдались у детей с АГ при избыточном весе отмечалось у 3,6%.

При оценке пикфлоуметрических показателей пациентов в постприступном периоде ПСВ 80% от должного регистрировалась в 52,1% и 83,1% случаев, соответственно, тогда как ПСВ < 80% от должного достоверно чаще встречалась в группе детей с МС на фоне БА ($P < 0,05$). Известно, что тяжесть БА отражается не только средним уровнем бронхиальной обструкции, но и колебаниями ПСВ в течение 24ч. Суточный разброс показателей ПСВ более чем на 20% рассматривается как диагностический признак БА, причем величина отклонений прямо пропорциональна тяжести заболевания.

При динамическом наблюдении во всех лечебных группах восстановление показателей ПСВ к нормативным значениям. У детей из третьей группы так же отмечалось достоверное улучшение показателей ПСВ по сравнению с исходными данными, что свидетельствует о том, что метформин не способствует развитию бронхообструкции (рис. 10).

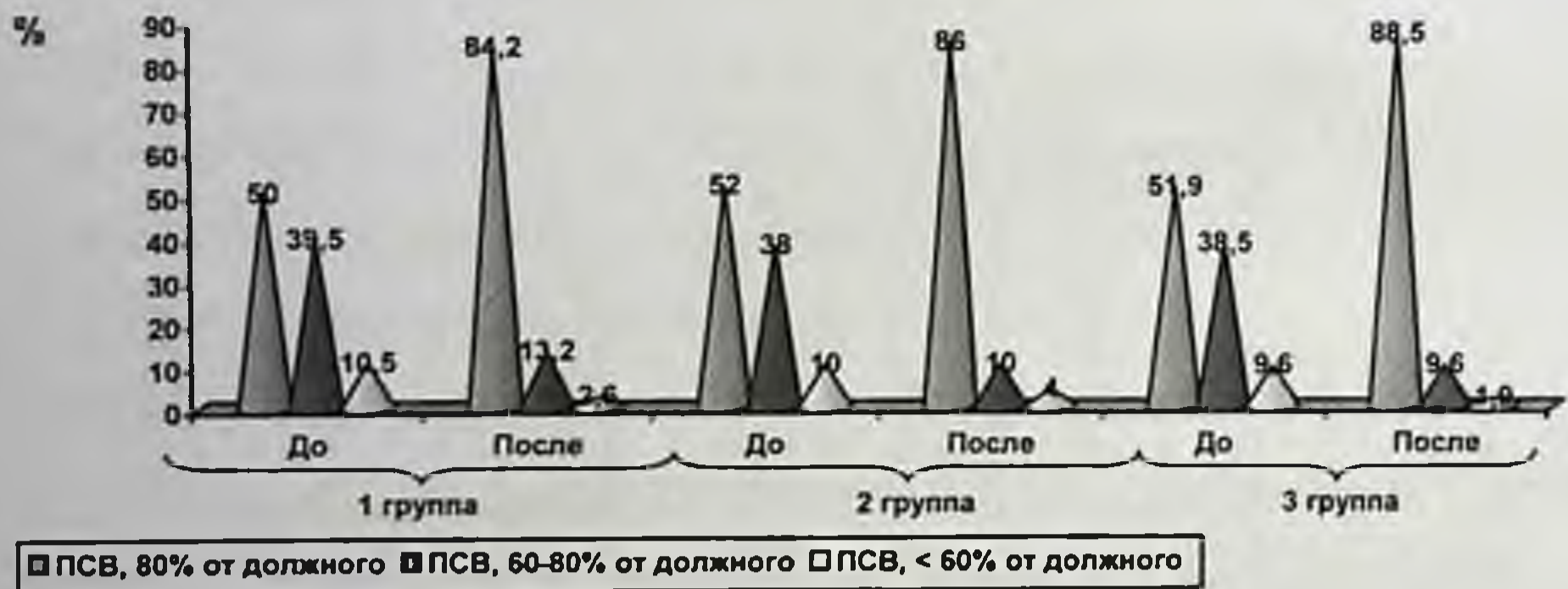


Рис. 10. Показатели пикфлоуметрии в исследуемых группах, (%)

Изучение углеводного обмена проводилось по показателям гликемии и инсулинемии натощак и в ходе стандартного теста толерантности к глюкозе. Уровень гликемии натощак у всех обследованных больных детей был в пределах нормы. Базальная гиперинсулинемия выявлялась у 15 (75,0%) детей с диагностированной инсулинорезистентностью (ИР). Для диагностики ИР детям рассчитывался НОМА-R, определяемый по индексу глюкоза

натошак/инсулин натошак. Исходно повышенный уровень инсулина натошак определялся у 12 (60,0%) детей, а через 2 часа после нагрузки – у 14 (70,0%).

Несмотря на достаточное частое обнаружение значение $IR_{НОМА-R} > 2,77$, разрешающим фактором формирования комплекса метаболических осложнений у детей, как и у взрослых, является выраженная инсулинорезистентность с гиперинсулинемией натошак и после нагрузки глюкозой, что подтверждается достоверно более высокими значениями базального и стимулированного ИРИ, а также $IR_{НОМА-R}$

Для того чтобы выяснить, насколько $IR_{НОМА-R}$ может свидетельствовать о постпрандиальной гиперинсулинемии, было проведено сравнение показателей $IR_{НОМА-R}$ в ходе глюкозотолерантного теста (табл.38). Повышение $IR_{НОМА-R}$ сочеталось с достоверным увеличением уровня ИРИ. Таким образом, данный индекс может быть использован в качестве маркера не только базальной, но и постпрандиальной гиперинсулинемии (при значениях $> 2,77$).

Лечение 3 группы уже через три месяца привело к снижению показателя $IR_{НОМА-R}$ у детей $3,7 \pm 0,14$ по сравнению со 2 группой на $4,8 \pm 0,16$ ($P < 0,001$), соответственно по сравнению с показателями 1 группы $6,01 \pm 0,21$ ($P < 0,001$).

Таким образом, данный индекс может быть использован в качестве маркера не только базальной, но и постпрандиальной гиперинсулинемии (при значениях $> 3,0$).

Отдаленные результаты исследования углеводного обмена у детей БА с МС приведены в таблице 38. Как следует из представленных данных, через 6 месяцев показатели глюкозы у детей 2 группы были выше такого 3 группы до $5,1 \pm 0,17$ ммоль/л и $4,6 \pm 0,18$ ммоль/л, соответственно по сравнению с показателями 1 группы $5,4 \pm 0,23$ ммоль/л. Показатели $IR_{НОМА}$ $5,6 \pm 0,26$ мкМЕ/мл и $2,9 \pm 0,12$ мкМЕ/мл, соответственно по сравнению с показателями 1 группы $6,3 \pm 0,31$ ммоль/л.

У детей этой группы исходные уровни иммунореактивного инсулина

(ИРИ) натощак, также постпрандиального были выше нормы ($N < 12,5$ мкМЕ/мл) и составили в среднем, $24,8 \pm 1,04$ мкМЕ/мл и $14,2 \pm 0,56$ мкМЕ/мл, соответственно.

Таблица 38

Динамика уровней углеводного обмена у больных БА с МС, ($M \pm m$)

Показатели	Глюкоза натощак, ммоль/л	Глюкоза через 2 часа, ммоль/л	ИРИ натощак, мкМЕ/мл	ИРИ через 2 часа,	ИРНОМА-R мкМЕ/мл
1 группа (n=20)					
до лечения	$5,9 \pm 0,12$	$6,8 \pm 0,20$	$28,4 \pm 1,07$	$61,4 \pm 2,06$	$7,4 \pm 0,28$
через 3 мес.	$5,6 \pm 0,15$	$6,6 \pm 0,20$	$24,2 \pm 1,01^*$	$58,9 \pm 2,31$	$6,01 \pm 0,21^*$
через 6 мес.	$5,4 \pm 0,23$	$7,8 \pm 0,30^{*\wedge}$	$26,3 \pm 1,31$	$68,4 \pm 2,46^{*\wedge}$	$6,3 \pm 0,31^*$
через 12 мес.	$5,2 \pm 0,22^*$	$24,4 \pm 1,29^{*\wedge}$	$24,5 \pm 1,23^*$	$48,4 \pm 2,67^{*\wedge}$	$5,6 \pm 0,26^{*\circ}$
2 группа (n=35)					
до лечения	$5,8 \pm 0,14$	$6,6 \pm 0,18$	$25,3 \pm 0,93$	$57,4 \pm 1,73$	$6,5 \pm 0,22$
через 3 мес.	$5,1 \pm 0,22^{*\wedge}$	$6,1 \pm 0,21$	$19,4 \pm 0,67^{*\wedge}$	$39,4 \pm 1,45^{*\wedge}$	$4,8 \pm 0,16^{*\wedge}$
через 6 мес.	$5,1 \pm 0,17^*$	$6,8 \pm 0,27^{\wedge}$	$24,8 \pm 1,04^{\wedge}$	$64,4 \pm 3,06^{\wedge}$	$5,6 \pm 0,26^{*\wedge}$
через 12 мес.	$4,6 \pm 0,18^{*\wedge}$	$5,6 \pm 0,25^{*\wedge}$	$16,2 \pm 0,77^{*\wedge}$	$39,2 \pm 1,50^*$	$3,4 \pm 0,14^{*\wedge}$
3 группа (n=35)					
до лечения	$5,1 \pm 0,20$	$6,4 \pm 0,22$	$20,2 \pm 0,69$	$41,1 \pm 1,57$	$4,6 \pm 0,16$
через 3 мес.	$4,7 \pm 0,16^{\wedge}$	$5,8 \pm 0,22^{\wedge}$	$16,8 \pm 0,64^{\wedge \circ}$	$27,7 \pm 1,10^{\wedge \circ}$	$3,7 \pm 0,14^{\wedge \circ}$
через 6 мес.	$4,6 \pm 0,09^{*\circ}$	$5,6 \pm 0,12^{*\circ}$	$14,2 \pm 0,56^{*\wedge \circ}$	$38,2 \pm 1,53^{\wedge}$	$2,9 \pm 0,12^{*\wedge \circ}$
через 12 мес.	$3,4 \pm 0,15^{*\wedge \circ}$	$4,1 \pm 0,17^{*\wedge \circ}$	$7,2 \pm 0,32^{*\wedge \circ}$	$22,8 \pm 1,08^{*\wedge \circ}$	$1,1 \pm 0,05^{*\wedge \circ}$

Примечание: * - различия относительно данных до лечения значимы (* - $P < 0,05-0,01$), \wedge - различия относительно данных после лечения значимы (\wedge - $P < 0,05-0,001$), \circ - различия относительно данных 2 группы после лечения значимы (\circ - $P < 0,05-0,01$)

На фоне 12 месячной терапии метформином отмечалась тенденция к снижению концентрации ИРИ натощак в среднем до $16,2 \pm 0,77$ мкМЕ/мл и его постпрандиального уровня, в среднем, до $7,2 \pm 0,32$ мкМЕ/мл ($P < 0,001$), соответственно по сравнению с показателями 1 группы $24,5 \pm 1,23$ мкМЕ/мл ($P > 0,001$). НОМА-R индекс, характеризующий уровень ИР, незначимо

изменился у детей 2 группы $3,4 \pm 0,14$ мкМЕ/мл по отношению 3 группы до $1,1 \pm 0,05$ мкМЕ/мл.

У детей БА с МС отмечалось достоверное снижение уровня средних значений глюкозы через 12 месяцев лечения, и эти показатели были достоверно снижены при дифференцированной терапии в препарате метформин. Отмечалось достоверное снижение до $4,6 \pm 0,18$ ммоль/л и $3,4 \pm 0,15$ ммоль/л 2 и 3 группы соответственно по отношению к показателям 1 группы $5,2 \pm 0,22$ ($P < 0,01$ и $P > 0,001$).

Снижение уровня глюкозы у больных с МС в группе сравнения обусловлено применением сахароснижающих препаратов (метформин). Поэтому, вероятно изменения имеют более выраженный эффект. Считается, что основной точкой приложения метформина являются скелетные мышцы. Существует предположение о том, что частично гипогликемический эффект метформина связан со снижением высвобождения НЭЖК из жировой ткани и торможением процессов окисления липидов.

При анализе у 18 (90,0%) детей на фоне метформина зафиксировано снижение уровня, как глюкозы натощак, так и постпрандиальной глюкозы. У 9 (45,0%) детей среди всех больных с исходно диагностированной гипергликемией натощак удалось достичь целевых значений уровня глюкозы натощак. Снижение уровня инсулина натощак обнаружено у 11 (55,0%) больных, а через 2 часа после нагрузки – у 12 (60,0%) пациентов. Снижение НОМА-R произошло у 4 (20,0%) больных.

Таким образом, у 70% детей терапия метформином в сочетании с немедикаментозной терапией привела к восстановлению целевого уровня глюкозы натощак (глюкоза в плазме крови натощак $< 6,1$ ммоль/л).

Одним из важнейших нарушений, факторов риска развития МС является характерное нарушение липидного обмена. Следовательно, тактика врача, направленная на коррекцию липидного профиля, должна приводить к снижению риска развития МС и ассоциированных с ним заболеваний. С этой целью нами оценивались следующие показатели липидотранспортной

системы: средняя концентрация общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП и ХС ЛПНП; изучалась динамика выше названных показателей и частота их отклонений в зависимости от срока и метода лечения. Результаты исследований влияния дифференцированного лечения на показатели липидного спектра у больных БАс явлениями МС представлены в таблице 39.

В результате исследования было выявлено, что самым распространенным вариантом дислипидемий во всех групп до начало лечения являлся снижение уровня ЛПВП (за нормальные уровни ЛПВП принимались значения $>1,2$ ммоль/л) и составил в первой и второй группах ($P>0,05$).

Результаты исследования показали, что средний уровень ЛПВП, ЛПНП, ОХС и ТГ до начала лечения обеих группах не имел статистически значимой разницы ($P>0,05$). Как следует из представленных данных, через три месяца показатели ЛПВП у детей 3 группы было выше такого 2 группы до $1,21\pm 0,1$ ммоль/л и $1,14\pm 0,08$ ммоль/л ($P>0,05$) соответственно по сравнению с показателями 1 группы $0,9\pm 0,06$ ммоль/л ($P<0,01$).

Следующим по распространенности показателем нарушения липидного обмена явился ЛПНП. За нормальные уровни были приняты следующие показатели: у мальчиков $1,6-3,37/3,44$ ммоль/л, у девочек – $1,53-3,55$ ммоль/л.

