



Д-р мед. наук, профессор
Ю.В. Просветов

Ю.В. Просветов, д-р мед. наук, профессор,
зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии,

С.С. Барин,
С.С. Боев, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии
ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного
образования МЗ Украины»

Бронхиальная астма и ожирение. Новые возможности контроля бронхиальной астмы

В настоящее время бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире [1] и представляет собой серьезную и все более нарастающую угрозу общественному здоровью. БА страдают более 334 млн человек во всем мире. Только в Европе БА страдают 30 млн человек [2], причем в экономически развитых государствах число больных с этим диагнозом неуклонно возрастает [3]. Вместе с тем исследования показывают, что в тех регионах мира, где происходит увеличение заболеваемости БА среди населения, наблюдается и прогрессирующий рост числа лиц с избыточной массой тела и ожирением. Избыточная масса тела отмечается у 1 млрд взрослого населения планеты, а у 475 млн – ожирение [4].

На сегодняшний день накоплен достаточно большой объем научных данных, подтверждающих наличие определенной взаимосвязи между БА и ожирением [4, 5], но прямые механизмы взаимодействия до конца не изучены [6]. В обновленной редакции Глобальной инициативы по астме (GINA, 2015) [7] среди наиболее часто встречающихся фенотипов БА выделяют БА в сочетании с ожирением.

Влияние ожирения на контроль БА

Контроль симптомов БА даже при доступности необходимых лекарственных средств не достигается более чем у 1/2 пациентов. По результатам исследования REALISE (The Recognise Asthma and Link to Symptoms and Experience), только 20% пациентов достигают полного контроля заболевания [8]. А у лиц с ожирением течение и возможности контроля БА гораздо хуже.

По результатам поперечного исследования (1 113 больных), с поправками на демографические характеристики, курение, прием пероральных кортикостероидов (КС), данные о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ингаляции КС, у больных с ожирением отмечалось более низкое качество жизни (относительный риск (ОР) 2,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,6–4,9), худший контроль БА (ОР 2,7; 95% ДИ 1,7–4,3), более частая госпитализация (ОР 4,6; 95% ДИ 1,4–14,4), чем у лиц с нормальным индексом массы тела (ИМТ) [9].

В работе D.A. Veutheg было доказано, что избыточная масса тела ассоциируется с увеличением количества симптомов БА [10], а по данным исследования Anne E. Dixon [11], тяжелая БА более распространена среди больных с избыточной массой тела, чем у пациентов с нормальной массой тела. ИМТ взаимосвязан с тяжестью течения БА, а снижение массы тела у больных БА приводит к улучшению легочной функции, повышению показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), снижению частоты обострений, потребности в приеме КС *per os* и улучшению качества жизни [12–14]. В перекрестном исследовании L. Barclay и соавт. [15] было продемонстрировано, что риск госпитализации у пациентов с БА и ожирением в 5 раз выше, чем у больных с нормальной массой тела. По данным S.W. Vaffi и соавт. [16], ожирение у больных БА ассоциировалось с большим количеством симптомов, большей частотой госпитализаций и медицинских затрат, а также более тяжелой степенью БА.

Результаты ряда исследований показывают, что ответ на медикаментозную терапию у лиц с БА и ожирением недостаточен [17–20]. Так, ожирение связано с уменьшением эффекта от бронходилататоров [21]; как взрослые, так и дети с избыточной массой тела менее чувствительны к КС, основой контроля БА [22, 23]. У больных БА с ожирением формируется трудноконтролируемый фенотип с проявлениями дозозависимости или резистентности к ингаляционным КС (ИКС) [24]. Показано, что пациенты с ожирением реже достигают хорошего контроля БА после 12 нед лечения флутиказоном или сочетанием флутиказона с салметеролом [17].

Таким образом, пациенты с ожирением и симптомами БА менее чувствительны к лекарственным препаратам, чем пациенты с нормальной массой тела [25]. Вопросы контроля БА у лиц с ожирением до сих пор не решены, и идет поиск оптимальной фармакологической терапии данной категории пациентов.

Патогенетическое обоснование медикаментозного лечения БА у лиц с ожирением

Не вызывает сомнения тот факт, что основным патогенетическим механизмом как БА, так и ожирения является чрезвычайно сложный каскад воспалительных процессов. Условиями поддержания такого воспаления и его 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.

В дальнейшем устойчивый воспалительный процесс ведет к ремоделированию бронхов и нарушению нейrogenной регуляции дыхания.

