

О.С. Борискина¹, Т.И. Елисеева², Е.В. Туш², Р.Н. Храмова², Д.Ю. Овсянников³,
М.А. Карпенко³, С.К. Соодаева⁴, З.М. Курбанова²,
Н.И. Кубышева⁵, О.В. Халецкая²

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ НЕКОНЪЮГИРОВАННОГО БИЛИРУБИНА И СПИРОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПОДРОСТКОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

¹ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», г. Нижний Новгород,
²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, г. Нижний
Новгород, ³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы», г. Москва,
⁴ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, г. Москва,
⁵ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, РФ



Высоконормальное и слегка повышенное содержание общего билирубина сыворотки оказывает, возможно, протективный эффект на состояние внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой (БА). Однако исследований, посвященных взаимосвязи уровня неконъюгированного билирубина и параметров спирометрии у подростков, нами в литературе не найдено. Цель исследования: изучить взаимосвязь содержания неконъюгированного билирубина сыворотки крови и спирометрических параметров у подростков с БА. Материалы и методы исследования: проведено одноцентровое наблюдательное поперечное пилотное исследование подростков в возрасте от 10 до 17 лет с БА. Всем участникам проведены измерения антропометрических и спирометрических показателей, исследование гематологических показателей, уровней общего и неконъюгированного билирубина в сыворотке крови. Результаты: в исследовании приняли участие 74 пациента. Повышенный уровень общего билирубина сыворотки (17,1 мкмоль/л и выше) имел место у 40,5% (30/74) пациентов, наибольшим он был у гомозиготных носителей полиморфизмов гена уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы A1 (*UGT1A1*) с повышенным количеством повторов ТА, различия статистически незначимы. Уровень неконъюгированного билирубина и такие спирометрические показатели, как z отношения объем форсированного выдоха за 1 с ($zОФВ_1$)/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и z средней объемной скорости воздушного потока при форсированном выдохе в диапазоне от 25% до 75% ФЖЕЛ ($zСОС_{25-75}$) имели статистически значимую прямую корреляционную взаимосвязь ($R=0,42$, $p<0,001$, $R=0,37$, $p=0,001$ соответственно). Пациенты с обструктивным типом нарушений вентиляционной функции легких на момент обследования ($zОФВ_1/ФЖЕЛ$ менее $-1,645$) имели более низкие показатели как общего, так и неконъюгированного билирубина, различия статистически значимы ($p=0,002$ и $p=0,004$ соответственно). Заключение: статистически значимые корреляционные связи между уровнем неконъюгированного билирубина и такими спирометрическими показателями, как $zОФВ_1/ФЖЕЛ$ и $zСОС_{25-75}$, а также выявление более низких уровней неконъюгированного билирубина у пациентов со спирометрическими признаками бронхиальной обструкции позволяют предполагать протективное действие неконъюгированного билирубина на развитие бронхиальной обструкции у подростков с БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, подростки, неконъюгированный билирубин, спирометрия.

Цит.: О.С. Борискина, Т.И. Елисеева, Е.В. Туш, Р.Н. Храмова, Д.Ю. Овсянников, М.А. Карпенко, С.К. Соодаева, З.М. Курбанова, Н.И. Кубышева, О.В. Халецкая. Взаимосвязь уровня неконъюгированного билирубина и спирометрических показателей у подростков с бронхиальной астмой. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (5): 57–63. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-5-57-63.