Отмечалось повышение показателя до начала терапии, но не имел статистически значимых различий. Оценивая результаты II группы на уровень атерогенной фракции липидов (ЛПНП) у детей в зависимости от избытка массы тела, выявлены следующие особенности: ЛПНП у детей БА с МС был статистически значимо выше такового показателя $3,18\pm 0,3$ ммоль/л и $2,8\pm 0,17$ ммоль/л по сравнению с 3 группой соответственно ($P>0,05$), но достоверных различий не отмечалось. В результате проводимого лечения у детей 1 группы показатели ЛПНП $3,54\pm 0,2$ ммоль/л и $3,18\pm 0,3$ ммоль/л по сравнению 2 группы достоверно не изменился. В качестве нормальных критериев ОХС использовались показатели предложенные Национальной

Программой по холестерину у детей и подростков США (National Cholesterol Education Program – NCEP III (2001)), принятые ВНОК (Россия, 2004) 3,08-5,23 ммоль/л у мальчиков и 3,21-5,2 ммоль/л у девочек.

Таблица 39

Динамика уровней липидного обмена у больных БА с МС, (M±m)

Показатели	ЛПВП (ммоль/л)	ЛПНП (ммоль/л)	ОХС (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)
1 группа (n=20)				
до лечения	0,8±0,03	3,9±0,16	5,4±0,22	2,3±0,11
через 3 мес.	0,9±0,04*	3,5±0,15	4,8±0,19*	2,3±0,11
через 6 мес.	1,0±0,04***	3,5±0,17	4,8±0,22	1,3±0,05***^^
через 12 мес.	1,2±0,05**	3,4±0,16	4,3±0,16	1,2±0,05**
2 группа (n=35)				
до лечения	1,0±0,05	3,3±0,13	5,1±0,24	2,3±0,11
через 3 мес.	1,1±0,06	3,2±0,13	4,7±0,24	2,2±0,10
через 6 мес.	1,3±0,06***^	3,2±0,16	4,2±0,24**	1,2±0,05***^^
через 12 мес.	1,4±0,03^^	2,4±0,09*^^	3,8±0,14^	1,2±0,04**
3 группа (n=35)				
до лечения	1,1±0,05	3,2±0,16	4,1±0,20	2,3±0,11
через 3 мес.	1,2±0,06	2,8±0,12*	2,9±0,13***	1,9±0,09**
через 6 мес.	1,5±0,04***^^	2,8±0,11*	4,1±0,12^^	1,2±0,04***^^
через 12 мес.	1,7±0,04***^^°°°	1,6±0,04***^^°°°	3,1±0,08***°°°	1,0±0,02***^^°°°

Примечание: * - различия относительно данных до лечения значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных после лечения значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001), ° - различия относительно данных 2 группы после лечения значимы (° - P<0,05, °° - P<0,01)

Средние значения ОХС у детей 1 и 2 группы 5,4±0,2 ммоль/л и 5,1±0,3 ммоль/л по сравнению 3 группы до начало терапии не имели достоверных различий.

Лечение 3 группы уже через три месяца привело к снижению уровня ОХС у детей 2,9±0,1 ммоль/л по сравнению со 2 группой на 4,7±0,1 (P<0,01).

Через 3 месяцев он снизился до нормальных значений, а в дальнейшем гиперхолестеринемия среди этих детей не регистрировался.

Гипертриглицеридемия среди детей изучаемых групп явилась самым малораспространенным нарушением и составила $1,28 \pm 0,03$ ммоль/л и $1,26 \pm 0,03$ ммоль/л соответственно у детей 2 и 3 групп ($P > 0,05$) по сравнению с показателями 1 группы $2,31 \pm 0,03$ ммоль/л ($P > 0,05$) до лечения. Напротив, у детей 3 группы, уже через три месяца терапии зарегистрировано статистически значимое снижение данного показателя на $1,86 \pm 0,1$ ммоль/л по сравнению с 1 группой $2,25 \pm 0,02$ ммоль/л ($P < 0,001$).

На основании проведенного комплексного лечения у детей БА с МС в течение трех месяцев отмечались незначительные изменения в показателях липидного обмена. В связи с этим, нами было проведено катamnестические наблюдения за детьми в течение 6 и 12 месяцев, после пребывания в стационаре, у этой категории детей анализировали лабораторные показатели.

Основными характеристиками дислипидемии при инсулинорезистентности являются: повышение концентрации триглицеридов (ТГ) крови, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также наличие более мелких и плотных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), обладающих высокой степенью атерогенности.

На фоне лечения метформином отмечается уменьшение нарушений липидного спектра крови, связанных с инсулинорезистентностью.

На фоне шестимесячной терапии зарегистрированы достоверные различия показателей ЛПВП между группами, которые увеличились прямо пропорционально срокам лечения.

Однако на фоне 12 месячной терапии зарегистрированы достоверные различия средних значений ЛПВП между группами, которые увеличились прямо пропорционально срокам лечения. Как следует из представленных данных у детей 2 и 3 группы отмечалось повышение содержания ЛПВП до

1,4±0,03 и 1,7±0,04 соответственно по сравнению с показателями 1 группы 1,2±0,05 (P<0,001).

Вышевызванная динамика была обусловлена статистически значимым увеличением среднего уровня ЛПВП у детей, получавших метформин в комплексе с немедикаментозной терапией. У детей БА с МС отмечалось достоверное снижение уровня средних значений ЛПНП в зависимости от срока лечения. Отмечалось достоверное снижение ЛПНП до 2,4±0,09 и 1,6±0,04 2 и 3 группы соответственно по отношению к показателям 1 группы 3,4±0,16 (P<0,001). Во второй группе через 12 месяцев лечения метформином в комплексной традиционной терапии детей с повышенным уровнем ЛПНП не было зарегистрировано вообще. Необходимо отметить зарегистрированное, нарастающее в зависимости от срока лечения, отмечалось статистически значимое различие средних ЛПНП между группами.

Через три месяца после терапии он снизился на 20,8%, через шесть – на 32,5%, через год – на 41,4%.

Анализ влияния дифференцированного лечения на показатели ОХС показали, что у детей 2 и 3 группы, отмечалось снижение до 3,8±0,14 ммоль/л и 3,1±0,08 ммоль/л соответственно по сравнению с показателями 1 группы 4,3±0,16 ммоль/л (P<0,001).

Как следует из представленных данных, у детей 2 и 3 группы отмечалась тенденция к нормализации показателей ТГ у детей, это проявляется достоверным уменьшением до 1,2±0,04 ммоль/л и 1,0±0,02 ммоль/л соответственно по сравнению с показателями 1 группы 1,2±0,05 ммоль/л (P<0,001 и P<0,01).

Учитывая, что функциональное состояние обмена пуриновых оснований тесно связано жировым и углеводным обменом мы решили изучить гиперуриемию. Гиперуриемия сама повышает концентрацию жирных кислот, ТГ и ХС. Кроме того ГУ отражает уровень напряжения адаптации при многих заболеваниях. Конечный продукт обмена пуринов

является мочевая кислота. Некоторые исследователи доказывают, что ГУ и ГИ являются взаимообусловленными признаками и логично считают ГУ одним из маркёров МС, следовательно, её раннее и лечение будет способствовать профилактики и терапии сопряжённых с гиперурекемией и ИР заболеваний (АГ, дислипидемия и др.).

Выше названная динамика доказывает, что включение препарата метформин в сочетании с немедикаментозной терапией лечения МС при БА увеличивает эффективность влияния терапии на пуриновый обмен. Отмечено, что лечение метформином привело к значимому снижению атерогенных фракций липопротеидов: ТГ, ЛПНП, а также к повышению ЛПВП ($P < 0,001$). Высвобождающиеся из ЛПНП под действием липопротеидлипазы апопротеины и фосфолипиды идут на построение ЛПВП. Таким образом, увеличение клиренса ЛПНП сопровождается повышением образования ЛПВП. Некоторое снижение уровня общего холестерина крови (в среднем на 10%), наблюдающееся на фоне лечения метформином, повидимому, является вторичным по отношению к снижению уровня ЛПОНП, так как препарат не влияет на синтез холестерина в печени.

При наблюдении за детьми в течение 12 месяцев отмечены положительные изменения со стороны иммунологических показателей. При этом выявленные достоверные различия в содержании цитокинов отмечались уже через 3 месяца лечения, более выраженная положительная динамика была отмечена в III лечебной группе больных по сравнению с I и II группами (табл.40).

Анализ показателей цитокинового профиля при дифференцированном лечении через 3 месяца показал, что у детей 2 и 3 группы происходит снижение уровней ИЛ-1 β и ИЛ-4, ИЛ-6, но достоверных различий не отмечалось. Как видно из таблицы, уровень ИЛ-1 β после лечения снизился у больных обеих групп, составляя в среднем $194 \pm 7,4$ пг/мл и $88,2 \pm 3,3$ пг/мл по сравнению с показателями до лечения ($P < 0,001$), в то время как в I группе эти показатели не имели достоверной разницы ($P > 0,05$).

Динамика уровней цитокинов у больных БА с МС через 3 месяца лечения,
($M \pm m$)

Показатели	Здоровые дети (n=30)	1 группа БА с МС (n=45)		2 группа БА с МС (n=50)		3 группа БА с МС (n=45)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IL-1 β	27,8 \pm 2,6	281,8 \pm 13,3 ***	235 \pm 12,7 *** \wedge	269 \pm 9,4 ***	194 \pm 7,0 *** \wedge \circ \times	255 \pm 10,2 ***	88,2 \pm 3,3 *** \wedge \circ \times
IL-4	4,6 \pm 0,6	27,4 \pm 1,39 ***	24,7 \pm 1,40 ***	26,4 \pm 0,91 ***	21,2 \pm 0,80 ***	25,2 \pm 1,03 ***	10,2 \pm 0,35 *** \wedge \circ \times
IL-6	18,7 \pm 2,1	75,5 \pm 3,40 ***	69,3 \pm 3,34 ***	72,6 \pm 2,3 ***	64,2 \pm 2,3 *** \wedge	72,6 \pm 3,0 ***	42,2 \pm 1,7 *** \wedge \circ \times
IL-8	19,2 \pm 2,4	128,7 \pm 6,21 ***	112,5 \pm 5,8 ***	128,7 \pm 4,3 ***	108,2 \pm 4,4 *** \wedge	124,2 \pm 4,9 ***	68,1 \pm 3,0 *** \wedge \circ \times
ФНО- α	11,2 \pm 4,3	136,5 \pm 6,27 ***	129,7 \pm 6,7 ***	135,5 \pm 5,3 ***	118,2 \pm 4,8 ***	126,5 \pm 4,8 ***	65,5 \pm 3,2 *** \wedge \circ \times

Примечание: * - различия относительно данных здоровых детей значимы (* - $P < 0,001$), \wedge - различия относительно данных до лечения значимы (\wedge - $P < 0,001$), \circ - различия относительно данных 1 группы значимы (\circ - $P < 0,001$), \times - различия относительно данных 2 группы значимы (\times - $P < 0,001$)

Концентрация ИЛ-4 у детей 2 и 3 группы после дифференцированного комплексного лечения составила 21,2 \pm 0,80 пг/мл и 10,2 \pm 0,35 пг/мл соответственно, по отношению к показателям 1 группы ($P < 0,001$).

Содержание у детей ИЛ-6 и ИЛ-8 2 и 3 группы, составляет 64,2 \pm 2,3 пг/мл и 42,2 \pm 1,7 пг/мл, 108,2 \pm 4,4 пг/мл и 68,1 \pm 3,0 пг/мл, соответственно, в отличие от больных 1 группы ($P < 0,05$; $P < 0,001$) и ($P > 0,05$; $P < 0,001$). ФНО- α достоверно повышалось составляя в среднем 118,5 \pm 6,4 пг/мл против 65,5 \pm 3,2 пг/мл ($P < 0,001$).

Несмотря на положительную динамику цитокинов показатели оставались на низком уровне по сравнению с показателями здоровых детей, но повышенным по сравнению с контрольной группой.

Иммунологические исследования, проведенные в периоде катamnестического наблюдения, показали высокую эффективность предложенных дифференцированных схем терапии. Отдаленные результаты исследований цитокинового статуса у больных БА с МС приведены в таблице 41.

В 3 группе, спустя 6 месяцев, иммунологический статус наблюдаемых детей в таблице 6.6, характеризовался достоверным снижением показателей ИЛ-1 β –168,1 \pm 7,5 и 104,7 \pm 4,7 соответственно по отношению к показателю 1 группы (P<0,001 и P<0,001), через 12 месяцев 126,6 \pm 5,5 и 76,3 \pm 3,4 соответственно (P>0,05 и P<0,001).

Таблица 41

Отдаленные результаты исследований цитокинового статуса у больных БА с МС, (M \pm m)

Показатели	1 группа БА с МС (n=45)		2 группа БА с МС (n=50)		3 группа БА с МС (n=45)	
	через 6 мес.	через 12 мес	через 6 мес.	через 12 мес	через 6 мес.	через 12 мес
ИЛ –1 β	228,2 \pm 8,8	201,4 \pm 9,2	168,1 \pm 7,5 ^^	126,6 \pm 5,5 ***xxx	104,7 \pm 4,7 ^^looo	76,3 \pm 3,4 ***xxzaz
ИЛ –4	25,7 \pm 1,18	22,6 \pm 1,18	18,6 \pm 0,76 ^	14,1 \pm 0,58 xx	10,4 \pm 0,43 ^^looo	5,7 \pm 0,23 *xxzaz
ИЛ –6	65,2 \pm 2,90	54,7 \pm 3,18 *	52,7 \pm 2,4 ^^	38,3 \pm 1,8 ***xxx	44,2 \pm 2,1 ^^o	28,6 \pm 1,0 ***xxzaz
ИЛ –8	109,8 \pm 4,87	87,4 \pm 4,9 **	91,2 \pm 4,3 ^	66,5 \pm 3,1 ***xxx	51,9 \pm 2,0 ^^looo	45,5 \pm 2,0 ***xxzaz
ФНО-а	120,8 \pm 4,47	86,2 \pm 3,9 ***	96,2 \pm 4,1 ^^	60,7 \pm 2,9 ***xxx	44,2 \pm 1,6 ^^looo	31,2 \pm 1,4 ***xxzaz

Примечание: * - различия относительно данных группы через 6 мес. значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных 1 группы через 6 мес. значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001), ° - различия относительно данных 2 группы 6 мес. значимы (° - P<0,05, °° - P<0,01, °°° - P<0,001), x - различия относительно данных 1 группы 12 мес. значимы (xx - P<0,01, xxx - P<0,001), z - различия относительно данных 2 группы 12 мес. значимы (zz - P<0,01, zzz - P<0,001)

Комплексный подход в терапии не только вызывает клинический эффект, но и способствует восстановлению основных параметров провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сравнительно ранние сроки.

