



Коморбидные состояния у детей с бронхиальной астмой

Дранников М.А., Шуленин Д.К., Вирко В.А.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, (ул. Академика Лебедева, д.6, Санкт-Петербург, 194044, Россия)

Для цитирования: Дранников М.А., Шуленин Д.К., Вирко В.А. Коморбидные состояния у детей с бронхиальной астмой. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(1): 107–113 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-107-113

✉ Для переписки:

Вирко

Виктор Андреевич

virko-viktor@mail.ru

Дранников Максим Александрович, оператор научной роты

Шуленин Дмитрий Константинович, оператор научной роты

Вирко Виктор Андреевич, младший научный сотрудник

Резюме

Оценка сопутствующих заболеваний имеет фундаментальное значение для оптимизации ведения заболевания пациентов с бронхиальной астмой.

Цель исследования: описать характеристики основных сопутствующих заболеваний при бронхиальной астме у детей, о которых сообщается в литературе, и предоставить клиницистам информацию для распознавания этих состояний.

Материал и методы. Для исследования были использованы научные статьи, посвященные сопутствующим заболеваниям у детей с астмой. В рамках работы проведен обзор литературы, систематизация существующих данных и обобщены результаты клинических исследований, определена роль коморбидных состояний для контроля течения бронхиальной астмы у детей.

Результаты. Полученные результаты подчеркивают серьезность коморбидного состояния у детей с бронхиальной астмой. Более глубокое понимание влияния сопутствующих заболеваний у детей с астмой может помочь в разработке передовых методов оценки, лечения и контроля сопутствующих заболеваний.

Заключение. Обзор литературы показал, что ожирение, аллергический ринит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь являются наиболее часто встречающимися коморбидными состояниями у детей с бронхиальной астмой. Эти состояния усложняют контроль бронхиальной астмы, увеличивают частоту обострений и могут требовать изменения стандартной терапии.

Ключевые слова: астма, дети, коморбидные состояния, ожирение, аллергический ринит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: ETVPIJ



Comorbid conditions in children with bronchial asthma

M.A. Drannikov, D.K. Shulenin, V.A. Virko

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, (6 Akademika Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russia)

For citation: Drannikov M.A., Shulenin D.K., Virko V.A. Comorbid conditions in children with bronchial asthma. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(1): 107–113. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-107-113

✉ Corresponding

author:

Viktor A. Virko

virko-viktor@mail.ru

Maxim A. Drannikov, operator of research company; ORCID: 0009–0000–5357–6888, SPIN: 5875–8239

Dmitry K. Shulenin, operator of research company; ORCID: 0009–0000–2393–9879

Viktor A. Virko, junior researcher; ORCID: 009–0001–6101–476X, SPIN: 3900–8887

Summary

Objective. The assessment of comorbidities is fundamental to optimise the management of patients with bronchial asthma. The overall aim of this article is to describe the characteristics of the main comorbidities in paediatric bronchial asthma reported in the literature and to provide clinicians with information to recognise these conditions.

Material and Methods. Scientific articles on comorbidities in children with asthma were used for the study. A literature review was conducted to systematise existing data and summarise the results of clinical studies to present a complete picture of the impact of comorbidities on asthma control in children.

Results. These results emphasise the seriousness of comorbid conditions in children with asthma. A better understanding of the impact of comorbidities in children with asthma may help in the development of best practices for the assessment, treatment, and control of comorbidities.

Conclusion. A review of the literature revealed that obesity, allergic rhinitis and gastroesophageal reflux disease are the most common comorbid conditions in children with asthma. These conditions complicate asthma control, increase the frequency of exacerbations and may require modification of standard therapy.

Keywords: asthma, children, comorbid conditions, obesity, allergic rhinitis, gastroesophageal reflux disease

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Бронхиальная астма – одно из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний для понимания эпидемиологии, патогенеза и методологии комплексной терапии которого необходимо сопоставлять множество параметров, оказывающих влияние на развитие болезней органов дыхания: наличие факторов риска, сопутствующих заболеваний, побочные эффекты принимаемых лекарств и качество жизни [1, 2, 3]. В особой мере это касается пациентов детского возраста, статистически в гораздо большей степени подверженные данной патологии.