Контактная информация:

Елисеева Татьяна Ивановна – д.м.н., проф.,
проф. каф. госпитальной педиатрии ПИМУ
Тел.: +7 (831) 465-66-72
E-mail: eliseevati@yandex.ru
Статья поступила 31.05.24
Принята к печати 24.09.24

Contact details:

Eliseyeva Tatyana Ivanovna – Doctor of Medical
Sciences, Professor, Professor with the Hospital
Pediatrics Department of the Privolzhskiy Research
Medical University of the Ministry of Health
of the Russian Federation
Phone: +7 (831) 465-66-72
E-mail: eliseevati@yandex.ru
Received on May 31, 2024
Submitted for publication on Sep. 24, 2024

CONNECTION BETWEEN UNCONJUGATED BILIRUBIN LEVEL AND SPIROMETRIC PARAMETERS IN ADOLESCENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

¹Nizhny Novgorod City Children's Clinical Hospital № 1, Nizhny Novgorod,
²Privolzhskiy Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, ³Patrice Émery Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia,
⁴Research Institute for Pulmonology of the Russian Federal Biomedical Agency, Moscow,
⁵Kazan and the Volga Region Federal University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

Either a high-to-normal or slightly elevated total bilirubin level may have external respiration protective effect in patients with bronchial asthma (BA). However, Authors have searched but not found any studies related to the connection between the unconjugated bilirubin level and spirometric parameters in adolescents. The purpose of this research was to study the connection between unconjugated bilirubin level and spirometric parameters in adolescents with BA. Materials and methods used: a single-center observational cross-sectional pilot study of 74 adolescents aged 10 to 17 y/o with BA was conducted. All participants had undergone measurements of anthropometric and spirometric parameters, hematological parameters, both total and unconjugated bilirubin level. Results: elevated total bilirubin (17.1 mmol/l and higher) occurred in 40.5% (30) being the highest in homozygous carriers of *UGT1A1* gene polymorphisms with an increased number of TA repeats, the differences were statistically insignificant. The unconjugated bilirubin level and such spirometric indicators as z-ratio of forced expiratory volume in 1 s (FEV₁)/forced vital capacity of the lungs (FVC) and z-criterion of the mean forced expiratory flow during the 25–75% of FVC (MEF_{25–75}) had statistically significant direct correlation ($R=0.42$, $p<0.001$, $R=0.37$, $p=0.001$, respectively). Patients with obstructive lung ventilation disorders at the time of examination ($zFEV_1/FVC$ less than -1.645) had lower levels of both total and unconjugated bilirubin, the differences were statistically significant ($p=0.002$ and $p=0.004$, respectively). Conclusion: statistically significant correlations between unconjugated bilirubin level and such spirometric parameters as $zFEV_1/FVC$ and $zMEF_{25-75}$ as well as unconjugated bilirubin low level identification in patients with spirometric indicators of bronchial obstruction suggest a protective effect of unconjugated bilirubin on the development of bronchial obstruction in adolescents with BA.

Keywords: bronchial asthma, adolescents, unconjugated bilirubin, spirometry.

For citation: O.S. Boriskina, T.I. Elisyeva, E.V. Tush, R.N. Khramova, D.Yu. Ovsyannikov, M.A. Karpenko, S.K. Sodayeva, Z.M. Kurbanova, N.I. Kubysheva, O.V. Khaletskaya. Connection between unconjugated bilirubin level and spirometric parameters in adolescents with bronchial asthma. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (5): 57–63. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-5-57-63.

В настоящее время значительное внимание уделяется изучению патогенеза бронхиальной астмы (БА) и ее коморбидности [1]. Согласно современным представлениям, основой патогенеза БА является хроническое аллергическое воспаление в дыхательных путях [2]. Важным фактором развития и поддержания воспалительного процесса в бронхиальном дереве является окислительный стресс, развивающийся вследствие дисбаланса в системе оксиданты–антиоксиданты [3]. Респираторный тракт содержит большое количество ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем. В роли неферментативных антиоксидантов могут выступать различные низкомолекулярные вещества, в т.ч. билирубин [4–6]. В последние годы интерес к антиокси-

дантным свойствам билирубина существенно возрос. Показано, что он способен не только непосредственно поглощать активные формы кислорода, но и ингибировать распространенные изоформы NADPH-оксидазы – основного источника окислителей [7]. Умеренно повышенный уровень билирубина в плазме крови оказывает защитное действие при различных патологических процессах, тогда как снижение концентрации билирубина в сыворотке крови коррелирует с повышенным риском сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [8]. Ранее нами показано, что высоконормальное и слегка повышенное содержание общего билирубина в сыворотке крови оказывает, возможно, протективный эффект на состояние внешнего дыхания у пациентов с БА, хотя влияние уров-