Обобщая полученные данные, можно сказать, что у детей бронхиальной астмой с МС, изменения показателей иммунной системы могут рассматриваться как важнейшие факторы патогенетических механизмов формирования этих заболеваний. Включение препарата метформин, эргоферон и немедикаментозной терапии в состав традиционной терапии детей, спустя 6 и 12 месяцев после выписки из стационара, приводило, к двукратному снижению частоты повторных обострений БА (табл. 42).

Таблица 42

Частота обострений БА у детей больных в сочетании с МС

Анализируемые группы	1 группа (n=45)		2 группа (n=50)		3 группа (n=45)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3 мес.	27	60,0	24	48,0	19	42,2
6 мес.	21	46,7	18	36,0	13	28,9
12 мес.	15	33,3	13	26,0	6	13,3

Как видно из таблицы, у детей, получавших метформин в комплексной терапии через 3 мес. обострение БА наблюдались у 42,2% детей, через 6 мес. – у 28,9%, а через 12 мес. - у 13,3%. В 1 группа через 3 мес. обострение БА наблюдались - у 60,0% детей, через 6 мес.- у 46,7%, а через 12 мес. в 2 раза чаще - у 34,3% детей. По сравнению со второй группой у детей 3 группы обострения БА через 3 месяца отмечались на 5,8% меньше, через 6 месяцев – на 7,1%, а через 12 месяцев – на 12,7%.

Для иллюстрации положительного влияния препарата метформин, эргоферон в комплексе с немедикаментозной терапией на клинико-биохимические показатели у больных БА с МС приводим следующие истории болезни.

1. Ю.И., 14 лет, поступила на стационарное лечение в аллергологическое отделение РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз на 5-й день заболевания в средне-тяжелом состоянии.

Жалобы: на приступы удушья 1-2 раза в сутки (в основном ночное время), сопровождающиеся экспираторной одышкой, кашель с трудноотделяемой слизистой мокротой, головные боли, чувство дискомфорта, вялость, снижение аппетита.

Анамнез жизни: ребенок от 4-ой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 10 и 20 нед., с нефропатией в III триместре, 3-х своевременных родов путем кесарева сечения. Масса при рождении 3900 г, длина 55 см. На искусственном вскармливании с 1 мес. Перенесённые заболевания - краснуха, ветряная оспа, ОРВИ нечасто. Наследственность отягощена: у матери, обоих братьев - избыточный вес, у матери - артериальная гипертония. Анамнез заболевания: с 3-х лет отмечается избыточная масса тела. С 7 лет - быстрое нарастание массы (13 кг за полгода), в тот же период появились боли в животе, стали отмечаться эпизоды подъёмов АД до 140/100 мм. рт. ст. При поступлении жалоба на избыточную массу, головную боль, боль в животе. Рост 162 см, масса 78 кг, избыток массы тела 59%, ИМТ 30,3 кг/м². На коже бедер, боковой поверхности грудной клетки, молочных желез - ярко-розовые стрии. Подкожно-жировая клетчатка распределена по женскому типу. Зев чистый, язык обложен желтоватым налетом. Грудная клетка бочкообразной формы, перкуторно определялся легочной звук с коробочным оттенком с обеих сторон. Аускультативно на фоне жесткого дыхания выслушивалась масса сухих свистящих и влажных разнокалиберных хрипов. Тоны сердца приглушены, выслушивается систолический шум на верхушке сердца. АД 140/90 левая рука, 135/90 - правая рука. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1,5-2 см, селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул ежедневный.

Больна БА в течение 4-х лет. В первые 3 года болезни неоднократно получала лечение в стационаре (бронхолитики, муколитики, метилксантины, ингаляционные кортикостероиды, симптоматическое).

Объективно: состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное. Больная правильного телосложения, полной упитанности. Кожа и видимые слизистые бледно-цианотичной окраски. Выражен цианоз носогубного треугольника, дыхание с участием вспомогательной мускулатуры.

Анализ крови: Нв – 102 г/л, эритроциты - 3,4 г/л, цветной показатель - 0,8; лейкоциты - 5,2 г/л, сегментоядерные - 47%, палочкоядерные - 3%, лимфоциты - 43%, моноциты - 3%, эозинофилы - 4%, СОЭ – 5 мм/час.

Биохимический анализ крови: билирубин общ - 10 мкм/л, холестерин - 4,7 ммоль/л, глюкоза - 6,2 ммоль/л, мочевая кислота - 353,6 мкмоль/л. Липидограмма: ОХ - 4,7 ммоль/л, ХС ЛПВП - 1,0 ммоль/л, ХС ЛПНП - 2,7 ммоль/л, коэффициент атерогенности - 3,7, ТГ - 2,2 ммоль/л. Стандартный глюкозотолерантный тест (75 г глюкозы per os): глюкоза крови натощак 6,8 ммоль/л, через 1 час после нагрузки 12,4 ммоль/л (норма до 11,8), через 2 часа - 10,7 ммоль/л (норма до 7,8).

Иммунологические исследования: ИЛ-1 β – 268 пг/мл, ИЛ-4 - 27,1 пг/мл, ИЛ-6 - 74,4 пг/мл, ИЛ-8 – 126,9 пг/мл, ФНО- α - 132,0 пг/мл.

Спирография: нарушение функции внешнего дыхания - по рестриктивному типу. На электрокардиограмме признаки перегрузки левого желудочка.

Рентгенологическая картина грудной клетки: легочные поля эмфизематозные, корни легких усилены, расширены в нижнемедиальной зоне, сосудистый рисунок выражен, синусы свободные.

ЭКГ - ритм синусовый чсс-78 ударов в минуту, неопределенная позиция.

Клинический диагноз: бронхиальная астма средней тяжести, персистирующая II-степень, приступный период.

Сопутствующее заболевание: Ожирение I ст. Артериальная гипертензия. Нарушение толерантности к глюкозе. Жировой гепатоз. Диффузный зоб II степени, ВСД, вазомоторный аллергический ринит, хронический тонзиллит токсико-аллергическая форма, инфекционно-атиментарная анемия.

Таким образом, у девочки имеются признаки МС в виде сочетания нарушения толерантности к глюкозе, ИР с гиперинсулинемией, ожирения, артериальной гипертензии, гипертриглицеридемии, гиперурикемии. Выявлены сопутствующие изменения органов пищеварения - жировой гепатоз, диффузный эутиреоидный зоб.

Назначена комплексная терапия, включающая субкалорийную диету, лечебную физкультуру, метформин 500 мг/на ночь. Однако рекомендации соблюдались не в полной мере, не соблюдалась схема приема лекарственного препарата, на динамическое обследование и коррекцию проводимой терапии в течение полугода ребёнок не являлся.

Результаты комплексного обследования через 6 мес. Масса 70 кг (-8 кг), рост 162 см. избыток массы тела 48%, ИМТ - 28,9 кг/м². АД - 120/80 мм рт. ст. Биохимический анализ крови: билирубин общ - 17 мкм/л, холестерин - 5,9 ммоль/л, глюкоза - 5,9 ммоль/л, мочева кислота - 287 мкмоль/л. Липидограмма: ОХ - 4,8 ммоль/л, ХС ЛПВП - 1,3 ммоль/л, ХС ЛПНП - 2,8 ммоль/л, коэффициент атерогенности - 2,7, ТГ - 1,6 ммоль/л. Стандартный глюкозотолерантный тест (75 г глюкозы per os): глюкоза крови натощак 6,0 ммоль/л, через 2 часа - 9,8 ммоль/л. Индекс НОМА-IR - 6,4. Иммунологические исследования: ИЛ-1 β - 232,1 пг/мл, ИЛ-4 - 23,1 пг/мл, ИЛ-6 - 59,1 пг/мл, ИЛ-8 - 116,2 пг/мл, ФНО- α - 108,6 пг/мл. Через 12 мес. терапии получены следующие результаты: масса 73 кг (-7 кг), ИМТ - 28 кг/м², АД - 130-135/80 мм рт. ст.

Биохимический анализ крови: билирубин общ - 17,2 мкм/л, холестерин - 3,6 ммоль/л, глюкоза - 6,0 ммоль/л, мочева кислота - 286 мкмоль/л. Индекс НОМА-IR - 1,1. Стандартный глюкозотолерантный тест (75 г глюкозы per

os): глюкоза крови натощак 5,9 ммоль/л, через 1 час - 9,9, через 2 часа - 7,3 ммоль/л.

Клинический пример 2.

2. М.М., 12 лет 8 мес., и/б 5523, поступил на стационарное лечение в аллергологическое отделение РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз на 3-й день заболевания.

Жалобы: на приступы удушья 1-2 раза в сутки, в основном в ночное время, сопровождающиеся экспираторной одышкой, кашель с трудноотделяемой слизистой мокротой, головные боли, чувство дискомфорта, вялость, снижение аппетита. Выражен цианоз носогубного треугольника, дыхание с участием вспомогательной мускулатуры.

Анамнез: болен БА в течение 7-х лет. Первые 3 года от начала болезни получала бронхолитики, муколитики, метилксантины и симптоматическое лечение в стационаре неоднократно.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, роды на 41 нед. Масса при рождении 3550 г, длина 50 см. На искусственном вскармливании с 2 мес. Психомоторное развитие, прививки по возрасту. Наследственность: у бабушки - ожирение, СД II типа. Значительная прибавка массы тела отмечается в течение года. При поступлении жалобы на повышенный аппетит, раздражительность, повышенную потливость, головную боль, метеочувствительность. Рост 141 см, масса 52 кг, избыток массы тела 48%, ИМТ 26 кг/м². ОТ/ОБ - 89/89,5 см (0,99), АД 110/70 мм рт. ст.

Результаты обследования: биохимический анализ крови: билирубин общ - 9,4 мкм/л, холестерин - 5,1 ммоль/л, глюкоза - 5,2 ммоль/л.

Индекс НОМА-IR - 3,5. Липидограмма: ОХ - 5,1 ммоль/л, ХС ЛПВП - 1,0 ммоль/л, ХС ЛПНП - 3,2 ммоль/л, ТГ - 1,9 ммоль/л. Стандартный глюкозотолерантный тест (75 г глюкозы per os): глюкоза крови натощак 4,9 ммоль/л, через 1 час после нагрузки 4,4 ммоль/л (норма до 11,8), через 2 часа - 4,5 ммоль/л (норма до 7,8). Иммунологические исследования: ИЛ-1β - 128 пг/мл, ИЛ-4 - 21,2 пг/мл, ИЛ-6 - 56,1 пг/мл, ИЛ-8 - 108,3 пг/мл, ФНО-α - 118,5

лг/мл. Аускультативно на фоне жесткого дыхания выслушивалась масса сухих свистящих и влажных разнокалиберных хрипов. Тоны сердца приглушены, выслушивается систолический шум на верхушке сердца. Ps-86 ударов в минуту удовлетворительного наполнения и напряжения, АД 110/80. Язык сухой расширен по краям имеется прикус зубов, обложен белым налетом. Живот мягкий, пальпаторно безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный. Мочеиспускание свободное. Исследование эндокринной системы: цвет кожи - бледный, язык - сухой. голос низкий, головные боли частые, отмечается - склонность к похудению, физическая активность - повышена по утрам, вегетативные пароксизмы - чаще подъем АД, тахикардия, размеры ЩЖ – увеличение I-степени.

Анализ крови: Нв - 90 г/л, эритроциты - 3,4 г/л, цветной показатель - 0,8: лейкоциты - 5,6 г/л, сегментоядерные - 60%, палочкоядерные - 2%, лимфоциты - 35%, моноциты - 3%, эозинофилы - 6%, СОЭ – 5 мм/час.

Рентгенологическая картина грудной клетки легочные поля эмфизематозные, корни легких структурные усилены, очаги инфильтрации визуализированы в нижнемедиальной зоне, сосудистый рисунок выражен, синусы свободные.

ЭКГ - ритм синусовый ЧСС - 103 ударов в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца, полувертикальная позиция.

УЗД - ЩЖ – повышение эхогенности правой и левой долей, диффузный зоб I-II-степени.

Клинический диагноз: Бронхиальная астма средней тяжести персистирующая II-степень, приступный период.

Сопутствующие заболевания: Ожирение II ст. экзогенно-конституционального генеза. Дисфункция билиарного тракта. Синдром вегетативной дистонии. Диффузный зоб I степени, гипотиреоз, хронический тонзиллит, токсико-аллергическая форма, вазомоторный аллергический ринит, ВСД гипертензионный синдром, инфекционно-алиментарная анемия.

Рекомендовано: диетотерапия, лечебная физкультура, метформин 500 мг/сут. 1 раз в 3 мес. проводилась беседа с анализом и коррекцией пищевого рациона и физической нагрузки, биохимическое и иммунологическое обследование. Результаты обследования через 1 год наблюдения и лечения: рост 143 см, масса - 46 кг, ИМТ - 23 кг/м². ОТ/ОБ - 0,93 (79/85 см). АД - 110-115/70 мм рт. ст.

Иммунологические исследования: ИЛ-1 β - 119,2 пг/мл, ИЛ-4 - 19,7 пг/мл, ИЛ-6 - 41,4 пг/мл, ИЛ-8 - 68,2,4 пг/мл, ФНО- α - 95,2 пг/мл.

Биохимический анализ крови: билирубин общ - 19,4 мкм/л, холестерин - 4,7 ммоль/л, глюкоза - 5,2 ммоль/л, ТГ - 0,43 ммоль/л, МК - 199 мкмоль/л. Индекс НОМА-IR - 2,6.

Приведенные примеры наглядно показывают, что применение дифференцированных схем лечения в комплексной традиционной терапии детей, больных БА с МС имеет неоспоримые преимущества, а именно: снижает вес, улучшает клинико-биохимические, иммунологические и функциональные данные, позволяющие достичь длительной ремиссии с уменьшением частоты обострений, благоприятного течения заболевания.

В связи вышеизложенным нами был разработан схема лечения детей школьного возраста, больных БА с МС (рис. 11). Как видно из рисунка, при составлении алгоритма учитывались анамнестические данные, коррекция массы тела с медикаментозными и немедикаментозными методами лечения. В связи с этим представленная схема представляет большой интерес при диагностике и лечения детей школьного возраста, больных БА с МС.