В этом каскаде задействованы как гуморальные, так и клеточные иммунные механизмы, а также ряд хемокинов. Одной из групп эндогенных медиаторов воспаления являются цистеиниловые лейкотриены (цис-ЛТ) – вещества липидной природы, синтезирующиеся тучными клетками и альвеолярными макрофагами из арахидоновой кислоты при участии 5-липоксигеназы и пептидаз. Провоспалительные эффекты цис-ЛТ опосредуются путем их связывания с рецепторами 1-го субтипа на клетках воспаления (эозинофилах, моноцитах, макрофагах, В-лимфоцитах), плюрипотентных гемопоэтических стволовых клетках CD34+, перибронхиальных гладкомышечных клетках. ЛТ влияют на созревание дендритных клеток, участвующих в аллергической сенсибилизации, способствуют гипертрофии и ремоделированию гладкой мускулатуры бронхов, оказывают аутокринное и паракринное воздействие на цис-ЛТ-рецепторы 1-го субтипа клеток воспаления в легких, расширяя их популяцию.

Цис-ЛТ играют значительную роль в возникновении аллергических заболеваний дыхательной системы посредством стимуляции бронхоконстрикции, продукции слизи, отека слизистой оболочки, инфильтрации эпителия дыхательных путей эозинофилами и активации созревания дендритных клеток в процессе аллергического ответа. Кроме того, цис-ЛТ способствуют снижению

мукоцилиарного клиренса и развитию субэпителиального фиброза легких. Бронхоконстрикция под влиянием ЛТ примерно в 1 000 раз сильнее, чем на фоне гистамина, что подчеркивает важность этих медиаторов в патофизиологическом механизме БА.

У пациентов с ожирением, страдающих БА, повышается синтез цис-ЛТ [26]. Отмечается положительная корреляция повышенного уровня цитокинов в крови и цис-ЛТ E4 в моче с ИМТ при БА [27].

ЛТ являются одними из самых мощных медиаторов воспаления при БА и усиленно продуцируются у тучных пациентов с БА, что подтверждается данными исследования U.C. Yadav, S.K. Srivastava [28]. Цис-ЛТ играют важную роль при всех вариантах (фенотипах) БА. Максимальное увеличение их продукции наблюдается при тяжелой БА, при обострении заболевания, индуцированном вирусной инфекцией, аллергической провокацией, табачным дымом, аспирином, физической нагрузкой, а также у пациентов с повышенным ИМТ [29].

Можно констатировать, что избыточная масса тела способна повышать уровень активности воспаления дыхательных путей при БА с формированием в организме устойчивого воспалительного процесса, а ЛТ являются одними из самых мощных медиаторов воспаления при БА и усиленно продуцируются у лиц с ожирением и БА.

Место и роль антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛР) в контроле БА

Как отмечается в GINA 2015, у пациентов с ожирением контролировать БА сложнее. Эти особенности клинического течения определяют необходимость учета дополнительных факторов риска. У всех пациентов следует регистрировать ИМТ. Из-за наличия других потенциальных факторов, обуславливающих возникновение одышки и свистящих хрипов у пациентов с ожирением, крайне важно подтвердить диагноз БА путем объективного измерения переменного ограничения воздушного потока. Следует помнить, что при ожирении имеет место как избыточная, так и недостаточная диагностика [19, 30].

Пациентам с БА на фоне ожирения рекомендуется такая же ступенчатая терапия, как и пациентам без ожирения. Как и у других пациентов с БА, основой терапии у пациентов с ожирением считаются ИКС (уровень доказательности В), несмотря на то что ответ у таких больных может быть снижен. Начиная с третьей степени терапии пациенты могут получать фиксированные комбинации низких доз ИКС с β_2 -агонистами длительного действия (БАДД) как в режиме постоянной терапии, так и по требованию, на четвертой-пятой степени – дополнительно М-холинолитик длительного действия, тiotропия бромид, через дозировочное устройство.

У части пациентов с БА на фоне ожирения назначение АЛР в монотерапии может иметь преимущества в связи с их общим иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, а также влиянием на эозинофильный и нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей [31]. В одном из масштабных ретроспективных исследований показан хороший ответ таких больных на АЛР (монтелукаст) [32]. Причем этот эффект сохраняется и при наблюдающемся при сочетании БА и ожирения нейтрофильном воспалении дыхательных путей.