ня билирубина на течение БА нельзя считать установленным [9]. Ряд исследователей указывает на то, что непрямой билирубин, благодаря своей гидрофобности, обладает более эффективным антиоксидантным и антилипопероксидативным потенциалом [10, 11]. Ключевым методом объективизации диагностики и мониторинга течения БА является спирометрия [2]. Исследований, посвященных взаимосвязи уровня неконъюгированного билирубина и параметров спирометрии у подростков, нами в литературе не найдено. В связи с этим в настоящем исследовании поставлена цель: изучить взаимосвязь содержания неконъюгированного билирубина сыворотки и спирометрических параметров у подростков с БА.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования: одноцентровое наблюдательное поперечное пилотное.

Критерии включения в исследование:

- 1) диагноз БА, установленный в соответствии с действующими международными согласительными документами (GINA, 2016–2023);
- 2) возраст пациентов от 10 до 17 лет.

Критерии не включения: 1) наличие острых инфекционных заболеваний и лихорадки; 2) наличие сахарного диабета, аутоиммунных, онкологических заболеваний, первичных иммунодефицитов; 3) системное применение глюкокортикоидов.

Условия проведения и продолжительность исследования: данные получены при обследовании 74 пациентов с atopической БА в возрасте от 10 до 17 лет, получавших лечение от atopической БА в Детской городской клинической больнице № 1 г. Нижнего Новгорода за период 2013–2024 гг.

Объективные измерения. У всех пациентов были оценены основные общеклинические, антропометрические показатели и данные спирометрии. Антропометрические параметры (рост, масса тела – МТ – и индекс МТ – ИМТ, Z-критерии роста и ИМТ) оценивали с использованием таблиц, разработанных ВОЗ, с учетом пола и возраста пациентов (<https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years>).

Оценка функции внешнего дыхания. Спирометрические исследования проводили с использованием пневмоспирометра MasterScreen (Jaeger, Германия). При анализе данных спирометрии оценивали следующие параметры: ФЖЕЛ (л) – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ (л/с) – объем форсированного выдоха за 1 с; ОФВ₁/ФЖЕЛ – индекс, являющийся основным параметром спирометрии для диагностики обструктивных нарушений; СОС_{25–75} – средняя объемная скорость воздушного потока при форсированном выдохе в диапазоне от 25% до 75% ФЖЕЛ. Z-критерии (z) ФЖЕЛ, ОФВ₁ и СОС_{25–75}, а также ОФВ₁/ФЖЕЛ были рассчитаны с использованием калькулятора Глобальной инициативы по функции легких (<http://gli-calculator.ersnet.org/index.html>), созданного при поддержке Европейского

респираторного общества. Обструктивный тип нарушений вентиляционной функции легких диагностировали при zОФВ₁/ФЖЕЛ менее –1,645z согласно Методическим рекомендациям по спирометрии (2023) [12].

Оценка гематологических показателей. Всем участникам проведена оценка параметров периферической крови с подсчетом абсолютного количества лейкоцитов, моноцитов, эозинофилов на автоматическом гематологическом анализаторе XS-1000i/XS-800i, SYSMEX CORPORATION (Япония).

Определение уровня билирубина. Основные биохимические показатели сыворотки крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 20XT Thermo Fisher (Финляндия) с использованием биохимических наборов того же производителя. Уровень неконъюгированного билирубина в сыворотке крови напрямую не измеряли, а рассчитывали путем вычитания концентрации конъюгированного билирубина из концентрации общего билирубина в сыворотке крови. Физиологический диапазон общего билирубина сыворотки определяли как 5–17 мкмоль/л [6]. Пациентам с повышенной концентрацией общего билирубина (от 17,1 мкмоль/л и выше в момент исследования или катamnестически) было предложено пройти генетическое обследование для определения полиморфизмов гена уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы A1 (UGT1A1), отвечающих за развитие синдрома Жильбера.