Таким образом, основным общепризнанным принципом терапии метаболического синдрома взрослых уже давно является комплексный индивидуальный подход.

Представленные клинические данные свидетельствуют о существенной эффективности применения препарата метформин в комплексе традиционной терапии у детей БА с МС. На фоне проводимой терапии положительные сдвиги были зарегистрированы у всех обследованных, однако у больных БА

с ожирением чаще, чем в группе с нормальной массой тела, не происходило полной нормализации показателей ФВД, в большей степени ЖЕЛ и ФЖЕЛ ($P > 0,05$).

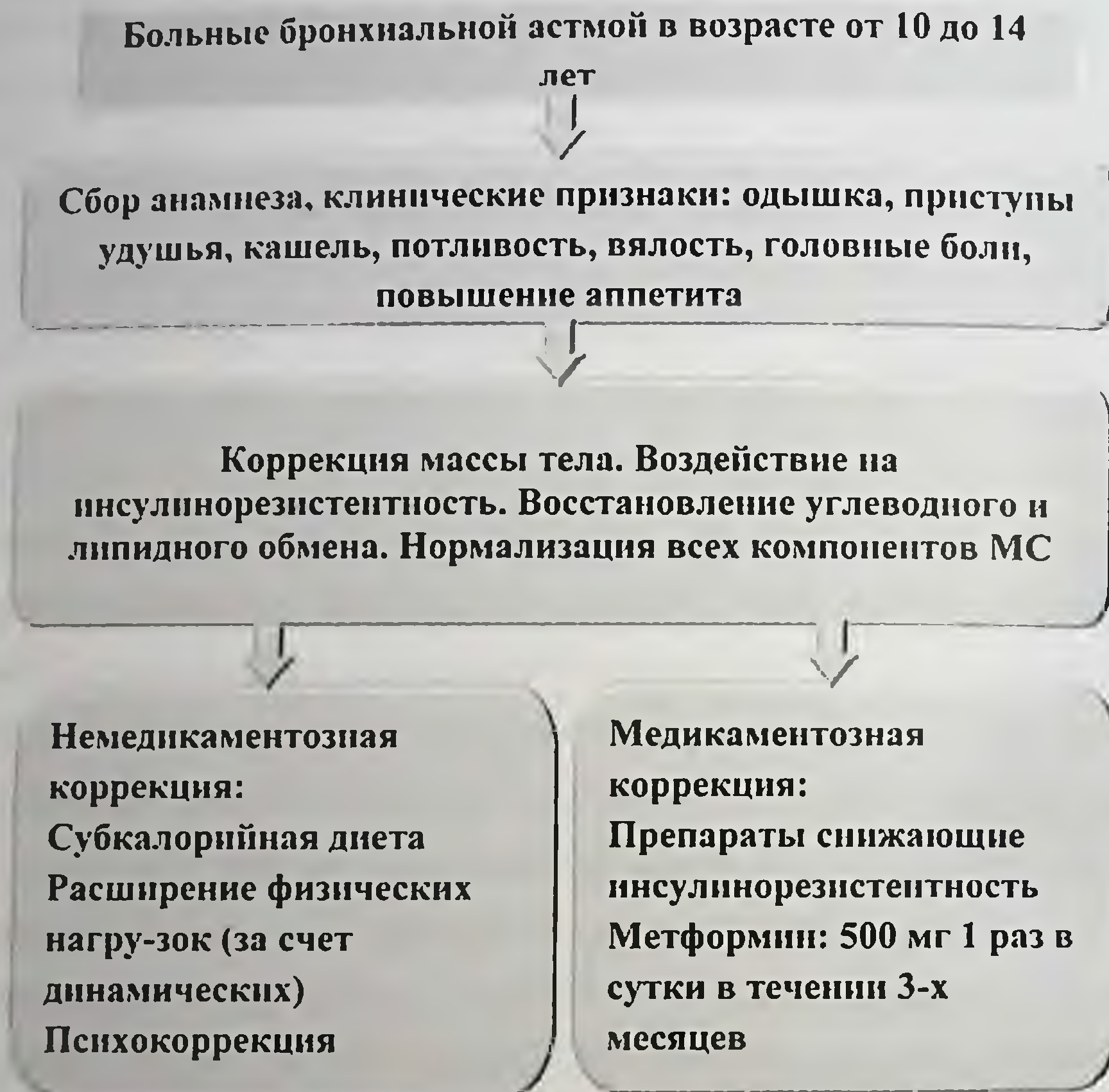


Рис. 11. Схема лечения детей, больных БА с МС

Выявленные различия между группами свидетельствуют, на наш взгляд, о значительной роли МС в формировании характера клинического течения БА, БА в сочетании с МС оказывает более выраженное негативное влияние на показатели ФВД, нежели отдельно БА. Исследованиями установлено, что у 70% детей терапия метформином в сочетании с немедикаментозной терапией привела к восстановлению целевого уровня глюкозы натощак (глюкоза в плазме крови натощак $< 6,1$ ммоль/л).

Одним из важнейших нарушений, факторов риска развития МС является характерное нарушение липидного обмена. Тактика врача, направленная на коррекцию липидного профиля, должна приводить к снижению риска развития МС. С этой целью нами оценивались следующие показатели липидотранспортной системы: средняя концентрация общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП И ХС ЛПНП; изучалась динамика выше названных показателей и частота их отклонений в зависимости от срока и метода лечения.

Исследованиями установлено, что у детей БА с МС отличалось достоверное снижение уровня средних значений липидных компонентов в зависимости от срока лечения. Гипертриглицеридемия среди детей изучаемых групп явилась самым малораспространенным нарушением и составила 3,7% и 2,1% соответственно у детей 2 и 3 групп ($P>0,05$).

Экономическая эффективность предложенных методов коррекции метаболического синдрома на фоне бронхиальной астмы у детей состоит в том, что удлиняются сроки ремиссии и сокращается число госпитализаций по поводу осложнений БА. Так дети, получавшие метформин и немедикаментозную терапию МС в составе традиционной терапии БА в течение 12 месяцев госпитализировались в среднем $2,3\pm 0,08$ раз, тогда как дети получавшие немедикаментозную терапию в составе традиционной терапии БА госпитализировались в среднем $3,2\pm 0,1$ раза, а дети находившиеся только на традиционной терапии БА в среднем госпитализировались – $4,6\pm 0,1$ раз.

Таким образом, включение препарата метформин и немедикаментозной терапии в состав традиционной терапии у детей, спустя 6 и 12 месяцев после выписки из стационара, приводило, к снижению 2 раза частоты повторных заболеваний БА и стабилизацию иммунологических и функциональных показателей, позволяющих достичь длительной ремиссии с уменьшением частоты обострений, благоприятного течения заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При бронхиальной астме у детей в 10,7% случаев встречается метаболический синдром, у 46,7% – определяется избыточная масса тела. Факторный анализ показал, что риск развития МС увеличивают следующие факторы: наследственность по АГ, СД и ИБС; перинатальные факторы: патология беременности, гестозы первой и второй половины беременности, переносимость; из перенесенных заболеваний: частые простудные заболевания, пищевая аллергия, патология щитовидной железы, хронический тонзиллит, вегетативная дисфункция, ИМТ +2СО и +3СО; поведенческие – низкая физическая активность и нерациональное питание. Основными клиническими проявлениями метаболического синдрома при бронхиальной астме являются повышение индекса массы тела, артериального давления, нарушение питания, нарушение функции щитовидной железы, сердечно-сосудистой и дыхательных систем, а также изменениями функциональных показателей внешнего дыхания по обструктивному типу.

При бронхиальной астме с метаболическим синдромом выявляются диспротеинемия (в виде снижения концентрации липопротеидов высокой плотности, повышения уровня липопротеидов низкой плотности и триглицеридов) и нарушение углеводного обмена (изменение теста на толерантность к глюкозе), приводящие в дальнейшем к метаболическим, кардиоваскулярным и дыхательным нарушениям.

Метаболический синдром при бронхиальной астме у детей характеризуется изменениями уровней про- и противовоспалительных цитокинов, проявляющегося повышением уровней IL-1 β в 1,6 раза, IL-4 в 1,6 раза, IL-6 в 1,7 раза, IL-8 в 1,5 раза и ФНО- α в 1,9 раза по сравнению с показателями при МС, позволяющих получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпонентных клеток, о тяжести воспалительного процесса.

На основании корреляционного анализа выявлена прямая средняя и сильная взаимосвязь между уровнем цитокинов и клинико-лабораторными показателями метаболического синдрома при БА ($r=0,50-0,70$ $P<0,001$).

Разработаны и предложены в практику здравоохранения алгоритм диагностики и лечения метаболического синдрома при бронхиальной астме у детей с препаратами метформин и эргоферон, оказывающие положительное воздействие на клиническое течение, биохимические и иммунологические показатели.

Применение в комплексной терапии у детей с метаболическим синдромом при бронхиальной астме препарата метформин в сочетании с эргофероном оказывает положительное влияние на метаболические показатели инсулинорезистентности, углеводного и липидного обмена (динамика массы тела, индекса массы тела, систолического артериального давления, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности), и цитокинового статуса, которое дали свое подтверждение в иммунологических показателях, выражающиеся в достижении длительной ремиссии и улучшении прогноза заболевания.

Отдаленными результатами исследования установлено снижение частоты обострений БА у детей с МС в 2 раза и стабилизация функциональных, биохимических, иммунологических показателей, позволяющих достичь длительной ремиссии и неблагоприятного исхода заболевания.

Анкета - вопросник №

Ф.И. ребенка _____
 Возраст ребенка _____
 Возраст матери _____
 Домашний адрес, телефон _____
 Национальность _____
 Пол _____
 Вес при рождении _____ Рост при рождении _____
 От какой беременности _____ От каких родов _____
 Интервал между родами _____

№	Вопросы	Возможные ответы	Баллы
1	Родственный ли брак?	нет да	1 балл 2 балла
2	Ребенок родился	доношенным недоношенным	1 балл 2 балла
3	Течение беременности	нормальное, без осложнений- с токсикозом -	1 балл 2 балла
4	Течение родов	нормальное- преждевременные роды- стремительные роды- затяжные роды- Кесарево сечение-	1 балл 2 балла 3 балла 4 балла 5 баллов
5	Вскармливание ребенка до 1 года	только грудное молоко- смешанное- искусственное-	1 балл 2 балла 3 балла
6	Имеются ли у матери хронические заболевания: бронхиальная астма	Нет- Да-	1 балл 2 балла
7	респираторный аллергоз	Нет - Да-	1 балл 2 балл
8	атопический дерматит	Нет - Да-	1 балл 2 балл
9	Ожирение	Нет - Да-	1 балл 2 балл
10	сахарный диабет	Нет - Да-	1 балл 2 балл
11	гипертоническая болезнь	Нет - Да-	1 балл 2 балл
12	болезни почек	Нет - Да-	1 балл 2 балл
13	хронические очаги инфекции	Нет - Да-	1 балл 2 балл
14	Вредные привычки отца: Курение	Нет - Да-	1 балл 2 балл
15	употребление алкоголя	Нет- Да-	1 балл 2 балл
16	употребление наркотиков	Нет - Да-	1 балл 2 балл

17	Имеются ли у ребенка фоновые заболевания: рахит 1-2 ст	Нет- Да-	1 балл 2 балла
18	белково-энергетическая недостаточность	Нет- Да-	1 балл 2 балл
19	Лимфатико- гипопластический диатез	Нет- Да-	1 балл 2 балл
20	Экссудативно- катаральный диатез	Нет- Да-	1 балл 2 балл
21	заболевания щитовидной железы	Нет- Да-	1 балл 2 балл
22	отставание в физическом развитии	Нет- Да-	1 балл 2 балл
23	Имеется ли аллергия на что-либо у близких родственников: лекарственная аллергия	Нет- Да-	1 балл 2 балла
24	пищевая аллергия	Нет- Да-	1 балл 2 балла
25	аллергия от укусов	Нет- Да-	1 балл 2 балла
26	Начало настоящего заболевания?	острое - постепенное-	1 балл 2 балла
27	Температура тела ребенка?	Норма- Субфебрильная- Фебрильная-	1 балл 2 балла 3 балла
28	Жалобы: (подчеркнуть)	Кашель- затруднение дыхания- приступы удушья- чихание- слезотечение-	За каждую подчеркнутую жалобу по 1 баллу. Нет -0 баллов
29	Были ли у ребенка внезапные эпизоды тяжелого кашля, свистящих хрипов?	Нет- Да-	1 балл 2 балла
30	Время приступов	ранним утром- после физической нагрузки - в ночное время-	1 балл 2 балла 3 балла
31	Беспокоили ли ребенка кашель, свистящие хрипы в груди после контакта с определенными вещами: Животные	Нет- Да-	1 балл 2 балла
32	парфюмерия	Нет- Да-	1 балл 2 балла
33	пыль	Нет- Да-	1 балл 2 балла

34	При перемене погоды	Нет- Да-	1 балл 2 балла
35	Использовались ли какие-либо лекарственные средства для облегчения дыхания у ребенка?	Нет- Да, негормональные препараты- Да, гормональные препараты-	1 балл 2 балла 3 балла
36	Облегчались ли симптомы после приема этих лекарств?	Нет- Да-	1 балл 2 балла
37	Болел ли ваш ребенок: острыми респираторными заболеваниями	Нет- Да-	1 балл 2 балла
38	Бронхитом	Нет- Да-	1 балл 2 балла
39	воспалением легких	Нет- Да-	1 балл 2 балла
40	Проводилось ли лечение, был ли результат?	Нет- Да-	1 балл 2 балла
41	Когда впервые у ребенка появился дыхательный дискомфорт, отдельные приступы или длительные нарушения дыхания?	1 месяц назад- 1 год назад- Несколько лет назад-	1 балл 2 балла 3 балла
42	Говорил ли вам врач, что у вашего ребенка бронхиальная астма?	Нет- Да-	1 балл 2 балла
43	Имеются ли у ребенка какие-либо аллергические заболевания: аллергический вазомоторный ринит	Нет- Да-	1 балл 2 балла
44	Крапивница	Нет- Да-	1 балл 2 балла
45	атопический дерматит	Нет- Да-	1 балл 2 балла
46	Имеется ли: Ожирение у матери	Нет- Да-	1 балл 2 балла
47	Ожирение у отца	Нет- Да-	1 балл 2 балла
48	Ожирение у обоих родителей	Нет- Да-	1 балл 2 балла
49	Ожирение у других родственников	Нет- Да-	1 балл 2 балла
50	Сахарный диабет 2 типа у матери	Нет- Да-	1 балл 2 балла
51	Сахарный диабет 2 типа	Нет	1 балл