Как показали результаты исследования, нейтрофилы чрезвычайно чувствительны к подавляющим эффектам антагонистов цис-ЛТ₁, хотя и умеренно отвечают на стимуляцию цис-ЛТ. Несмотря на то что нейтрофилы не продуцируют ЛТ, они экспрессируют рецепторы цис-ЛТ₁, но в меньшем количестве, чем другие типы клеток (эозинофилы, моноциты, тучные клетки). Этим можно объяснить способность ЛТ повышать чувствительность нейтрофилов к хемоаттрактантам и количество нейтрофилов в дыхательных путях [33]. Кроме прямой активации АЛР оказывают вторичный цис-ЛТ₁-независимый противовоспалительный эффект, обусловленный главным образом действием на клетки врожденной иммунной системы (нейтрофилы и моноциты/макрофаги) [34, 35].

В настоящее время имеется значительное количество доказательств, подтверждающих концепцию, что некоторые фенотипы БА при ожирении более чувствительны к АЛР [36, 37].

К АЛР относятся:

- ингибиторы 5-липоксигеназы: zileuton, Z-D2138, AVT-761;
- ингибиторы белка, активирующего 5-липоксигеназу: МК-886, МК-0591 и др.;
- цистеиниловые лейкотриеновые антагонисты: монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст;
- антагонисты рецепторов ЛТВ₄: U-75, 302 и др.

Повсеместно чаще используется монтелукаст. Клиническая эффективность монтелукаста доказана более чем в 50 контролируемых исследованиях, включающих в общей сложности более 25 тыс. пациентов. Результаты этих исследований доказали высокую клиническую эффективность, безопасность и хорошую переносимость монтелукаста как у взрослых, так и у детей [38–41].

Практическое значение АЛР имеют при БА и ожирении. Так, по результатам ретроспективного анализа лечения взрослых лиц с ожирением (4 рандомизированных исследования, включающих 3 037 взрослых с умеренной и тяжелой БА), было отмечено, что эффективность ИКС была обратно пропорциональна ИМТ. В группах, получавших дополнительно монтелукаст, эта корреляция не наблюдалась. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с ожирением и БА был лучше ответ на монтелукаст [26]. В другом масштабном ретроспективном исследовании также был показан хороший ответ таких больных на монтелукаст [42]. В недавнем двойном слепом рандомизированном исследовании Sherry Farzan и соавт. доказали, что монтелукаст является эффективным препаратом контроля БА у лиц с ожирением [43].

Как известно, у лиц старшего возраста на фоне метаболических нарушений при ожирении рано начинаются клинические проявления атеросклероза, в том числе коронарных артерий, с развитием миокардиальной гипоксии. Позитивное влияние АЛР-препаратов на их течение показано в эксперименте [44, 45]. Дополнительный положительный эффект достигается за счет влияния на часто наблюдаемое у тучных пациентов апноэ сна [46, 47].

В Украине зарегистрирован препарат монтелукаста (Милукант®) фармацевтической компании «Адамед», который биоэквивалентен оригинальному препарату. Он применяется внутрь 1 раз в сутки, длительно, лечебная и поддерживающая дозы не отличаются. Выпускается в дозах 4 мг (детям в возрасте 2–5 лет),

5 мг (детям в возрасте 6–15 лет), 10 мг (15 лет и старше), по 28 таблеток в упаковке. Имеет высокий профиль безопасности, хорошо переносится, в том числе при длительном применении.

Опыт использования монтелукаста (Милукант®) у пациентов с БА и ожирением

Цель исследования: изучение эффективности монтелукаста в комплексной плановой терапии больных с БА и ожирением.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 40 больных с неконтролируемой БА средней степени тяжести и ожирением (средние значения ИМТ у больных $35,2 \pm 2,27$ кг/м²). Длительность потребности в препаратах скорой помощи – в среднем $20,4 \pm 5,8$ года. Пациенты, включенные в исследование, отвечали следующим критериям: наличие информированного согласия больного; диагноз БА, подтвержденный клинически и с помощью бронхолитического теста (наличие обратимой бронхиальной обструкции); ОФВ₁ составляет 26,4–64% от должных величин; отсутствие хронического обструктивного заболевания легких; отсутствие полного контроля БА. Из них 4 (10%) пациента страдали артериальной гипертензией (АГ), у 10 (25%) – был выявлен сахарный диабет II типа.