Этическая экспертиза. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета № 13 от 10.10.2016. Информированное согласие было получено от пациентов в возрасте от 15 до 17 лет и от родителей пациентов в возрасте до 15 лет в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011. «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан».

Статистический анализ. Исследование было пилотным, поэтому расчет объема выборки не проводили. Отсутствующих данных в исследовании не было. Анализ проводили с использованием Statgraphics Centurion v.16 (Statgraphics Technologies, Inc., The Plains, Virginia, USA). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро–Уилка, а также показатели асимметрии и эксцесса. Данные, подчиняющиеся распределению отличному от нормального, представлены в виде M [Q1; Q3], где M – медиана, [Q1; Q3] – 1-й и 3-й квартили. Сравнение двух независимых групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения рисков (ОР). С целью проецирования полученных значений ОР на генеральную совокупность рассчитывали границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Исходя из полученных дан-

Антропометрические и спирографические параметры у наблюдаемых больных БА (N=74)

Параметры	Мальчики, n=57	Девочки, n=17	Значения p
Возраст, годы	14,0 [12,0; 16,0]	13,0 [11,0; 15,0]	0,137
z роста	0,67 [0,11; 1,05]	0,17 [-0,30; 0,81]	0,105
zИМТ	0,45 [-0,38; 1,07]	-0,28 [-0,92; 1,06]	0,255
zФЖЕЛ	0,95 [0,35; 1,45]	0,69 [0,15; 1,72]	0,738
zОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-1,22 [-1,99; -0,33]	-1,41 [-1,84; -0,99]	0,748
zСОС ₂₅₋₇₅	-1,09 [-1,85; -0,05]	-1,14 [-1,82; -0,44]	0,777

ных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считали доказанной в случае нахождения ДИ за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Для расчета коэффициента линейной корреляции (R) использовали тест корреляции Спирмена. Для оценки силы связи применяли шкалу Чеддока: слабая — от 0,1 до 0,3; умеренная — от 0,3 до 0,5; заметная — от 0,5 до 0,7; высокая — от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) — от 0,9 до 1,0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В данном исследовании приняли участие 74 пациента, мальчики — 77% (57/74) и девочки 23% (17/74). Девочки и мальчики не имели статистически значимых различий по возрасту, основным антропометрическим и спирометрическим показателям ($p > 0,05$). Однако средние значения z роста и zИМТ были выше в группе мальчиков, что, возможно, связано с половым диморфизмом, проявляющимся в подростковом возрасте (табл. 1).

При анализе лабораторных показателей (табл. 2) было выявлено, что абсолютное содержание гемоглобина было статистически значи-

мо выше у мальчиков — 147,0 [138,5; 155,0] г/л против 139,0 [135,0; 145,0] г/л у девочек ($p = 0,013$), при этом абсолютное содержание форменных элементов (эритроцитов, эозинофилов, моноцитов) не имело половых отличий. Уровни сывороточного билирубина, как общего, так и непрямого, у мальчиков и девочек статистически значимо не различались ($p > 0,05$).

Учитывая отсутствие половых статистически значимых различий основных исследуемых параметров, дальнейший анализ мы проводили в общей группе, не разделяя исследуемых на девочек и мальчиков. В данном исследовании повышенный уровень общего билирубина сыворотки (17,1 мкмоль/л и выше) имел место у 40,5% (30/74) (ОР [95% ДИ]: 1,88 [1,64–5,42]) пациентов с БА. У гомозиготных носителей полиморфизмов гена уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы A1 (*UGT1A1*) с повышенным количеством повторов ТА уровень неконъюгированного билирубина был наибольшим, у пациентов с нормальным количеством повторов — наименьший, гетерозиготные носители имели промежуточный уровень, различия статистически незначимы (см. рисунок).