	у отца	Да	2 балла
52	Гипертоническая болезнь у матери	Нет Да	1 балл 2 балла
53	Гипертоническая болезнь у отца	Нет Да	1 балл 2 балла
54	Ваш ребенок	Подвижен гиподинамичен	1 балл 2 балла
55	Говорили ли Вам, что у вашего ребенка излишний вес?	Нет Да	1 балл 2 балла
56	В рационе питания ребенка преобладают блюда	вегетарианской кухни- жирная, жареная пища- печеное, торты, сладости-	1 балл 2 балла 3 балла
57	Во сколько вечера ужинает ваш ребенок?	В шесть часов вечера В восемь часов вечера В десять часов вечера	1 балл 2 балла 3 балла
58	Заведено ли в вашей семье ужинать второй раз, поздно, перед сном?	Нет Да	1 балл 2 балла

Если общая сумма баллов:

от 57 до 62 - риск развития метаболического синдрома на фоне бронхиальной астмы минимальный;

от 63 до 114 - риск развития метаболического синдрома на фоне бронхиальной астмы умеренный;

от 115 и более - риск развития метаболического синдрома на фоне бронхиальной астмы высокий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АО	- абдоминальное ожирение
АР	- аллергический ринит
БА	- бронхиальная астма
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ЖЕЛ	- жизненная ёмкость легких
ИА	- индекс атерогенности
ИЛ	- интерлейкин
ИМТ	- индекс массы тела
ИР	- инсулинорезистентность
ИРИ	- иммунореактивный инсулин
КТ	- компьютерная томография
ЛПВП	- липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	- липопротеиды низкой плотности
МК	- мочевая кислота
МОС	- максимальная объемная скорость выдоха
МРТ	- магнитно-резонансная томография
МС	- метаболический синдром
НОМА-R	- индекс инсулинорезистентности
НТГ	- нарушенная толерантность к глюкозе
ОБ	- окружность бедер
ОТ	- окружность талии
ОФВ1	- объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОХС	- общий холестерин
ПСВ	- пиковая скорость выдоха
ПТТГ	- пероральный тест на толерантность к глюкозе
САД	- систолическое артериальное давление

СД	- сахарный диабет
СЖК	- свободные жирные кислоты
СМАД	- суточное мониторирование артериального давления
СОЭ	- скорость оседание эритроцитов
ССЗ	- сердечнососудистые заболевания
ТГ	- триглицериды
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФВД	- функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная ёмкость легких
ФНО	- фактор некроза опухоли
ЩЖ	- щитовидная железа
ЭКГ	- электрокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдусаламов А. Б. Принципы социально-трудовой реабилитации при бронхиальной астме // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. - Ташкент, 2009. - №1-4. – С. 85-89.
2. Авдеева Е. В. Внутрисемейные факторы риска развития бронхиальной астмы // Пульмонология. - М., 2003. - №3. – С. 83-88.
3. Аверьянов А. П. Ожирение у детей и подростков: клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Саратов, 2009. - 50 с.
4. Аверьянов А. П., Болотова Н. В. Нейровегетативные нарушения у детей с ожирением в период пубертатна и их коррекция // Педиатрия. - М., 2009. - №3. - С. 47-52.
5. Азимова М. И. Борзова Н. С. Ша-Ахмедова Л. Р. Метаболический синдром и абдоминальное ожирение // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Непрерывное образование в медицине: вчера, сегодня, завтра». – Ташкент, 2012. – С. 154.
6. Айходжаева Г. Т., Ризаева Х. М. Современные методы терапии бронхиальной астмы // 4-й конгресс Евро-Азиатского респираторного общества; 5-й Международный конгресс пульмонологов Центральной Азии. - Ташкент, 2008. - С. 31-32.
7. Акбаров З. С., Шамансурова З. М., Алиханова Н. М. Метаболический синдром – как ранний этап развития сахарного диабета // Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2005. - №2. – С. 30-33.
8. Алеманова Г. Д. Динамика некоторых цитокинов у детей больных атопической бронхиальной астмой (БА) легкой степени тяжести при гипоксигипобаротерапии (ГГБТ): Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / Г. Д. Алеманова, Л. Ю. Попова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии: М.. - 2016. - Том 61.-№4. - С. 229.

9. Алимова И.Л. Перспективы применения в педиатрической практике федеральных клинических рекомендаций «Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков» / И.Л. Алимова // Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2015.-Т.60.-№1.-С.66-70.
10. Аллахвердиева Л. И. Влияние иммуномодулирующей терапии на показатели иммунитета и апоптоз у детей с atopической бронхиальной астмой: научное издание // Иммунология. - Москва, 2011. - №3. - С. 160-163.
11. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхиальной астмы у детей : научное издание / А. А. Лебедеенко, Т. П. Шкурят, Е. В. Машкина и др // Пульмонология. - М., 2018. - Том 28.-№1. - С. 7-12.
12. Анохина Т. Н. Диагностическая значимость среднелетучих органических соединений в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких: научное издание // Пульмонология. - Москва, 2011. - №4. - С. 71-75.
13. Аралов Н. Р., Убайдуллаев А. М., Давидян А. А. Распространенность хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы табачководческого района // Современные проблемы диагностики, лечения и профилактики аллергических заболеваний. - Ташкент, 2008. – С. 24-28.
14. Ахмедов Ш. А., Аюпова Ф. Н., Гафнер Н. В. Состояние вегетативной нервной системы у больных бронхиальной астмой и пути коррекции выявленных нарушений // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. - Ташкент, 2007. - №7. - С. 74-76.
15. Ахмедова Д.И. Синдром дисплазии соединительной ткани и бронхиальная астма у детей: научное издание / Д. И. Ахмедова, Б. Т. Халматова, Д. Т. Абдуллаева // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2009. - №1. - С. 70-73.
16. Ахмедова М. М. Современное состояние проблемы бронхиальной астмы у детей: научное издание / М. М. Ахмедова, И. С. Разикова // Педиатрия. - Ташкент, 2008. - №3-4. - С. 119-123.

17. Ахмедова Р.М. Диагностическая значимость клинических и инструментальных показателей при ожирении у детей и подростков / Р.М. Ахмедова, Л.В. Софронова, И.П. Корюкина // Пермский медицинский журнал.-2013.-Т.30.-№4.-С.67-73.
18. Бабанов С. А. Профессиональная бронхиальная астма: научное издание / С. А. Бабанов // Справочник фельдшера и акушерки. - М., 2016. - №12. - С. 14-21.
19. Балаболкин И. И. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы у детей: научное издание / И. И. Балаболкин // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. - М., 2016. - Том 95.-№4. - С. 131-136.
20. Балыкова Л.А., Солдатов О.М., Самошкина Е.С. Метаболический синдром у детей и подростков // Педиатрия. - М., 2010. - №3. - С. 127-134.
21. Батожаргалова Б. Ц. Динамика распространенности бронхиальной астмы у подростков в сельской местности в Забайкальском крае // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2011.- №2. - С. 35-38.
22. Батожаргалова Б. Ц. Распространенность астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы у детей в России (мета-анализ результатов ISAAC): Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / Б. Ц. Батожаргалова, Ю. Л. Мизерницкий, М. А. Подольная // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61.-№4. - С. 230-231.
23. Биоимпедансный анализ состава тела у детей школьного возраста с избыточным весом / Т.Е. Васильева, Л.Т. Маринова, А.С. Тихонова, Н.В. Саввина // Медицинская реабилитация в педиатрической практике: достижения, проблемы и перспективы: сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием / Под ред. проф. Н.В. Саввиной.-Якутск, 2013.-С.56-63.
24. Бобков Е. Курение и астмы: опасный тандем // Астма и аллергия, - М., 2011. - №2. – С. 6-7.
25. Бобоев А.Т., Хотамов Х. М. Диагностическая значимость цитокинового профиля у пациентов с бронхиальной астмой // Матер. Республиканской

научно-практической конференции с международным участием «Непрерывное образование медицине: вчера, сегодня, завтра». - Ташкент. 2012. –С. 223-224.

26. Бондарева О. А. Диагностика нарушений углеводного обмена у больных тяжелой бронхиальной астмой // Пульмонология. - М., 2009. - №1. - С. 12-13.

27. Брыль А. И. Суточное мониторирование артериального давления и тесты с дозированной физической нагрузкой в комплексной оценке артериальной гипертензии у детей и подростков с различной массой тела: автореферат дис. ... канд. мед. наук. – Сургут, 2011. - 20с.

28. Будневский А. В. Возможности контроля над бронхиальной астмой: роль малых дыхательных путей: обзор: научное издание // Пульмонология. - Москва, 2011. - №2. - С. 101-108.

29. Буеверова Е. Л. Нарушения липидного обмена у больных с метаболическим синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2009.-20 с.

30. Булгакова В. А. Персистенция вирусной инфекции при атопической бронхиальной астме у детей: научное издание / В. А. Булгакова // Российский педиатрический журнал. - М., 2013. - №2. - С. 11-16.

31. Бунина Е. Г., Миняйлова Н. Н., Ровда Ю. И. и др. Метаболические нарушения как факторы риска прогрессирования артериальной гипертензии у детей и подростков // Педиатрия. - 2010. - Том 89.-№3. - С. 6-9.

32. Вавилова Н. Н. Способ восстановительного лечения больных бронхиальной астмой с избыточной массой тела // Бюллетень. - Выпуск 35. – 2010. - С. 21-25.

33. Варгина В.Н. Солфордское исследование-путь к улучшению контроля над бронхиальной астмой в реальной клинической практике (обзор клинического исследования): научное издание / В.Н. Варгина, Е.Н. Барабанова // Пульмонология. - М., 2017. - Том 27 №5. - С. 672-678.

34. Василевский И. В. Бронхиальная проходимость у детей с бронхиальной астмой в зависимости от величины индекса массы тела: Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской

- хирургии" с международным участием / И. В. Василевский // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61.-№4. - С. 233-234.
35. Василевский И. В. Липидный спектр крови у детей с бронхиальной астмой в сопоставлении с величиной индекса массы тела: Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / И. В. Василевский // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61.-№4. - С. 233.
36. Василевский И. В. Результаты лечения бронхиальной астмы у детей с избыточной массой тела по данным длительного катамнеза: Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / И. В. Василевский // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61.-№4. - С. 232-233
37. Васюкова О. В. Ожирение у детей и подростков: практические аспекты // Материалы VI Научно-практической конференции «Эндокринологические аспекты в педиатрии», 21-22 ноября 2012 г. – Москва. - С.13.
38. Вербовой А. Ф., Решетова О. Н. Гормонально-метаболические показатели у юношей с ожирением и избыточной массой тела // Проблемы эндокринологии. - М., 2009. - №2. – С. 23-26.
39. Взаимосвязь низкой массы тела при рождении с маркерами метаболического синдрома у подростков с ожирением / Н.Н. Миняйлова, Е.Л. Сундукова, Ю.И. Ровда и др. // Педиатрия. – М., 2010. – Т. 49.- №4. – С. 24–32.
40. Вискунова А. А., Каганов Б. С., Шарафетдинов Х. Х., Плотникова О. А. Роль алиментарного фактора в коррекции основных проявлений метаболического синдрома // Вопросы питания. - М., 2009. - №5. – С. 4-9.
41. Витамин D и метаболический статус у детей и подростков с ожирением // А.М. Тодиева, И.Л. Никитина, Т.Л. Каронова [и др.] // Вопросы детской диетологии.-2013.-Т.11.- №3.-С.15-21.

42. Влияние наличие метаболического синдрома на клиническое течение бронхиальной астмы /М.С. Сысоева [и др.]//Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. - М., 2011. - №4. – С. 100-105.
43. Волевач Л.В. Оценка пищевого поведения при патологии билиарной системы у лиц молодого возраста с избыточным весом / Л.В. Волевач, Г.Я. Хисматуллина, А.А. Камалова // Дневник казанской медицинской школы.- 2013.-№ 3.-С.10-12.
44. Гинсар Е. А. Компоненты МС и гормональные механизмы его формирования у некоторых жителей Якутии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2009. – 20с.
45. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: пересмотр, 2011 г. Под ред. А. С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108с.
46. Глушкова Е. Ф. Особенности клинического течения и индивидуализированный подход к лечению пациентов с бронхиальной астмой при сочетании с ожирением: научное издание / Е. Ф. Глушкова, Т. Н. Суровенко // Лечащий врач. - М., 2016. -№4. - С. 21-26.
47. Гурбо Т.Л. Изменения индекса массы тела, распространенности избыточного веса и ожирения среди детей Беларуси 4-7 лет, обследованных в 1990-2000-х гг / Т.Л. Гурбо // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология.-2014.-№1.-С.121-131.
48. Давыдова А.В. Актуальные проблемы развития повышенной массы тела и ожирения у детей и подростков / А.В. Давыдова, М.Ф. Логачев Детская больница.-2014.-№ 1.-С.31-36.
49. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: учеб. пособие / В.Л. Лисс, И.И.Нагорная, Л.В. Николаева и др.; под ред. проф. Н.П. Шабалова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 528с.

50. Диагностические критерии метаболического синдрома у детей и подростков (Консенсус Международной Федерации Диабета) Е. А. Одуд, // Диабет. Образ жизни. - М., - 2010.
51. Диденко В. А., Симонов Д. В. Особенности гипертонического сердца при артериальной гипертонии, сочетающейся с синдромом инсулинорезистентности // Клиническая медицина. - М., 2009. - №6. – С. 28-32.
52. Динамика иммунологических показателей после применения аутосеротерапии у детей с атопической бронхиальной астмой: научное издание / Е. Г. Асирян [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2017. - N2. - С. 82-86.
53. Динамика метаболических изменений у детей и подростков с конституционально-экзогенным ожирением в условиях санаторного лечения / Л.Н. Погребняк, А.Б. Ершевская, Н.Д. Задубровская, Т.Е. Котова // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого.-2014.- № 78.-С.47-49.
54. Добрынина О. Д. Оптимизация ранней диагностики бронхиальной астмы у детей: Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / О. Д. Добрынина, В. В. Мещеряков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61.-№4. - С. 235-236
55. Дремучева Т.А. Ожирение у детей и подростков / Т.А. Дремучева, Н.Н. Таран // Справочник фельдшера и акушерки.-2015.-№ 2.- С.50-59.
56. Дудар Л.В., Овдий М.А. Роль пищевого поведения и режима питания в развитии избыточного веса у лиц молодого возраста // Современная гастроэнтерология.-2013.-№ 4.-С.31-35.
57. Дьякова С. Э. Рентгено-функциональные особенности обструктивного синдрома при бронхиальной астме у детей: Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61.-№4. - С. 236-237.