Так, на глобальном уровне как минимум 300 миллионов пациентов страдают бронхиальной астмой (БА) [4]. В Российской Федерации, согласно недавно проведенному эпидемиологическому исследованию, распространенность БА среди взрослого населения составляет 6,9% [5], тогда как среди детей и подростков этот показатель достигает примерно 10% [6]. В США, согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) на 2017 год, 25,2 миллиона человек (7,9%) страдали от БА. Из них 6,2 миллиона (8,4%) составляют дети, причем 4,4% из них – это пациенты в возрасте от 0 до 4 лет, 8,8% – дети от 5 до 14 лет и 11,1% – подростки в возрасте от 15 до 17 лет. В этом отчете

также указывается, что уровень смертности от астмы у детей составил 2,5 на 1 миллион (185 пациентов) [7].

У большинства пациентов астма легкой и умеренной степени тяжести, и они хорошо поддаются стандартной терапии [8]. Однако у незначительной части детей заболевание остается неконтролируемым с постоянными обострениями, частыми обострениями и повышенным риском госпитализации [9]. Бронхиальная астма, трудно поддающаяся лечению, может быть следствием широкого спектра сопутствующих заболеваний и состояний, имитирующих астму. В педиатрической возрастной группе существует множество потенциальных аллергических и неаллергических сопутствующих заболеваний, в том числе ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), аллергический ринит, хронический риносинусит и психиатрические проблемы [10, 11]. Распознавание таких сопутствующих заболеваний важно, поскольку они поддаются лечению или модификации, а их надлежащее ведение может улучшить исход астмы и / или заболеваемость [12, 13]. В этом обзоре мы обсудим основные сопутствующие заболевания, связанные с астмой у детей, описывая их возможную роль в развитии астмы.

Материалы и методы

Для анализа были использованы данные научных статей, посвященных коморбидным состояниям у детей с астмой. Внимание уделено метаанализам и клиническим исследованиям, которые описывают влияние коморбидных состояний на течение астмы и методы

их лечения. Основные методы включают анализ существующих данных и обобщение результатов клинических исследований. Кроме того, был проведен обзор литературы, чтобы обобщить существующие знания о коморбидностях и их влиянии на астму у детей.

Результаты и обсуждение

Ожирение

Ожирение признано фактором, который усугубляет множество заболеваний легких, влияя на механическую работу дыхательной системы [14] и изменяя иммунное и воспалительное состояние организма [15, 16]. Взаимосвязь между астмой и ожирением сложна и многообразна, и может иметь общие причины и/или предрасполагающие факторы, такие как экологические, генетические и микробиологические аспекты. Ожирение достоверно связано с более тяжелыми формами астмы [17], ухудшением контроля над заболеванием и снижением качества жизни, что в основном обусловлено хроническим системным воспалением и резистентностью к стероидам [18]. Кроме того, доказано, что диспансия – состояние, при котором рост паренхимы легких не соответствует калибру дыхательных путей у детей с ожирением или избыточным весом – усугубляет тяжесть астмы и снижает эффективность лечения. Это связано с анатомической и/или развивающейся обструкцией дыхательных путей, которая не всегда вызвана бронхоспазмом или воспалением [19].

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном Lang и коллегами, было показано, что ожирение увеличивает частоту случаев астмы среди дошкольников, школьников и подростков, при этом наибольший риск наблюдается у самых маленьких детей. Также отмечены различия по полу, этнической принадлежности и аллергическому статусу [20]. С другой стороны, сама астма может способствовать развитию ожирения среди школьников, так как противоастматические

препараты, особенно стероиды, и низкая переносимость физической активности могут привести к набору лишнего веса [21]. Дополнительные заболевания, такие как ГЭРБ и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), часто встречаются у пациентов с ожирением, что также ухудшает контроль над астмой [22].

Хотя ожирение легко выявляется, оно нередко приводит к ошибочному диагнозу астмы. Люди с ожирением могут быть ошибочно диагностированы с астмой, так как их симптомы при физической нагрузке или бронхиальных тестах сходны с симптомами астмы, несмотря на отсутствие обструкции дыхательных путей или гиперреактивности бронхов [23]. Это объясняется повышенной вентилиционной реакцией на метаболические потребности и хроническим легким воспалением, вызванным повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, таких как лептин, и снижением уровня противовоспалительных веществ (адипокинов) из жировой ткани [24]. Ожирение является модифицируемым фактором риска для астмы, и снижение веса доказано улучшает контроль над симптомами [25]. Поэтому у детей с ожирением, страдающих или не страдающих астмой, необходимо поощрять диету, физическую активность и поведенческую терапию. Возможность заниматься физическими упражнениями без респираторных симптомов должна быть частью терапевтических целей [26]. По мнению Fainardi и его коллег, для детей с фенотипом астмы и ожирения важен поэтапный подход, включающий оценку и лечение сопутствующих заболеваний, таких как СОАС и ГЭРБ [27].