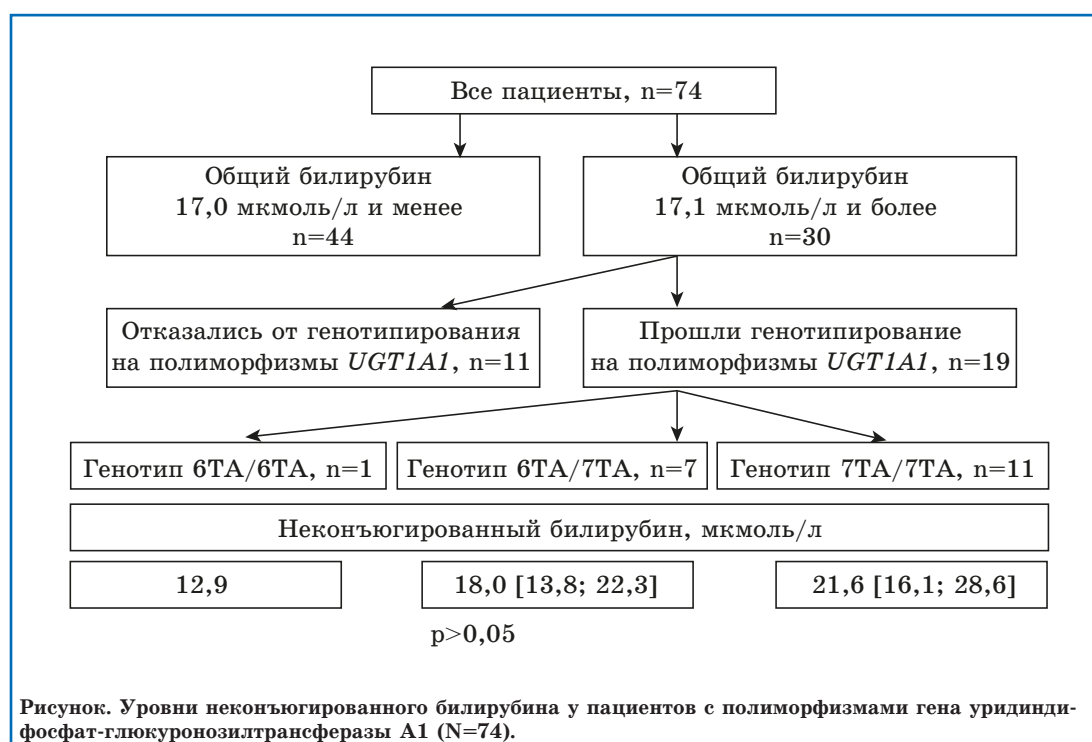


Таблица 2

Лабораторные параметры у наблюдаемых больных БА (N=74)

Лабораторные параметры	Мальчики, n=57	Девочки, n=17	Значения p
Гемоглобин, г/л	147,0 [138,5; 155,0]	139,0 [135,0; 145,0]	0,013
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,94 [4,68; 5,20]	4,73 [4,61; 5,04]	0,430
Эозинофилы, $10^9/л$	0,24 [0,11; 0,48]	0,20 [0,04; 0,41]	0,450
Моноциты, $10^9/л$	0,54 [0,41; 0,71]	0,58 [0,36; 0,73]	0,960
Общий билирубин, мкмоль/л	15,1 [9,7; 26,7]	11,9 [10,2; 23,6]	0,580
Неконъюгированный билирубин, мкмоль/л	10,0 [5,8; 16,9]	8,6 [6,0; 13,9]	0,690

Таблица 3

Корреляционные связи между сывороточными уровнями общего и неконъюгированного билирубина и спирометрическими показателями у обследованных пациентов с БА (N=74)

Спирометрические параметры	R	Значения p
Общий билирубин сыворотки, мкмоль/л		
zФЖЕЛ	-0,03	0,970
zОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,42	<0,001
zСОС ₂₅₋₇₅	0,37	0,001
Неконъюгированный билирубин сыворотки, мкмоль/л		
zФЖЕЛ	0,02	0,870
zОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,40	<0,001
zСОС ₂₅₋₇₅	0,37	0,001