58. Екимовский Г.А., Смирнова М.Г., Воронков Ю.И. Некоторые патогенетические факторы метаболического синдрома *Здоровье, Медицинская экология*, М., 2011; 1: 23–26.
59. Ермолова А.В. Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом // *Системный анализ управление в биомедицинских системах*. - М., 2013. – Том 12.- №4. - 1025-1030.
60. Ермолова А. В., Будневский А. В., Дробышева Е. С. Бронхиальная астма и метаболический синдром: клинико-патогенетические взаимосвязи // *Молодой ученый*. - 2014. - №6. - С. 291-294.
61. Естественное течение бронхиальной астмы: гендерный аспект : научное издание / О. С. Кобякова, Е. С. Куликов, И. А. Деев и др. // *Пульмонология*. - М., 2017. - Том 27.-№6. - С. 781-788.
62. Желенина Л. А. Роль перинатальных факторов риска в формировании различных фенотипов бронхиальной астмы у детей: Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / Л. А. Желенина, О. В. Лаврова, Н. Б. Платонова, М. В. Куропатенко // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. - М., 2016. - Том 61.-№4. - С. 141.
63. Жукова О. В. Концепция факторов риска в оценке влияния "атипичных" возбудителей на формирование бронхиальной астмы у детей с острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом: научное издание / О. В. Жукова // *Российский медицинский журнал*. - М., 2016. - Том 22.-№2.- С. 77-81.
64. Завьялова Л. Г., Симонова Г. И., Денисова Д. В. Избыточная масса тела и другие компоненты метаболического синдрома в подростковой популяции Сибири // *Педиатрия*. - М., 2011. - №2. - С. 19-23.
65. Зенкина А. С. Состояние новорожденных от матерей с тяжелым стероидзависимым течением бронхиальной астмы: Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с

международным участием / А. С. Зенкина, О. Б. Приходько, И. В. Кострова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61.-№4. - С. 141-142.

66. Зиядуллаев Ш. Х. Роль генеза высокоафинного гена IgE в формировании предрасположенности к бронхиальной астме узбекской популяции // Проблемы биологии и медицины, - Самарканд, 2011. - №3 (66). - С. 56-58.

67. Значение индексных показателей антропометрии у детей с бронхиальной астмой: научное издание / Х. К. Ханкелдиева [и др.] // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2016. - №3. - С. 239-243.

68. Золотарева Н. В. Особенности формирования и прогрессирования метаболического синдрома в зависимости от выраженности висцерального ожирения, возможности коррекции: Автореф. дис... канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону, 2012. - 23с.

69. Иванов К.П. Воздействие препаратов, снижающих инсулинорезистентность, на ключевые механизмы метаболического синдрома - висцеральное ожирение и артериальную гипертонию: Дисс. ... канд. мед. наук. - М., 2012. - 124 с.

70. Иванова Н. А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни: научное издание / Н. А. Иванова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61.-№5. - С. 64-69.

71. Иващенко И.Н. Исследование развития подкожножировой клетчатки у детей и подростков с патологией ожирения / И.Н. Иващенко, О.А. Зимина, Е.М. Муравлева // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета.-2014.-№103.-С.983-993.

72. Иващенко И.Н. Особенности размерной типологии и морфофункционального развития детей и подростков с патологией ожирения // Международный научно- исследовательский журнал.-2013.-№8-2.-С.29-33.

17.

73. Иващенко И.Н. Роль подкожно-жировой клетчатки у детей и подростков с патологией ожирения / И.Н. Иващенко, О.А. Зими́на, Е.А. Муравлева // Теоретические и прикладные аспекты современной науки.-2014.-№ 5-3.-С.60-65.
74. Ильенкова Н. А., Степанова О. В. Факторы риска развития тяжелых форм бронхиальной астмы у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2011. - №1. - С. 20-22.
75. Калматов Р. К. Цитокиновый статус часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой до и после лечения: научное издание / Р. К. Калматов // Вестник новых медицинских технологий. - Тула, 2016. - Том 23.-№4. - С. 112-118.
76. Каримова Н. И. Эффективность комплексной небулайзерной терапии у детей при бронхиальной астме: научное издание / Н. И. Каримова, Ф. М. Шамсиев // Педиатрия. - Ташкент, 2016. - №1. - С. 101-104.
77. Каюмов У. К., Зиямухамедова М. М., Кадырова Г. Г., Хотамова Д. Т. Изменение распространенности основных компонентов метаболического синдрома в неорганизованной популяции // Матер. Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Непрерывное образование медицине: вчера, сегодня, завтра». - Ташкент, 2012. – С. 244.
78. Клинико-иммунологические аспекты бронхиальной астмы у детей, прогноз и новые подходы к лечению: научное издание / М. Н. Каримова, И. Д. Шахизирова, Ф. М. Ахрарова, Ф. М. Ахмедова // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2012. - №3. - С. 54-55.
79. Клинико-функциональные предикторы неконтролируемого течения бронхиальной астмы: научное издание / Е. А. Собко, И. В. Демко, О. П. Ищенко и др. // Пульмонология. - М., 2018. - Том 28.-№1. - С. 43-49.
80. Клинические ситуации: астматический статус // Справочник фельдшера и акушерки. - М., 2016. - №11. - С. 84-85.
81. Козлова Л.В., Бекезин В.В., Козлов С.Б. и др. Метаболический синдрому детей и подростков с ожирением: диагностика, критерии рабочей

- классификации, особенности лечения // Педиатрия. - 2009. - Том 88.- №6. - С. 142-150.
82. Колычев А. П., Минеев В. Н., Булатова Н. Ю., Федосеев С. Б. Особенности инсулинорецепторных взаимодействий при бронхиальной астме // Пульмонология. – 2013. - № 2. – С.48-51.
83. Королева Е. Ф. Состояние углеводного и липидного обмена при метаболическом синдроме: Автореф. дис... канд. биол. наук. - Нижний Новгород, 2011. - 25с.
84. Космынина М.А. Клинико-патогенетическая взаимосвязь поздней бронхиальной астмы и компонентов метаболического синдрома // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т.17. - №5(3). – С. 798-802.
85. Крючкова И. В., Адамчик А. С. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме // Российский кардиологический журнал. - 2009. - № 2 (76). - С. 44-48.
86. Кудрявцева А. В. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия // Пульмонология. - М., 2013. – 166 с.
87. Кузьмина Я. С., Вавилова Н. С. Факторы ограничения физической работоспособности при БА у больных с ИМТ // V-й Международный Конгресс пульмонологов Центральной Азии. - Ташкент, 2009. – С. 121-122.
88. Латышева Е. А., Гендлин Г. Е., Сторожаков Г. И. Артериальная гипертензия. - СПб, 2009. - №1. – С. 71-77.
89. Лебеденко А. А. Роль дисбаланса железа и цинка в патогенезе бронхиальной астмы у детей: Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / А. А. Лебеденко, О. Е. Семерник, Е. Б. Тюрина, А. О. Андреева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61.-№4. - С. 142.

90. Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее: научное издание / С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов, А. С. Белевский и др // Пульмонология. - М., 2018. - Том 28.-№1. - С. 84-95.
91. Лысогора В.А. Ожирение и аллергические заболевания у детей, проживающих в городе Ставрополе / В.А. Лысогора, В.Б. Гервазиева // Медицинский вестник Северного Кавказа.-2013.-Т.8.- №1.-С.6-9.
92. Малявская С. И. Педиатрический метаболический синдром: состояние высокого риска // Педиатрия. - М., 2010. - №4. - С. 11-14.
93. Маркова Т. А. Исследование состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) у детей с бронхиальной астмой: Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / Т. А. Маркова, В. С. Калинова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61.-№4. - С. 174-175.
94. Масальский С. С. Обеспеченность витамином D у детей с бронхиальной астмой, проживающих на юге России: Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / С. С. Масальский, О. П. Уханова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61.- №4. - С. 240-241.
95. Масюк В. С., Хуршидова О. Г. Современные вопросы эпидемиологии и патогенеза аллергии и астмы у детей и подростков // Педиатрия. - М., 2008. - №4. - С. 112-115.
96. Мельникова Л. Н. Восстановительное лечение больных метаболическим синдромом с применением курортных факторов и фармпрепаратов: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Пятигорск, 2013. - 22с.
97. Метаболический синдром у детей и подростков / И. Л. Алимova, Бекезин В. В., Козлов С. Б. – М.: Гэотар медиа, 2008. - С. 12-22.
98. Минеев В. Н., Булатова Н. Ю., Федосеев Г. Б. Особенности инсулинореактивной системы эритроцитов и некоторые показатели

углеводного обмена при бронхиальной астме // Терапевт. архив. - М., 2010. - № 3. - С. 14-17.

99. Миняйлова Н. Н. Клинико-метаболические аспекты диагностики ожирения и его различных форм у детей и подростков: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Томск, 2012. - 45 с.

100. Миняйлова Н. Н., Сундукова Е. Л., Ровда Ю. И. Гиперлептинемия и ее клинико-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков // Педиатрия. - М., 2009. - №6. - С. 12-16.

101. Миррахимова М. Х. Особенности физического развития, пищевого поведения детей с бронхиальной астмой: научное издание/М.Х. Миррахимова Д. Т. Абдуллаева // Педиатрия. - Ташкент, 2016.-№3.-С.111-115.

102. Мищенко Т. В. Коррекция пищевого поведения в лечении пациентов с абдоминальным ожирением // Эффективная фармакотерапия. - М., 2012. - №2. - С. 14-20.

103. Морено И. Г., Неудахин Е. В., Дударева И. С. Метаболический синдром у детей и подростков: вопросы патогенеза и диагностики // Педиатрия. - М., 2010. - №4, - С. 116-119.

104. Муратова Ж. К. Опыт применения синглона у детей с атопическим дерматитом: Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / Ж. К. Муратова, Ш. А. Сулайманов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61.-№4. - С. 142-143.

105. Нарушение углеводного обмена у больных бронхиальной астмой в зависимости от характера базисной терапии глюкокортикостероидами / А. В. Вахламов [и др.] // Современные технологии в медицине. - 2012. - №1. - С. 129-132.

106. Нестеренко З. В. Острые респираторные заболевания у детей как причина ошибки диагноза бронхиальной астмы: Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с

- международным участием / З. В. Нестеренко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61.-№4. - С. 143.
107. Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей/ В.П. Новикова, А.Э. Эглит // Вопросы детской диетологии.-2014.-Т.12, №3.-С.46-51.
108. Об особенностях показателей газоразрядного свечения конденсата выдыхаемого воздуха у детей и подростков с ожирением / О.В. Мячина, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков, Л.Г. Величко // Современные направления развития медицины 2014: сб. статей Междунар. науч.- практ. конф / Под ред. В.П. Трошина.-Брянск, 2014.-С.125-131.
109. Одуд Е. А. Диагностические критерии метаболического синдрома у детей и подростков // Диабет. Образ жизни. - М., 2010. - №3. - С. 3-5.
110. Особенности клинико-функционального метаболического статуса у детей и подростков с ожирением в возрастном аспекте / Г.С. Маскова, Н.Л. Черная, Т.Н. Нечаева, С.А. Баюрова // Профилактическая и клиническая медицина.-2014.-№ 4.-С.92-96.
111. Особенности метаболического синдрома у детей / А. Е. Абатуров. Днепропетровск, государственная медицинская академия // Здоровье Украины. – 2011. - №4. - С. 54-61.
112. Оценка состояния здоровья детей с избыточным весом г. Якутска / Л.Г. Маринова, Н.Н. Иннокентьева, Г.В. Передерий, Н.В. Саввина // Медицинская реабилитация в педиатрической практике: достижения, проблемы и перспективы: сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием.-Якутск, 2013.- С.176-182.
113. Павловская Е.В. Ожирение у детей: критерии диагностики и клинические проявления // Вопросы детской диетологии. - 2012. – Том 10.- №3. - С. 18-22.
114. Платонова Н. Б. Эффективность АСИТ у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой: Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / Н. Б. Платонова, М. В. Куропатенко, Д. А.

- Желенна // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61.-№4. - С. 143-144.
115. Понкратьева О. В. Особенности формирования гормонально-метаболического статуса у детей дошкольного возраста с избыточной массой тела: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Смоленск, 2012. – 26с.
116. Различия пищевого поведения у детей дошкольного возраста с различной массой тела / Я.В. Гирш, Т.А. Юдицкая, Л.А. Алексюшина // Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий: Сб. тезисов VII Всеросс. диабетологического конгресса.-Москва, 2015.-С.227.
117. Распространенность метаболического синдрома среди детей и подростков с ожирением / Э.Ш. Алымбаев, Б.А. Онгоева, Ф.Б. Исакова, Н.Н. Кушубекова // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета.-2014.-Т.14.-№5.-С.15-17.
118. Рахимова Г.Н., Азимова Ш.Ш. Эффективность применения метформина у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением // Педиатрия. Ташкент, 2014. - №3-4. - С. 193-195.
119. Ревякина В. А. Стероидные и/или нестероидные препараты в терапии бронхиальной астмы у детей. Выбор в чью пользу?: научное издание / В. А. Ревякина // Лечащий врач. - М., 2016. - №11. - С. 64-67.
120. Ревякина В. А. Элиминационные диеты - основа лечения пищевой аллергии у детей: научное издание / В. А. Ревякина // Астма и аллергия. - М., 2016. - Том 77.-№2. - С. 3-6.
121. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков / А.А. Александров, В.А. Петеркова, О.В. Васюкова [и др.]. - Москва, 2015.- 43с.
122. Ровда Ю. И., Миняйлова Н. Н., Сундукова Е. Л. Вопросы лечения и профилактики метаболического синдрома у детей и подростков // Педиатрия. - 2010. - Том 89.-№5. - С. 150-155.