ГЭРБ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) ухудшает контроль над астмой, увеличивая вероятность её обострений [28], и демонстрирует двустороннюю связь с тяжелыми формами астмы, что подтверждается данными продольных исследований [29]. Распространенность ГЭРБ среди детей, страдающих астмой, варьируется от 43% до 87% [30]. Считается, что ГЭРБ усиливает бронхоконстрикцию через стимуляцию блуждающего нерва и микроаспирацию небольших количеств желудочного и двенадцатиперстного содержимого, которое раздражает и повреждает дыхательные пути, способствуя высвобождению воспалительных клеток и медиаторов.

С другой стороны, гиперинфляция легких при астме и повышенное отрицательное плевральное давление, вызванное бронхоконстрикцией, увеличивают градиент давления между грудной клеткой и брюшной полостью, что способствует развитию рефлюкса. Более того, терапия астмы может ухудшать симптомы ГЭРБ, вызывая повышенную выработку желудочной кислоты или снижая тонус нижнего пищеводного сфинктера [31].

Диагноз ГЭРБ ставится на основании типичных симптомов, таких как регургитация и изжога, однако в некоторых случаях единственными

проявлениями могут быть внепищеводные симптомы, например, кашель или хрипы. Пациентам рекомендуется изменение образа жизни, включая постуральную терапию и снижение массы тела. В клинической практике симптоматическая ГЭРБ лечится ингибиторами протонной помпы (ИПП), хотя данных о том, что эта терапия снижает тяжесть астмы, пока недостаточно.

Недавний обзор фармакологических вмешательств для лечения ГЭРБ у пациентов с астмой (как взрослых, так и детей) показал, что медикаментозное лечение ГЭРБ имеет неопределенное влияние на уменьшение числа обострений, использование спасательных препаратов и улучшение функции дыхания [32]. Применение ИПП у детей связано с повышенным риском развития астмы, и, как предполагается, основной механизм заключается в изменении микробиома легких и кишечника, что приводит к дисрегуляции иммунной системы. Поэтому ИПП должны назначаться только при четких показаниях с учетом возможной пользы и потенциального вреда. Кроме того, хирургическое лечение ГЭРБ у пациентов с астмой пока недостаточно изучено и не имеет достаточной доказательной базы, особенно среди детей.

Аллергический ринит

Согласно данным первого этапа Международного исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC), распространенность аллергического ринита (АР) варьировала от 0,8% до 14,9% среди детей 6–7 лет и от 1,4% до 39,7% среди детей 13–14 лет [33]. АР часто сопутствует астме, поскольку верхние и нижние дыхательные пути имеют общие анатомические, функциональные, патогенетические и иммунологические характеристики. До 80% детей с астмой также страдают АР, а около 30% детей с АР имеют астму [34]. В недавнем обзоре и мета-анализе было установлено, что общая распространенность АР, диагностированного врачом, среди детей составляет 10,48%. Согласно самоотчетам, текущая распространенность АР равна 18,12%, а распространенность в течение жизни – 19,93%, при этом заболеваемость определить не удалось [35].

Поскольку носовые ходы играют важную роль в фильтрации, согревании и увлажнении вдыхаемого воздуха, наличие ринита может негативно сказаться на нижних дыхательных путях. Существует доказательная база, что сопутствующий АР ухудшает контроль астмы, влияя на качество жизни, увеличивая потребность в лекарствах, частоту визитов к врачу, посещений отделений неотложной помощи и госпитализаций. Более того, астма и АР в детском возрасте являются ранними предикторами снижения функции легких во взрослом возрасте, и их сочетание оказывает синергетический эффект на траекторию развития легочной функции [36].

Эпидемиологические данные подтверждают сильное влияние АР на контроль и/или тяжесть

астмы. В руководстве «Аллергический ринит и его влияние на астму» подчеркивается важность взаимосвязи между этими заболеваниями и рекомендуется одновременно оценивать оба состояния для оптимизации лечения [37]. Применение назальных кортикостероидов может улучшить контроль астмы и уменьшить бронхоконстрикцию, вызванную физической нагрузкой, у детей-астматиков с АР [38]. Также сообщается, что подкожная и сублингвальная иммунотерапия снижают риск развития астмы у детей с изолированным аллергическим ринитом и риноконъюнктивитом [39].