Таблица 4

Уровни неконъюгированного билирубина у пациентов с БА в зависимости от показателей zОФВ₁/ФЖЕЛ (N=74)

Спирометрические параметры	zОФВ ₁ /ФЖЕЛ менее -1,645z, n=28	zОФВ ₁ /ФЖЕЛ, более -1,645z, n=46	Значения p
Общий билирубин, мкмоль/л	10,35 [6,65; 17,35]	17,0 [11,4; 27,4]	0,002
Неконъюгированный билирубин, мкмоль/л	7,65 [4,15; 11,95]	11,6 [7,2; 19,98]	0,004

Среди обследованных пациентов уровень неконъюгированного билирубина и такие спирометрические показатели, как zОФВ₁/ФЖЕЛ и zСОС₂₅₋₇₅ имели статистически значимую прямую умеренной силы корреляционную взаимосвязь ($p < 0,05$). Это подтверждает улучшение бронхиальной проходимости у детей с БА на фоне увеличения концентрации неконъюгированного билирубина (табл. 3). Корреляционная связь между уровнем неконъюгированного билирубина и zФЖЕЛ не была статистически значимой, $R = -0,03$, $p = 0,970$.

Среди обследуемой выборки для 28 пациентов с обструктивным типом нарушений вентиляционной функции легких на момент обследования (zОФВ₁/ФЖЕЛ менее -1,645) по сравнению с 46 пациентами без таковых были характерны более низкие показатели как общего, так и свободного билирубина, различия статистически значимы ($p = 0,002$ и $p = 0,004$ соответственно) (табл. 4).

Обсуждение

Настоящее исследование было посвящено анализу взаимосвязи между сывороточной концентрацией неконъюгированного билирубина и показателями функции внешнего дыхания у подростков с БА в возрасте от 10 до 17 лет. Больные в нашем исследовании не имели половых различий основных антропометрических, лабораторных и спирометрических показателей (все $p > 0,05$), за исключением более высокого уровня гемоглобина у мальчиков ($p = 0,013$). Исходя из этого, дальнейший анализ мы проводили в общей выборке без учета пола.

В нашем исследовании повышенный сывороточный уровень общего билирубина обнаружен у 40,5% (30/74) пациентов с БА. У 19 пациентов с повышенным уровнем общего билирубина было выполнено генотипирование для определения полиморфизмов гена уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы A1 UGT1A1 с увеличенным количеством повторов

ТА. Данные полиморфизмы являются частой причиной высоконормальных и высоких показателей неконъюгированного билирубина ввиду снижения активности уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы A1, локализованной на мембранах гепатоцитов и катализирующей процесс глюкуронирования билирубина. В нашем исследовании данные полиморфизмы были обнаружены у подавляющего числа обследованных на их носительство пациентов с высоконормальными и высокими уровнями билирубина 94,7% (18/19), наибольшая концентрация неконъюгированного билирубина определялась у гомозиготных пациентов (7ТА/7ТА), однако различия статистически незначимы. Это согласуется с данными Horsfall L.J. и соавт., которые полагают, что генотип 7ТА/7ТА ассоциирован с более высокими значениями ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Они также показали, что для пациентов с синдромом Жильбера (и соответственно с повышенными уровнями неконъюгированного билирубина) характерны лучшие показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ [13].