123. Ровда Ю. И., Миняйлова Н. Н., Казакова Л. М. Некоторые аспекты метаболического синдрома у детей и подростков // Педиатрия. - 2010. - Том 89.-№4. - С. 111-115.
124. Роль и значение микроэлементов при бронхиальной астме у детей: научное издание / Ф. М. Шамсиев [и др.] // Педиатрия. - Ташкент, 2016. - №4. - С. 149-153.
125. Рустамов М. Р., Гарифулина Л. М. Результаты клинико-биохимических исследований детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением // Педиатрия. - Ташкент, 2017. - №3-4. - С. 202-204.
126. Семерник О. Е. Создание физического фантома грудной клетки для моделирования бронхиальной астмы у детей: Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / О. Е. Семерник, А. А. Лебедеко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61.-№4. - С. 144-145.
127. Сергеев В. Метаболический синдром: причины, лечение и профилактика // Врач. - М., 2009. - №2. - С. 209-212.
128. Симбирцев А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. - М., 2012. - №1. – С. 7-12.
129. Скобец О.И. Проблема избыточного веса у детей раннего возраста / О.И. Скобец, М.Ф. Рзянкина // Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом: сб. науч. тр. по итогам междунар. науч.-практ. конф.-2015.- С.127-129.
130. Собко Е. А. Функциональные и лабораторные особенности при сочетании бронхиальной астмы и ожирения в молодом возрасте: научное издание / Е. А. Собко, И. А. Соловьева [и др.] // Терапевтический архив. - М., 2016. - Том 88.-№3. - С. 40-46.
131. Состояние вегетативной нервной системы у детей с бронхиальной астмой: научное издание / Х. К. Хонкелдиева [и др.] // Неврология. - М., 2016. - Том 67.-№3. - С. 35-36.

132. Специфическая чувствительность к *Candida albicans* и *Aspergillus niger* при бронхиальной астме у детей: научное издание / О. П. Гурина, А. Е. Блинов [и др.] // Проблемы медицинской микологии. - М., 2009. - Т.11.-№2. - С. 67-68.
133. Сравнительная характеристика метаболических показателей у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, А.Р. Богданов / Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.-2013.-Т.92.-№5.-С.44-49.
134. Сравнительный анализ методов оценки ожирения у детей и подростков / Эдлеева А.Г., В.В. Юрьев, И.А. Леонова [и др.] // Детская больница.- 2014.- № 2.-С.44-49.
135. Стройкова Т. Р. Значение межгенных взаимодействий при бронхиальной астме у детей: Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / Т. Р. Стройкова, О. А. Башкина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61.-№4. - С. 248-249.
136. Стройкова Т. Р. Особенности вирусиндуцированной бронхиальной астмы у детей: Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / Т. Р. Стройкова, О. А. Башкина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61.-№4. - С. 249-250.
137. Сысоева М.С., Соловьева А.В., Никифорова А.А., Ракита Д.Р. Влияние наличия метаболического синдрома на клиническое течение бронхиальной астмы // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2011.- №4.- С. 93–98.
138. Татаринова Е.Н. Ожирение и избыточный вес школьников / Е.Н. Татаринова, Е.Н. Грицай // Совершенствование профессиональной и физической подготовки курсантов, слушателей образовательных организаций и сотрудников силовых ведомств: материалы XVII Междунар. науч.-практ. конф. посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной

войне 1941-1945 гг. и празднованию 20-летия образования кафедры физической подготовки.-Иркутск, 2015.- С.449-452.

139. Урясьев О.М. Метаболический синдром и бронхиальная астма: монография / О.М. Урясьев. - М.: Издательство «Спутник», 2011. – 89с.

140. Урясьев О.М. Нарушения сердечного ритма и проводимости при бронхиальной астме: монография / О.М. Урясьев. – Рязань: РязГМУ, 2011.– 92 с.

141. Факторы риска формирования артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением // Н.В. Болотова, Н.В. Посохова, Е.Г. Дронова, В.Ф. Лукьянов / Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.-2013.- Т.92.- №5.-С.40-44.

142. Факторы риска формирования, характеристика саморегуляции кровообращения у детей с атопической бронхиальной астмой : научное издание / И. К. Тилябоев [и др.] // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2016. -№3. - С. 206-210.

143. Факторы, способствующие формированию ожирения у детей и подростков / О.И. Красноперова, Е.Н. Смирнова, Г.В. Чистоусова [и др.] // Ожирение и метаболизм.-2013.-№1.-С.18-21.

144. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата реслизумаб в лечении тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей: научное издание / А. Ю. Куликов, Е. И. Макарова, С. Н. Авдеев и др. // Пульмонология. - М., 2018. - Том 28.-№1. - С. 50-60.

145. Хаитова Н. М. Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении подростков с бронхиальной астмой: научное издание / Н.М. Хаитова, Ш.Х. Зиядуллаев, Н.Р. Аралов//Вестник последипломного медицинского образования. - М., 2011. - №4. - С. 39-41.

146. Халидуллина О. Ю. Структурно-функциональное состояние миокарда у мальчиков подросткового возраста с артериальной гипертензией, абдоми-

- нальным ожирением и метаболическими нарушениями: Автореф. дис... канд. мед. наук. - Тюмень, 2011. 23с.
147. Хотулева А. Г. Биомаркеры системного воспаления в патогенезе синдропа профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома: научное издание / А. Г. Хотулева, А. П. Кузьмина // Медицина труда и промышленная экология. - М., 2016. - №7. - С. 39-43.
148. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Профилактика, диагностика и лечение метаболического синдрома. - М., 2013. - 48 с.
149. Чукаева И. И. Метаболический синдром у детей и подростков // Профилактическая кардиология. - М., 2010. - №4. - С. 41-44.
150. Шамансурова Э.А. Выявляемость бронхиальной астмы у детей-подростков в Узбекистане: научное издание / Э. А. Шамансурова, С. А. Убайдуллаева // Педиатрия. - Ташкент, 2016. - №3. - С. 39-41.
151. Шамраева В. В. Сердечно-сосудистая патология у детей с бронхиальной астмой, сравнительная характеристика: Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / В. В. Шамраева, Г. И. Гусейнли, Н. С. Шивченко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61.-№4. - С. 251-252.
152. Шамсиев Ф. М. Особенности критериев прогнозирования бронхиальной астмы у детей: научное издание / Ф. М. Шамсиев, Н. И. Каримова // Педиатрия. - Ташкент, 2016. - №1. - С. 118-120.
153. Шишова А. С. Иммунные нарушения и жесткость сосудистого русла при артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом и возможности их медикаментозной коррекции: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Курск, 2013. - 22с.
154. Щербакова М. Ю. Метаболический синдром у детей и подростков - Оренбург, 2011. - 162с.
155. Щербакова М. Ю., Синицин П. А., Ларионова В. И., Хмырова А. П. Возможность ранней профилактики факторов риска развития

- сердечнососудистых и обменных нарушений у детей с ожирением на основании наследственной предрасположенности и генотипирования // Сборник материалов XVI Конгресса педиатров России. - М., 2009. - С. 31-32.
156. Щербакова М. Ю., Сеницын П. А. Современные взгляды на диагностику, классификацию, принципы формирования группы риска и подходы к лечению детей с метаболическим синдромом // Педиатрия. - М., 2010. - Том 89.- №3. - С. 123-127.
157. Юдочкин А. В., Шарафетдинов Х. Х., Плотникова О. А. Современные представления о роли питания и генетических факторов в развитии метаболического синдрома // Вопросы питания. - М., 2011. - №3. - С. 18-24.
158. Юлдашев И. Р. Бронхиал астма билан хасталанган болаларни даволашда вирусга қарши дори воситаларини қўллаш имкониятлари: научное издание / И.Р. Юлдашев, Н. Ч. Абдуллаев, С. И. Юлдашев // Педиатрия. - Ташкент, 2017. - №2. - С. 58-60.
159. Якунова Е. М. Повышение эффективности профилактики экзогенно-конституционального ожирения у детей школьного возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Самара, 2012. - 25 с.
160. Яшина Л. А. Бронхиальная астма у больных с ожирением – особый фенотип заболевания // Астма и аллергология. - М., 2011. - №4. – С. 46-49.
161. Aljebab F. Нежелательные явления на фоне применения коротких курсов глюкокортикоидов у детей : научное издание / F. Aljebab, I. Choonara, S. Congou // Инфекционные болезни. - М., 2016. - Том 14.-№2. - С. 85.
162. Anderson HM, Lemanske RF Jr, Aron JR, et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):790-796.
163. Ardura-Garcia C, Vaca M, Oviedo G, et al. Risk factors for acute asthma in tropical America: a case-control study in the City of Esmeraldas, Ecuador. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:423–430.

164. Arroyave WD, Rabito FA, Carlson JC, et al. Asthma severity, not asthma control, is worse in atopic compared with nonatopic adolescents with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116:18–25.
165. Asher MI. The asthma epidemic - Global and time trends of asthma in children In: Akdis CA, Agache I., editors. *Global atlas of asthma.* Zurich, European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2013. p. 7–10.
166. Badorrek P, Müller M, Koch W, et al. Specificity and reproducibility of nasal biomarkers in patients with allergic rhinitis after allergen challenge chamber exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118:290–297.
167. Barnes P. J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118, №11. – P. 3546-3556.
168. Bautista L. E., Veram L. M., Arenas I. A., Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin 6, and TNF- α) and essential hypertension // *J. Hum. Hypertens.* - 2013. - №19. - P. 149-154.
169. Bennet J. S. Asthma and obesity in adolescent // *Asthma.* – 2011. - Vol. 38, № 6. – P. 509-515.
170. Black MH, Zhou H, Takayanagi M, Jacobsen SJ, Koebnick C (2013) Increased asthma risk and asthma-related health care complications associated with childhood obesity. *Am J Epidemiol* 178: 1120–1128.
171. Blake K, Teague WG. Gastroesophageal reflux disease and childhood asthma. *Current opinion in pulmonary medicine.* 2013 Jan;19(1):24–9.
172. Borrell LN, Nguyen EA, Roth LA, Oh SS, Tcheurekdjian H, et al. (2013) Childhood obesity and asthma control in the GALA II and SAGE II studies. *Am J Respir Crit Care Med* 187: 697–702.
173. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, Regamey N, Frith J, Oates T, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Apr;129(4):974–82. e13. Epub 2012/03/06.

174. Bossley CJ, Fleming L, Ullmann N, Gupta A, Adams A, Nagakumar P, et al. Assessment of corticosteroid response in pediatric patients with severe asthma by using a multidomain approach. *J Allergy Clin Immunol* (2016) 138:413–20.
175. Bradding P, Arthur G. Mast cells in asthma – state of the art. *Clin Exp Allergy* (2016)46:194–263.
176. Brooks CR, Van Dalen C.J. Effects of treatment changes on asthma phenotype prevalence and airway neutrophil function *BMC Pulm Med*. 2017 Dec 4;17(1):169.
177. Brugha R, Mushtaq N, McCarthy NE, Stagg AJ, Grigg J. Respiratory tract dendritic cells in paediatric asthma. *Clin Exp Allergy* (2015) 45:624–31.
178. Brumpton B, Langhammer A, Romundstad P, Chen Y, Mai XM. General and abdominal obesity and incident asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J*. 2013;41(2):323-329.
179. Burgess S, Thompson SG (2013) Use of allele scores as instrumental variables for Mendelian randomization. *Int J Epidemiol* 42: 1134–1144.
180. Carr TF, Berdnikovs S, Simon HU, et al. Eosinophilic bioactivities in severe asthma. *World Allergy Organ J*. 2016;9:21.
181. Castanhinha S, Sherburn R, Walker S, Gupta A, Bossley CJ, Buckley J, et al. Pediatric severe asthma with fungal sensitization is mediated by steroid-resistant IL-33. *J Allergy Clin Immunol* (2015) 136:312–22.
182. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* (2015) 3:355–66.
183. Chang D, Yao W, Tiller CJ, et al. Exhaled nitric oxide during infancy as a risk factor for asthma and airway hyperreactivity. *Eur Respir J*. 2015;45:98–106.
184. Chang P-J, Michaeloudes C, Zhu J, Shaikh N, Baker J, Chung KF, et al. Impaired nuclear translocation of the glucocorticoid receptor in corticosteroid-insensitive airway smooth muscle in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* (2015) 191:54–62.

185. Chauchan A, Singh M, Agarwal A, et al. Correlation of TLSP, IL-33, and CD4+, CD5+, Fox P3+, T regulatory (Treg) in pediatric asthma. *J Asthma*. 2015;52:868–872.
186. Chen Y, Dales R, Jiang Y. The association between obesity and asthma is stronger in nonallergic than allergic adults. *Chest*. 2016; 130(3):890-895.
187. Chen YC, Dong GH, Lin KC, Lee YL (2013) Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 14: 222–231.
188. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*(2014) 43:343–73.
189. Colice G, Martin RJ, Israel E, Roche N, Barnes N, Burden A, et al. Asthma outcomes and costs of therapy with extrafine beclomethasone and fluticasone. *J Allergy Clin Immunol*.2013 Jul;132(1):45–54.
190. Cook J, Beresford F, Fainardi V, Hall P, Housley G, Jamalzadeh A, et al. Managing the pediatric patient with refractory asthma: a multidisciplinary approach. *J Asthma Allergy* (2017)10:123–30.
191. Csabi G., Kozari A., Farid C. Multi - metabolic syndrome in obese children // *Orv Hetil.* – 2013. – Vol. 12; 136: - P. 595-597.
192. Delgado J., Barranco P., Quirce S. Obesity and asthma // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 18, №6. – P. 420-425.
193. Duijts L, Granell R, Sterne JA, et al. Childhood wheezing phenotypes influence asthma, lung function and exhaled nitric oxide fraction in adolescence. *EurRespir J*. 2016; 47:510–519.
194. Egan KB, Ettinger AS, Bracken MB (2013) Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Pediatr* 13: 121.
195. Ellis D, Walker S. Severe Asthma: The Unmet Need and the Global Challenge. (2017). 23 p.