Диагноз АР ставится на основе клинических симптомов, подтвержденных физикальными данными и выявлением сенсibilизации к аэроаллергенам с помощью кожно-скарификационных проб или анализа уровня специфических IgE в сыворотке крови. АР имеет схожие проявления с другими заболеваниями носа, такими как риносинусит и неаллергический ринит, что может затруднять диагностику, особенно у маленьких детей. К тому же, у многих детей с неаллергическим ринитом выявлялась положительная реакция на назальный провокационный тест с аэроаллергенами, что было интерпретировано как местный аллергический ринит (МАР). У 20–47% пациентов с МАР наблюдались симптомы астмы [40]. Сообщалось также, что у 37,6% детей с хроническим ринитом отмечалось расхождение между результатами КПП и назальных тестов [41]. Таким образом, для эффективного лечения астмы у детей с сопутствующим АР, а также для предотвращения развития астмы у детей с АР, необходима точная и своевременная диагностика этого заболевания.

Хронический риносинусит

Хронический риносинусит (ХРС) характеризуется персистирующим воспалением слизистой оболочки околоносовых пазух и верхних дыхательных путей. [42]. Распространенность ХРС составляет около 5%, при этом у детей он встречается реже, чем у взрослых [43]. Для постановки диагноза ХРС у детей необходимо наличие минимум двух из четырех основных симптомов: носовая заложенность или выделения из носа, лицевая боль и кашель, которые должны сохраняться не менее 12 недель. Установлено, что ХРС связан с ухудшением контроля астмы и увеличением частоты обострений, что обусловлено системным циклическим воспалением. Это связано не только с анатомической близостью верхних и нижних дыхательных путей, но и с комплексным взаимодействием иммунных механизмов, как в пределах дыхательной системы, так и вне её [44].

Хронический воспалительный процесс приводит к ремоделированию тканей синоназальной области, которое проявляется отеком эпителия, утолщением базальной мембраны и образованием полипов. Это ремоделирование напоминает аналогичные процессы в нижних дыхательных путях у пациентов с астмой [45]. Диагностика ХРС проводится клинически, включая повторные

эндоскопии носа для выявления гнойного дренажа и полипов в носовой полости. Это позволяет различать ХРС с назальными полипами и без них.

Эпидемиологическая взаимосвязь между ХРС и астмой подтверждена рядом исследований. В исследовании, проведенном Marseglia и коллегами, у 7,5% детей с астмой при проведении назальной эндоскопии было выявлено скрытое поражение пазух, что ухудшало контроль над астмой. Это указывает на необходимость обследования детей и подростков с плохо контролируемой астмой на наличие скрытого или явного ХРС [46]. В другом исследовании наблюдали за взрослыми и детьми на протяжении 5 лет после диагностики ХРС и выявили повышенный риск развития респираторных заболеваний, включая астму [47].

Терапия ХРС направлена на уменьшение воспаления дыхательных путей с использованием солевых промываний, интраназальных и системных кортикостероидов, антибиотиков и антилейкотриеновых препаратов. В случае недостаточной эффективности консервативного лечения возможно проведение хирургического вмешательства, такого как эндоскопическая операция на пазухах или полипэктомия.

Синдром обструктивного апноэ во сне

Эпизоды частичного или полного коллапса верхних дыхательных путей при синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС) вызывают изменения в составе газов крови и нарушают нормальную структуру сна, что ведет к долгосрочным последствиям [48]. Широко признано, что у пациентов с астмой, которая сосуществует с СОАС, наблюдается ухудшение контроля над астмой и увеличение частоты тяжелых обострений [49]. Эта взаимосвязь обусловлена общими факторами риска, такими как ожирение и ГЭРБ, и представляет собой двуправленный процесс, где патогенетические механизмы способствуют воспалению как верхних, так и нижних дыхательных путей. У пациентов с СОАС и тяжелой формой астмы, как правило, преобладает нейтрофильное воспаление [50].

Распространенность СОАС среди детей с астмой оценивается примерно в 35%, увеличиваясь до 66% при использовании полисомнографии для диагностики [51]. Среди детей с тяжелой формой астмы 63% страдают также и СОАС. Ретроспективное исследование детей, госпитализированных с обострением астмы, показало, что у пациентов с сопутствующим СОАС выше риск необходимости инвазивной вентиляции легких под положительным

давлением и дольше продолжительность госпитализации по сравнению с детьми, не страдающими СОАС [52].

В то же время астма связана с более тяжелыми проявлениями СОАС и потребностью в постоянной положительной вентиляции дыхательных путей, хотя пока не доказано, что улучшение контроля над астмой снижает тяжесть СОАС. Напротив, в одном ретроспективном исследовании случайный контроль было показано, что астма может снижать риск развития СОАС, и это объясняется тем, что предотвращение коллапса дыхательных путей и уменьшение системного воспаления может препятствовать прогрессированию СОАС [53].