В настоящем исследовании отмечаются статистически значимые прямые корреляционные связи между уровнем неконъюгированного билирубина и такими спирометрическими показателями, как zОФВ₁/ФЖЕЛ и zСОС_{25–75} ($R=0,42$, $p<0,001$, $R=0,37$, $p=0,001$ соответственно). Сходные результаты были получены в нашем более раннем исследовании по изучению взаимосвязи общего билирубина и спирометрических показателей у пациентов с БА. Нами было показано на выборке из 213 пациентов, что по мере возрастания уровня общего билирубина пациентов наблюдалось статистически значимое повышение параметров zОФВ₁/ФЖЕЛ ($p=0,005$) и zСОС_{25–75} ($p=0,032$) [9]. Это послужило основой для проведения текущего исследования, учитывая мнение, что антиоксидантные свойства билирубина реализуются именно за счет неконъюгированной фракции, в т.ч. благодаря ее гидрофобности [11]. Наши результаты во многом согласуются с данными Surjurić I. и соавт., которые показали, что высокие уровни билирубина были связаны с более высоким отношением ОФВ₁/ФЖЕЛ и СОС_{25–75} среди населения Швейцарии [14]. Таким образом, полученные в нашей работе данные могут свидетельствовать о возможной протекторной роли слегка повышенных значений неконъюгированного билирубина на бронхиальную проходимость у подростков с БА.

Патогенетические механизмы, связывающие уровень неконъюгированного билирубина и бронхиальную проходимость при БА, в настоящее время до конца не ясны. Возможно протективный эффект билирубина обусловлен тем, что он опосредованно может приводить к снижению продукции арахидоновой кислоты и лейкотриена В₄, что снижает миграцию и

хемотаксис моноцитов и лейкоцитов, а также выработку супероксида, генерируемого нейтрофилами, в дыхательных путях [4]. С другой стороны, не исключено и повышение продукции билирубина у пациентов на фоне оксидативного стресса и вызванного этим повышения деградации гема. Вместе с тем D.G. Levitt и M.D. Levitt провели расчеты, свидетельствующие о том, что повышение деградации гема не может в большинстве случаев вызвать значимое повышение билирубина в сыворотке крови [15].

В нашем исследовании у пациентов со спирометрическими признаками бронхиальной обструкции на момент исследования (значения zОФВ₁/ФЖЕЛ менее $-1,645z$) были выявлены статистически значимо более низкие показатели как общего, так и свободного билирубина. Это позволяет предполагать, что повышенные уровни неконъюгированного билирубина, в т.ч. обусловленные гомозиготным и гетерозиготным носительством полиморфизмов гена *UGT1A1* с увеличенным количеством повторов ТА, могут обладать определенным протективным действием в отношении развития бронхообструктивного синдрома у подростков с БА. С другой стороны, нельзя исключить развития более выраженного синдрома бронхиальной обструкции у пациентов, имеющих ситуативный или конституционально обусловленный низкий уровень сывороточного билирубина. Мы не исследовали пациентов на носительство полиморфизмов гена *UGT1A1* с уменьшенным количеством повторов ТА, которое теоретически может приводить к более низким уровням билирубина крови и более высокому уровню оксидативного стресса, как это было показано на биологических моделях человекообразных обезьян [16].

К ограничениям нашего исследования можно отнести его одноцентровую и поперечный характер, отсутствие анализа полового развития подростков и менструального цикла у девушек и выборочное, основанное на желании семьи пациента, проведение генотипирования на наличие полиморфизмов гена *UGT1A1* с увеличенным количеством повторов ТА и отсутствие генотипирования на наличие полиморфизмов гена *UGT1A1* с уменьшенным количеством повторов ТА.

Заключение

Статистически значимые корреляционные связи между уровнем неконъюгированного билирубина и такими спирометрическими показателями, как zОФВ₁/ФЖЕЛ и zСОС_{25–75}, а также выявление более низких уровней неконъюгированного билирубина у пациентов со спирометрическими признаками бронхиальной обструкции позволяют предполагать протективное действие неконъюгированного билирубина на развитие бронхиальной обструкции у подростков с БА в рамках обратной коморбидности.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors' contributions: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Conflict of Interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's Note: Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Boriskina O.S.  0009-0008-4372-5905
 Eliseyeva T.I.  0000-0002-1769-3670
 Tush E.V.  0000-0002-5961-9794
 Khramova R.N.  0000-0002-2396-5054
 Ovsyannikov D.Yu.  0000-0002-4961-384X
 Karpenko M.A.  0000-0001-7937-722X
 Sodayeva S.K.  0000-0001-6453-0017
 Kurbanova Z.M.  0009-0007-9372-7469
 Kubysheva N.I.  0000-0002-5582-5814
 Khaletskaya O.V.  0000-0002-8531-3174