196. Endara P, Vaca M, Platts-Mills TA, et al. Effect of urban vs rural residence on the association between atopy and wheeze in Latin America: findings from a case-control analysis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:438–447.
197. Fatemifar G, Hoggart CJ, Paternoster L, Kemp JP, Prokopenko I, et al. (2013) Genome-wide association study of primary tooth eruption identifies pleiotropic loci associated with height and craniofacial distances. *Hum Mol Genet* 22: 3807–3817.
198. Fenger RV, Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Gude F, Husemoen LL, et al. (2012) Exploring the obesity-asthma link: do all types of adiposity increase the risk of asthma? *Clin Exp Allergy* 42: 1237–1245.
199. Fitzgerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* (2016) 388:2128–41.1.
200. Fitzpatrick AM, Park Y, Brown LA, Jones DP. Children with severe asthma have unique oxidative stress-associated metabolomic profiles. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jan;133(1):258–61. e1–8.
201. Ford E. S., Li C., Coek S. Serum concentration of uric acid and the metabolic syndrome in overweight and obese children and adolescents // *J. Pediatr*. 2007. – Vol. 150, №6. – P. 608-612.
202. Fukushima M., Taniguchi A., Sakai M. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance. Comparison with the minimal model // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 22. - P. 1911-1912.
203. Garcia C. B., Garcia L. C., Zimmer L. C. The HOMA and QUJCKJ index and insulin and C-peptide levels in health children // *An Pediatr*. – 2007. – Vol. 66, №5. – P. 481-490.
204. Goleva E, Jackson LP, Gleason M, Leung DY. Usefulness of PBMCs to predict clinical response to corticosteroids in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3):687–93. e1. Epub 2012/01/13. eng.

205. Gonem S, Berair R, Singapuri A, Hartley R, Laurencin MFM, Bacher G, et al. Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* (2016) 4:699–707.
206. Goodman F., Daniels S. R., Dolan L. M. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, №17. – P. 291-299.
207. Gosens R, Nelemans SA, Hiemstra M, Grootte Bromhaar MM, Meurs H, Zaagsma J. Insulin induces a hypercontractile airway smooth muscle phenotype. *Eur J Pharmacol*. 2013;481(1):125-131.
208. Grzelewski T, Stelmach W, Stelmach R, et al. Spirometry-adjusted fraction of exhaled nitric oxide allows asthma diagnosis in children, adolescents, and young adults. *Respir Care*. 2016;61:162–172.
209. Gupta A, Dimeloe S, Richards DF, Chambers ES, Black C, Urry Z, et al. Defective IL-10 expression and in vitro steroid-induced IL-17A in paediatric severe therapy-resistant asthma. *Thorax* (2014) 69:508–15.
210. Habernau Mena A, Del Pozo Abejón V, Rodríguez Vidigal FF, et al. Role of periostin in uncontrolled asthma in children. (DADO study). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017. January;27: doi: 10.18176/jiaci.0144. [Epub ahead of print].
211. Hammer SC, Sonneveld LJH, van de Kant KDG, et al. Introduction of a new paediatric asthma guideline: effects on asthma control levels. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017. May;28(3):266–272.
212. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, Blake K, Brown ED, Castro M, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012 Jan 25;307(4):373–81. Epub 2012/01/26.
213. Howe LD, Parmar P, Paternoster L, Warrington NM, Kemp JP, et al. (2013) genetic influences on trajectories of systolic blood pressure across childhood and adolescence. *Circ Cardiovasc Genet* 6: 608–614.

214. Humbert MJ, Busse W, Hanania NA, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2:525–536.
215. Inoue T, Akashi K, Watanebe M, et al. Periostin as a biomarker for diagnosis of pediatric asthma. *Pediatric Allergy Immunol*. 2016; 27:521–526.
216. James A, Hedlin G. Biomarkers for the phenotyping and monitoring of asthma in children. *Curr Treat Options Allergy*. 2016; 3:439–452.
217. Jansson J., Katzmarzuk P., Srinivasan S. Combined influence of body mass index and waist circumference on coronary artery disease risk factors among children and adolescents // *Circulation*. 2007. – Vol. 115, №19. – P. 2526-2532.
218. Jolliffe C. J., Janssen J. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to adult treatment panel III and international diabetes federation criteria // *Am Coll Cardiol*. –2007. –Vol. 49, №8. – P. 891-898.
219. Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, Wanin S, Moreau D, Annesi-Maesano I. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur Respir J*. 2012 Jul; 40(1):55–60.
220. Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Laoudi Y, Roufai L, Momas I, et al. Childhood allergic asthma is not a single phenotype. *J Pediatr*. 2014 Apr; 164(4):815–20.
221. Karlin E, Gebretsadik T, Peebles RS Jr, et al. Fractional exhaled nitric oxide change in pediatric patients after emergency department care of asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 114:149–151.
222. Konradsen JR, Nordlund B, Onell A, et al. Severe childhood asthma and allergy to furry animals: refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25:187–192.
223. Konradsen JR, Skantz E, Nordlund B, et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 26:772–779.
224. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway

- eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* (2015) 3:290–300.
225. Kramer S, Rottier BL, Scholten RJ, Boluyt N. Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*.2013;2:CD010352.
226. Kuna P, Bjermer L, Tornling G. Two phase II randomized trials on the CRTh2 antagonist AZD1981 in adults with asthma. *Drug Des Devel Ther* (2016) 10:2759–70.
227. Leyva F., Gogslund J.F., Ghatci M. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk // *Arterioscler Thromb Vask Biol* 2013; 18 (6): 928-33.
228. Lezmi G, Galmiche-Rolland L, Rioux S, Jaubert F, Tillie-Leblond I, Scheinmann P, et al. Mast cells are associated with exacerbations and eosinophilia in children with severe asthma. *Eur Respir J* (2016) 48:1320–8.
229. Li X, Hawkins GA, Ampleford EJ, Moore WC, Li H, Hastie AT, et al. Genome-wide association study identifies TH1 pathway genes associated with lung function in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug;132(2):313–20. e15.
230. Lin SC, Huang JJ, Wang JY, et al. Upregulated thymic stromal lymphopoietin receptor expresion in children with asthma. *Eur J Clin Invest*. 2016; 46:511–519.
231. Molhar D., Porszasz J. The effect of fasting hyperinsulinemia on physical fitness in obese children // *Eur. J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 149. – P. 570-573.
232. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, et al. Precision medicine in allergic disease - food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the european academy of allergy and clinical immunology and the american academy of allergy, asthma & immunology. *Allergy*. 2017. July; 72(7):1006–1021.
233. Nagakumar P, Denney L, Fleming L, Bush A, Lloyd CM, Saglani S. Type 2 innate lymphoid cells in induced sputum from children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* (2016) 137:624–6.

234. Novgorogseva T. P., Ivanov Y. M., Karaman Y. K. Blood plasma free fatty acids composition in metabolic syndrome, patients // *Eur. J. Natur. History.* – 2008. – Vol. 1, №1. – P. 97-98.
235. O'Brien CE, Tsirilakis K, Santiago MT, et al. Heterogeneity of lower airway inflammation in children with severe-persistent asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50:1200–1204.
236. Oberle AJ, Mathur P. Precision medicine in asthma. *Curr Opin Pulm Med* (2017) 23:254–60.
237. Ode K. L. Identification and treatment of metabolic complications in pediatric obesity // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* - 2013. - Vol.10, №3. - P. 167-188.
238. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012 Aug 18; 380(9842):651–9.
239. Pavord ID, Thomson NC, Niven RM, Corris PA, Chung KF, Cox G, et al. Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013 Nov; 111(5):402–7.
240. Perzanowski MS, Yoo Y. Exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness to adenosine 5-monophosphate and methacholine in children with asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015; 166:107–113.
241. Petsky HL, Li AM, Au CT, et al. Management based on exhaled nitric oxide levels adjusted for atopy reduces asthma exacerbations in children: A dual centre randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol.* 2015; 50:535–543.
242. Plaza V, Crespo A, Giner J, et al. Inflammatory asthma phenotype discrimination using an electronic nose breath analyzer. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015; 25:431–437.
243. Price D, Small I, Haughney J, Ryan D, Gruffydd-Jones K, Lavorini F, et al. Clinical and cost effectiveness of switching asthma patients from fluticasone-salmeterol to extra-fine particle beclometasone-formoterol: a retrospective matched observational study of real-world patients. *Prim Care Respir J.* 2013 Dec; 22(4):439–48.

244. Price D, Thomas M, Haughney J, Lewis RA, Burden A, von Ziegenweidt J, et al. Real-life comparison of beclometasone dipropionate as an extrafine- or larger-particle formulation for asthma. *Respir Med*. 2013 Jul; 107(7):987–1000.
245. Reaven G. M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic syndrome abnormalities: the role of insulin resistance and the suprathoadrenal system // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 334. – P. 374-381.
246. Riva R., Martini G., Rabbia F. Obesity and autonomic function in adolescence // *Clin. Exp. Hypertens*, - 2011. – Vol. 23. – P. 57-67.
247. Rø AD, Simpson MR, Storrø O, et al. The predictive value of allergen skin prick tests and IgE tests at pre-school age: the PACT study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25:691–698.
248. Rodel M. E., Dinesen B. P., Hartling S. G., Houssa P. Intact proinsulin and beta-cell function in beta-cell function in lean and obese subjects with and without type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2013. Apr. - Vol. 22, №4. – P. 60-614.
249. Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceno MP, Castro-Rodriguez JA. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *J Asthma Allergy*. 2017; 10:83–98.
250. Rzehak P, Wijga AH, Keil T, Eller E, Bindsvlev-Jensen C, et al. (2013) Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood: results from 8 European Birth Cohorts-a Global Allergy and Asthma European Network initiative. *J Allergy Clin Immunol* 131: 1528–1536.
251. Saglani S, Fleming L. How to manage a child with difficult asthma? *Expert Rev Respir Med* (2016) 10:873–9.
252. Saglani S, Lui S, Ullmann N, Campbell GA, Sherburn RT, Mathie SA, et al. IL-33 promotes airway remodeling in pediatric patients with severe steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* (2013) 132:676–85.
253. Salgani S, Lloyd CM. Eosinophilis in the pathogenesis of pediatric severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014; 14(2):143–148.

254. Santus P, Radovanovic D. Prostaglandin D2 receptor antagonists in early development as potential therapeutic options for asthma. *Expert Opin Investig Drugs* (2016) 25:1083–92.
255. Schatz M, Hsu JW, Zeiger RS, Chen W, Dorenbaum A, Chipps BE, et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jun; 133(6):1549–56.
256. Schillaci G. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension // *J. Am. Coll Cardiol.* - 2014, - Vol. 43, № 10. – P. 1817-1822.
257. Schmidt M, Mattoli S. A mouse model for evaluating the contribution of fibrocytes and myofibroblasts to airway remodeling in allergic asthma. *Methods Mol Biol* (2013) 1032:235–55.
258. Shcherbakova M. Y., Sinitsyn P. A. Clinical markers of metabolic syndrome in children with obesity // 3 rd Europediatrics Congress Acta Pediatric. – Istanbul. – 2008. - Vol. 97, – P. 389.
259. Sideleva O, Suratt BT, Black KE, Tharp WG, Pratley RE, et al. (2012) Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med* 186: 598–605.
260. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, Huang C, Oliveria J-P, O’Byrne PM, et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. // *J Allergy Clin Immunol* (2016) 137:75–86.
261. Song JS, You JS, Jeong SI, et al. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma. *Allergy*. 2015; 70:674–681.
262. Stamler J. Epidemic obesity in the United States // *Arch. Intern. Med.* – 2013. - Vol. 150. – P. 1040-1044.
263. Stănciulescu C, Chiru M, Oprea A, et al. The role of FENO and spirometry in the evaluation of obstruction in pediatric asthma. *Pneumologia*. 2015; 64:40–44.
264. Steinke JW, Borish L. Immune responses in rhinovirus-induced asthma exacerbations. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016; 16:78.

265. Stern M. B. Strategies and prospects for finding insulin resistance genes // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 106. – P. 323-327.
266. Telenga ED, Tideman SW, Kerstjens HA, Hacken NH, Timens W, et al. (2012) Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. *Allergy* 67: 1060–1068.
267. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc. A Study of Reslizumab in Patients 12 Years of Age and Older with Severe Eosinophilic Asthma. (2017).
268. Torrego A, Sola I, Munoz AM, Roque IFM, Yepes-Nunez JJ, Alonso-Coello P, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 3:CD009910.
269. Tran TN, Khattry DB, Ke X, et al. High blood eosinophilic count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:19–24.
270. Turner S. Exhaled nitric oxide and the management of childhood asthma-yet another promising biomarker “has been” or a misunderstood gem. *Paediatr Respir Rev.* 2015; 16:88–96.
271. Tybor D. J., Lichtenstein A. H., Dallal G. E. Waist-to-weight ratio is correlated with height and adolescents aged 2-18 years // *Int. J. Pediatr. Obes.* - 2008. - Vol.3, №3. – P.148-151.
272. Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, Silvestri M, Bush A, Saglani S. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy* (2013) 68:402–6.
273. van Vliet D, Alonso A, Rijkers G, et al. Prediction of asthma exacerbations in children by innovative exhaled inflammatory markers: results of a longitudinal study. *PLoS One.* 2015. March 23;10(3):e0119434.
274. Varner A. E. The cyclooxygenase -2. Theory of atopy and asthma // *Pediatr Asthma Allergy Immunol.* – 2009. - Vol. 13. – P.43-50.
275. Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 171(4):334-339.

276. Wan YI, Shrine NR, Soler Artigas M, Wain LV, Blakey JD, Moffatt MF, et al. Genome-wide association study to identify genetic determinants of severe asthma. *Thorax*. 2012 Sep;67(9):762–8.
277. Wang L, Hollenbeak CS, Mauger DT, Zeiger RS, Paul IM, Sorkness CA, Lemanske RF, Jr, Martinez FD, Strunk RC, Szefer SJ, et al. Cost-effectiveness analysis of fluticasone versus montelukast in children with mild-to-moderate persistent asthma in the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127:161–166. 166 e161.
278. Wang Y., Monteiro C., Popkin B. M. Trend of obesity and underweight in older children and adolescent in the United States, Brazil, China, and Russia // *Am. J. Clin Nutr.* – 2012. - Vol. 75, №6. - P.971-977.
279. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Dec; 132(6):1295–302.
280. Wenzel SE, Wang L, Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26; 369(13):1276.
281. Yao TC, Ou LS, Lee WI, et al. Exhaled nitric oxide discriminates children with and without allergic sensitization in a population-based study. *Clin Exp Allergy*. 2011; 41:556–564.
282. Yong S. J. Body mass index and asthma in United States // *Arch intern Med*. – 2011. – Vol. 161, №13. – P. 1605-1611.
283. Zimmer P., Alberti K. G., Kaufman F. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report // *Pediatrics Diabetes*. – 2013. – Vol. 8, №5. – P.209-306.



Шамсиев Фуркат Мухитдинович
д.м.н., профессор, руководитель
отдела пульмонологии Республиканского
специализированного научно-практического
медицинского центра педиатрии МЗ РУз



Азизова Нигора Давлятовна
д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела
пульмонологии Республиканского
специализированного научно-практического
медицинского центра педиатрии МЗ РУз