Аденотонзиллэктомия является первым методом лечения СОАС у детей. В систематическом обзоре, проведенном Sanchez и коллегами, было установлено, что хирургическое вмешательство связано с клинически значимым снижением маркеров тяжести астмы [54]. В соответствии с этим, в более позднем проспективном исследовании было показано, что аденоидотомия улучшает контроль астмы у детей, измеряемый по тесту контроля астмы, хотя клинические улучшения в показателях астмы были минимальными [54].

Психиатрические проблемы

Согласно данным, психиатрические расстройства чаще встречаются у пациентов, страдающих астмой. В систематическом обзоре, включающем 21 исследование, было выявлено, что взрослые с астмой имеют повышенный риск развития шизофрении с отношением шансов 1,7 по сравнению с людьми без астмы [55]. Также сообщалось, что у детей с астмой чаще наблюдаются тревожные расстройства по сравнению со здоровыми сверстниками. Хотя значимой депрессии у них не было выявлено, у некоторых детей встречались аффективные и поведенческие расстройства. Более того, психические проблемы, такие как тревога и симптомы депрессии, были связаны с более слабым самоконтролем астмы у подростков. В одном из последних исследований, которое включало 87 подростков с астмой (60 мальчиков и 27 девочек, средний возраст 14,2 года), тревожные симптомы были отмечены у 16,1% участников, а депрессивные – у 11,5%. Оба этих симптома имели значительную связь

с неконтролируемой астмой. Включение психологической оценки в терапию астмы у подростков может помочь справиться с сопутствующими тревогой и депрессией [56]. Это может включать консультирование и группы поддержки для улучшения общего самочувствия.

Кроме того, было установлено, что у детей с астмой и симптомами дефицита внимания и гиперактивности снижается приверженность к приему контрольных препаратов, что приводит к увеличению посещений кабинетов неотложной помощи [57]. Учитывая связь между контролем астмы и психическим здоровьем, крайне важно проводить тщательную оценку психических расстройств у пациентов с астмой, особенно если их астма плохо контролируется. Своевременное направление на психологическое или психиатрическое обследование может помочь минимизировать осложнения, связанные с неконтролируемой астмой.

Выводы

В данном обзоре было подчеркнуто значительное влияние сопутствующих заболеваний у детей, страдающих астмой. Учитывая это, выявление и учет сопутствующих патологий становятся важными шагами для более эффективного управления астмой, особенно в ее тяжелых формах, а также для улучшения контроля симптомов и повышения качества жизни пациентов. Такой подход может

существенно повлиять на общее состояние здоровья пациентов и их семей. Необходимо тщательно исследовать все потенциальные факторы риска, связанные с сопутствующими заболеваниями, чтобы усилить усилия по контролю астмы. Более глубокое понимание влияния этих заболеваний может способствовать разработке современных методов диагностики и терапии детской астмы.