Список литературы

1. Овсянников Д.Ю., Елисеева Т.И., Халед М. и др. Коморбидность бронхиальной астмы у детей: причинная, осложненная, неуточненная, обратная. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (2): 127–136. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-127-136.
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.
3. Michaeloudes C, Abubakar-Waziri H, Lakhdar R, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma. Molecular Aspects of Medicine. 2022; 85: 101026. DOI: 10.1016/j.mam.2021.101026.
4. Turi KN, McKennan C, Gebretsadik T, et al. Unconjugated bilirubin is associated with protection from early-life wheeze and childhood asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2021 Jul; 148 (1): 128–138. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.12.639.
5. Boon AC, Lam AK, Gopalan V, et al. Endogenously elevated bilirubin modulates kidney function and protects from circulating oxidative stress in a rat model of adenine-induced kidney failure. Sci. Rep. 2015; 5: 15482. PMCID: PMC4620450. PMID: 26498893.
6. Vitek L, Hinds TD, Stec DE, Tiribelli C. The physiology of bilirubin: Health and disease equilibrium. Trends in Molecular Medicine. 2023 Apr; 29 (4): 315–328. DOI: 10.1016/j.molmed.2023.01.007.
7. DiNicolantonio JJ, McCarty MF, O'Keefe JH. Antioxidant bilirubin works in multiple ways to reduce risk for obesity and its health complications. Open Heart. 2018 Oct 16; 5 (2): e000914. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000914.
8. Hinds TD Jr, Stec DE. Bilirubin safeguards cardiorenal and metabolic diseases: a protective role in health. Curr. Hypertens. Rep. 2019; 21: 87. DOI: 10.1007/s11906-019-0994-z.
9. Boriskina OS, Eliseyeva TI, Tush EV, et al. Bronchial asthma and bilirubin. Opera Med. Physiol. 2024; 11 (1): 115–122. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-5-13-17>.
10. Lapenna D, Ciofani G, Pierdomenico SD, et al. Association of serum bilirubin with oxidant damage of human atherosclerotic plaques and the severity of atherosclerosis. Clinical and Experimental Medicine. 2017; 18 (1): 119–124. DOI: 10.1007/s10238-017-0470-5.
11. Chen J, Wang J, Zhang X, Zhu H. Inverse relationship between serum bilirubin levels and diabetic foot in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Med. Sci. Monit. 2017; 23: 5916–5923. DOI: 10.12659/msm.907248.
12. Спирометрия. Методические рекомендации. М.: Российское респираторное общество, Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики, Российское научное медицинское общество терапевтов, 2023. https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1.
13. Horsfall LJ, Hardy R, Wong A, et al. Genetic variation underlying common hereditary hyperbilirubinaemia (Gilbert's syndrome) and respiratory health in the 1946 British birth cohort. J. Hepatol. 2014; 61: 1344–1351. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.028>.
14. Curjuric I, Imboden M, Adam M, et al. Serum bilirubin is associated with lung function in a Swiss general population sample. European Respiratory Journal. 2014; 43 (5): 1278–1288. DOI: 10.1183/09031936.00055813.
15. Levitt DG, Levitt MD. Quantitative assessment of the multiple processes responsible for bilirubin homeostasis in health and disease. Clin. Exp. Gastroenterol. 2014 Sep 2; 7: 307–328. DOI: 10.2147/CEG.S64283. PMID: 25214800. PMCID: PMC4159128.
16. Ronke C, Dannemann M, Halbwax M, et al. Lineage-Specific Changes in Biomarkers in Great Apes and Humans. PLoS One. 2015 Aug 6; 10 (8): e0134548. DOI: 10.1371/journal.pone.0134548. PMID: 26247603. PMCID: PMC4527672.