Литература | References

- Papi, A. Asthma / A. Papi, C. Brightling, S.E. Pedersen, H.K. Reddel // *The Lancet*. – 2018. – V. 391. – № 10122. – P. 783–800. – DOI: 10.1016/S0140–6736(17)33311–1
- Двуреченская, В.А. Дебют аллергической бронхиальной астмы (БА) в раннем возрасте. Клинический случай / В.А. Двуреченская, И.М. Гайдук // *FORCIPE*. – 2021. – Т. 4. – Спецвыпуск – С. 49–50. – ISSN 2658–4174
- Емельянов, В.Н. Эпидемиологическая оценка заболеваемости болезнями органов дыхания в образовательных организациях при помощи специализированного программного обеспечения / В.Н. Емельянов, А.А. Кузин, А.Е. Зобов, и др. // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2023. – № 2. – С. 32–36. DOI: 10.48612/cgma/8tpg-3kt7-ukfa
- 2024 GINA Main Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – Text: digital // Global Initiative for Asthma: official cite. – 2024. – URL: <https://ginasthma.org/2024-report/>.
- Chuchalin, A.G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltayev, N. Antonov, [et al.] // *International Journal of COPD*. – 2014. – V. 9. – Sep. 12. – P. 963–974. – DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 4-е издание. – М., 2012. – 182 с.
- Most Recent Asthma Data. – Text: digital // U.S. Centers for Disease Control and Prevention: official cite. – 2022. – URL: http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm.
- Bush, A. This child's asthma appears to be severe: but where actually is the severe problem? // *Acta Medica Acad*. – 2020. – V. 49. – № 2. – P. 103–116. – DOI: 10.5644/ama2006–124.290.
- Ramratnam, S.K. Severe asthma in children. / S.K. Ramratnam, L.B. Bacharier, T.W. Guilbert // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2017. – V. 5. – № 8. – P. 889–898. – DOI: 10.1016/j.jaip.2017.04.031.
- Haktanir, Abul M. Severe asthma in children: evaluation and management / Abul M. Haktanir, W. Phipatanakul // *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*. – 2019. – V. 68. – № 2. – P. 150–157. – DOI: 10.1016/j.alit.2018.11.007.
- Licari, A. Respiratory comorbidities in severe asthma: focus on the pediatric age / A. Licari, B. Andrenacci, M.E. Di Cicco, [et al.] // *Expet Rev Respir Med*. – 2023. – V. 17. – № 1. – P. 1–13. – DOI: 10.1080/17476348.2023.2168261.
- Gaffin, J.M. The role of comorbidities in difficult-to-control asthma in adults and children / J.M. Gaffin, M. Castro, L.B. Bacharier, A.L. Fuhlbrigge // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2022. – V. 10. – № 2. – P. 397–408. – DOI: 10.1016/j.jaip.2021.11.016.
- Förster-Ruhrmann, U. A real-life comparison of pulmonary and nasal outcomes in patients with severe asthma and nasal polyposis treated with T2-biologics / U. Förster-Ruhrmann, D. Stergioudi, A.J. Szczepek, [et al.] // *World Allergy Organ J*. – 2023. – V. 6. – № 2. – DOI: 10.1016/j.waojou.2023.100746.
- Forno, E. Overweight, obesity, and lung function in children and adults-A meta-analysis / E. Forno, Y.Y. Han, J. Mullen, J.C. Celedón // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2018. – V. 6. – № 2. – P. 570–581. – DOI: 10.1016/j.jaip.2017.07.010.
- Dixon, A.E. The effect of obesity on lung function / A.E. Dixon, U. Peters // *Expert Rev Respir Med*. – 2018. – V. 12. – № 9. – P. 755–767. – DOI: 10.1080/17476348.2018.1506331.
- Hay, C. The impact of obesity on immune function in pediatric asthma / C. Hay, S.E. Henrickson // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2021. – V. 21. – № 2. – P. 202–215. – DOI: 10.1097/ACI.0000000000000725.
- di Palmo, E. Childhood obesity and respiratory diseases: which link? / E. di Palmo, E. Filice, A. Cavallo, C. Caffarelli, G. Maltoni, A. Miniaci, [et al.] // *Child Basel Switz*. – 2021. – V. 8. – № 3. – 177. – DOI: 10.3390/children8030177.
- Maalej, S. Association of obesity with asthma severity, control and quality of life / S. Maalej, Z. Yaacoub, R. Fakhfekh, [et al.] // *Tanaffos*. – 2012. – V. 11. – № 1. – P. 38–43.
- Kaplan, A. Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children / A. Kaplan, S.J. Szefer, D. M.G. Halpin // *NPJ Prim Care Respir Med*. – 2020. – V. 30. – № 1. – 36. – DOI: 10.1038/s41533–020–00194–9.
- Lang, J.E. Effects of age, sex, race/ethnicity, and allergy status in obesity-related pediatric asthma / J.E. Lang, H.T. Bunnell, J.J. Lima, et al. *Pediatr Pulmonol*. – 2019. – V. 54. – № 11. – P. 1684–1693. – DOI: 10.1002/ppul.24470.
- Zhang, Y. The dynamic relationship between asthma and obesity in schoolchildren / Y. Zhang, Z. Chen, K. Berhane, [et al.] // *Am J Epidemiol*. – 2020. – V. 189. – № 6. – P. 583–591. – DOI: 10.1093/aje/kwz257.
- Gupta, S. Asthma, GERD and obesity: triangle of inflammation / Gupta S., Lodha R., Kabra S.K. // *Indian J Pediatr*. – 2018. – V. 85. – № 10. – P. 887–892. – DOI: 10.1007/s12098–017–2484–0.
- Carpio, C. Systemic inflammation and higher perception of dyspnea mimicking asthma in obese subjects / Carpio C., Villasante C., Galera R., et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2016. – V. 137. – № 3. – P. 718–726. – DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.010.
- Hay, C. The impact of obesity on immune function in pediatric asthma / Hay C., Henrickson S.E. // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2021. – V. 21. – № 2. – P. 202–215. – DOI: 10.1097/ACI.0000000000000725.
- Okoniewski, W. Weight loss for children and adults with obesity and asthma. A systematic review of randomized controlled trials / W. Okoniewski, K.D. Lu, E. Forno // *Ann Am Thorac Soc*. – 2019. – V. 16. – № 5. – P. 613–625. – DOI: 10.1513/AnnalsATS.201810–651SR.
- Peters, U. Obesity and asthma / U. Peters, A.E. Dixon, E. Forno // *J Allergy Clin Immunol*. – 2018. – V. 141. – № 4. – P. 1169–1179. – DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.004.
- Fainardi, V. An overview of the obese-asthma phenotype in children / V. Fainardi, L. Passadore, M. Labate, G. Pisi, S. Esposito // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – V. 19. – № 2. – 636. – DOI: 10.3390/ijerph19020636.
- Mallah, N. Gastroesophageal reflux disease and asthma exacerbation: a systematic review and meta-analysis / Mallah N., Turner J.M., González-Barcala F. J., Takkouche B. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. – 2022. – V. 33. – № 1 – C. e13655. – DOI: 10.1111/pai.13655.
- Kim, S.Y. Bidirectional association between GERD and asthma in children: two longitudinal follow-up studies using a national sample cohort / S.Y. Kim, H.R. Kim, C. Min, et al. // *Pediatr Res*. – 2020. – V. 88. – № 2. – 320–324. – DOI: 10.1038/s41390–020–0749–1.
- Sacco, O. Airway inflammation and injury in children with prevalent weakly acidic gastroesophageal refluxes / Sacco O., Silvestri M., Ghezzi M., Capizzi A., Rossi G.A. // *Respir Med*. – 2018. – V. 143. – Aug. 28. – P. 42–47. – DOI: 10.1016/j.rmed.2018.08.011.

31. Kopsaftis, Z. Pharmacological and surgical interventions for the treatment of gastro-oesophageal reflux in adults and children with asthma / Z. Kopsaftis, H.S. Yap, K.S. Tin, K. Hnin, K.V. Carson-Chahhoud // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021. – V. 5. – № 5. – CD001496. – DOI: 10.1002/14651858.CD001496.pub2.
32. Tenero, L. Diagnosis and management of allergic rhinitis in asthmatic children / L. Tenero, R. Vaia, G. Ferrante, [et al.] // *J Asthma Allergy.* – 2023. – V. 16. – Jan. 5. – P. 45–57. – DOI: 10.2147/JAA.S281439.
33. de Groot, E.P. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma / E. P. de Groot, A. Nijkamp, E.J. Duiverman, P.L. Brand // *Thorax.* – 2012. – V. 67. – № 7. – P. 582–587. – DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201168.
34. Licari, A. Epidemiology of allergic rhinitis in children: a systematic review and meta-analysis / A. Licari, P. Magri, A. De Silvestri, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2023. – V. 11. – № 8. – P. 2547–2556. – DOI: 10.1016/j.jaip.2023.05.016.
35. Bui, D.S. Childhood lung function predicts adult chronic obstructive pulmonary disease and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome / D.S. Bui, J.A. Burgess, A.J. Lowe, [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – V. 196. – № 1. – P. 39–46. – DOI: 10.1164/rccm.201606-1272OC.
36. Bousquet, J. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the world health organization, GA(2) LEN and AllerGen) / J. Bousquet, N. Khaltaev, A.A. Cruz, [et al.] // *Allergy.* – 2008. – V. 63–Suppl. № 86. – № 8. – P. 160. – DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
37. Kersten, E.T. Effect of an intranasal corticosteroid on exercise induced bronchoconstriction in asthmatic children / E.T. Kersten, J. C. van Leeuwen, P.L. Brand, [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2012. – V. 47. – № 1. – P. 27–35. – DOI: 10.1002/ppul.21511.
38. Jacobsen, L. The PAT investigator group Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study / L. Jacobsen, B. Niggemann, S. Dreborg, [et al.] // *Allergy.* – 2007. – V. 62. – № 8. – P. 943–948. – DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x.
39. Beken, B. Local allergic rhinitis: a pediatric perspective / B. Beken, I. Eguiluz-Gracia, M. Yazicioglu, P. Campo // *Turk J Pediatr.* – 2020. – V. 62. – № 5. – P. 701–710. – DOI: 10.24953/turkped.2020.05.001.
40. Prieto, A. Systematic evaluation of allergic phenotypes of rhinitis in children and adolescents / A. Prieto, C. Rondon, I. Eguiluz-Gracia, [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2021. – V. 32. – № 5. – P. 953–962. – DOI: 10.1111/pai.13474.
41. Карпищенко, С.А. Современные аспекты топической терапии в лечении хронического риносинусита / С.А. Карпищенко, О.А. Станчева // *Фармакология & Фармакотерапия.* – 2022. – Спецвыпуск – С. 24–28. – DOI: 10.46393/27132129_2022_S_24
42. Snidvongs, K. Pediatric versus adult chronic rhinosinusitis / K. Snidvongs, M. Sangubol, O. Poachanukoon // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2020. – V. 20. – № 8. – P. 29. – DOI: 10.1007/s11882-020-00924-6.
43. Laidlaw, T.M. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma / T.M. Laidlaw, J. Mullol, K.M. Woessner, N. Amin, L.P. Mannent // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2021. – V. 9. – № 3. – P. 1133–1141. – DOI: 10.1016/j.jaip.2020.09.063
44. Matucci, A. Asthma and chronic rhinosinusitis: how similar are they in pathogenesis and treatment responses? / A. Matucci, S. Bormioli, F. Nencini, F. Chiccoli, E. Vivarelli, E. Maggi, [et al.] // *Int J Mol Sci* 24. – 2021. – V. 22. – № 7. – P. 3340. – DOI: 10.3390/ijms22073340
45. Marseglia, G.L. Occult sinusitis may be a key feature for non-controlled asthma in children / G.L. Marseglia, S. Caimmi, A. Marseglia, [et al.] // *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2012. – V. 26. – Suppl. № 1 – P. 125–131. – PMID: 22691260.
46. Hirsch, A.G. Five-year risk of incident disease following a diagnosis of chronic rhinosinusitis / A.G. Hirsch, X.S. Yan, A.S. Sundaresan, [et al.] // *Allergy.* – 2015. – V. 70. – № 12. – P. 1613–1621. – DOI: 10.1111/all.12759
47. Savini, S. Assessment of obstructive sleep apnoea (OSA) in children: an update / S. Savini, A. Ciorba, C. Bianchini, [et al.] // *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc.* – 2019. – V. 39. – № 5. – P. 289–297. – DOI: 10.14639/0392-100X-N0262
48. Wang, R. Asthma and obstructive sleep apnoea in adults and children – an up-to-date review / R. Wang, S. Mihaicuta, A. Tiotiu, [et al.] // *Sleep Med Rev.* – 2022. – V. 61. – № 101564. – DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101564
49. Taillé, C. Obstructive Sleep Apnoea Modulates Airway Inflammation and Remodelling in Severe Asthma / C. Taillé, A. Rouvel-Talleg, M. Stoica, [et al.] // *PLoS ONE.* – 2016. – V. 11. – № 3. – C. e0150042. – DOI: 10.1371/journal.pone.0150042
50. Ginis, T. The frequency of sleep-disordered breathing in children with asthma and its effects on asthma control / T. Ginis, F.A. Akcan, M. Capanoglu, [et al.] // *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* – 2017. – V. 54. – № 4. – P. 403–410. – DOI: 10.1080/02770903.2016.1220012
51. Oka, S. Association of obstructive sleep apnea with severity of patients hospitalized for acute asthma / S. Oka, T. Goto, A. Hirayama, [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* – 2020. – V. 124. – № 2. – P. 165–170. – DOI: 10.1016/j.anai.2019.11.002
52. Narayanan, A. Asthma and obesity as predictors of severe obstructive sleep apnea in an adolescent pediatric population / A. Narayanan, A. Yogesh, R.B. Mitchell, R.F. Johnson // *Laryngoscope.* – 2020. – V. 130. – № 3. – P. 812–817. – DOI: 10.1002/lary.28029
53. Goldstein, N.A. The impact of adenotonsillectomy on pediatric asthma / N.A. Goldstein, M.S. Thomas, Y. Yu, [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2019. – V. 54. – № 1. – P. 20–26. – DOI: 10.1002/ppul.24207
54. Suetani, S. Increased rates of respiratory disease in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis including 619,214 individuals with schizophrenia and 52,159,551 controls / S. Suetani, F. Honarparvar, D. Siskind, [et al.] // *Schizophr Res.* – 2021. – V. 237. – Nov. – P. 131–140. – DOI: 10.1016/j.schres.2021.08.022.
55. Licari, A. Anxiety and depression in adolescents with asthma: a study in clinical practice / A. Licari, R. Castagnoli, R. Ciprandi, [et al.] // *Acta Biomed.* – 2022. – V. 93. – № 1. – C. e2022021. – DOI: 10.23750/abm.v93i1.10731.
56. Silverstein, G.D. The relationship between pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and asthma management / G.D. Silverstein, K. Arcoleo, D. Rastogi, [et al.] // *J Adolesc Health.* – 2023. – V. 73. – № 5. – P. 813–819. – DOI: 10.1016/j.jadohealth.2023.02.028.