В стационаре после ликвидации обострения пациенты, участвующие в исследовании, были разделены на 2 группы методом случайной выборки. Первая, контрольная группа (20 больных) получала только флутиказона пропионат (Флутиксон® 125 мкг в капсулах для ингаляций производства Адамед, Польша) по 125 мкг 2 раза в сутки и формотерол (Зафирон® 12 мкг в капсулах для ингаляций производства Адамед, Польша) по 12 мкг дважды в сутки. Вторая, основная группа (20 больных) получала дополнительно Милукант® по 10 мг в сутки. Мы исходили из положения, что раздельная комбинация ИКС и БАДД является наиболее оптимальным вариантом лечения больных БА, сочетающейся с ожирением, что позволяет достичь не только контроля заболевания, но и избежать путем коррекции комбинации возможных побочных эффектов терапии с учетом сопутствующей патологии. Статистически незначимыми были различия в группах на момент включения больных в исследование по таким показателям, как среднее значение ОФВ₁, среднее значение пиковой скорости выдоха (ПСВ) утром, среднее число симптомов и потребность в препаратах скорой помощи в сутки.

На первоначальном этапе включения в исследование оценивался уровень контроля заболевания при помощи опросника по контролю АСТ (Asthma Control Test) [48]. Тест-контроль осуществляли через 1–2–4 нед. В начале исследования 1-я группа включала 8 (40%) пациентов частичного контроля и 12 (60%) – неконтролируемой БА, а 2-я группа – 9 (45%) и 11 (55%) пациентов соответственно.

Результаты исследования и их обсуждение

Через 2 нед лечения в 1-й группе пациентов с хорошим контролем стало 9 (45%), частичным контролем – 7 (35%), неконтролируемой БА – 4 (20%) пациента, а во 2-й группе – 11 (55%), 6 (30%) и 3 (15%) соответственно. В обеих группах пациентов сохранялся довольно высокий процент больных с частичной и неконтролируемой БА. При этом во 2-й группе отмечен

МІЛУКАНТ

найдоступніший монтелукаст¹



Форма випуску.
Вік пацієнтів

Мілукант 4 мг, №28
від 2 до 5 років²

Мілукант 5 мг, №28
від 6 до 14 років²

Мілукант 10 мг, №28
від 15 років²



Спосіб застосування
та дози



1 таблетка на добу²



Полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту²



Лікування бронхіальної астми, замість низьких доз інгалаційних кортикостероїдів²



Додаткове лікування бронхіальної астми, що недостатньо контролюється інгалаційними кортикостероїдами або β_2 -агоністами короткої дії, що застосовують при необхідності²



Профілактика бронхіальної астми фізичного навантаження²

1. <http://pharmbase.com.ua/12.02.2016>

2. Інструкція для медичного застосування препарату.

3. З 01.09.2015 ЦІП-ціна постачальника на препарати Мілукант 4 мг №28, Мілукант 5 мг №28 та Мілукант 10 мг знижена до 65%. Роздрібна ціна на вказані препарати може залежати від націнки конкретної аптечної установи.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Мілукант

Реєстраційні посвідчення: № UA/10397/01/01, № UA/10397/01/02, № UA/10397/02/01 від 30.05.2015.

Склад: монтелукаст натрію (montelukast sodium); 1 таблетка містить монтелукасту натрію 4,16 мг у перерахуванні на монтелукаст 4 мг; 1 таблетка містить монтелукасту натрію 5,20 мг у перерахуванні на монтелукаст 5 мг; 1 таблетка містить монтелукасту натрію 10,4 мг у перерахуванні на монтелукаст 10 мг. Допоміжні речовини: у дозі 4/5 мг: целюлоза мікрокристалічна, маніт (E 421), кросповідон, заліза оксид червоний (E 172), гідроксипропілцелюлоза, динатрію едетат, ароматизатор вишневий, аспартам (E 951), тальк, магнію стеарат; у дозі 10 мг: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, динатрію едетат, магнію стеарат; оболонка: Opadry® Yellow 20A82938 (гіпромелоза 6 ср, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172)).

Показання: пацієнтам від 2 років. Як додаткове лікування бронхіальної астми у пацієнтів з персистоючою астмою від легкого до середнього ступеня тяжкості, що недостатньо контролюється інгалаційними кортикостероїдами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою агоністів β -адренорецепторів короткої дії, які застосовують у разі необхідності. Як альтернативний метод лікування замість низьких доз інгалаційних кортикостероїдів для пацієнтів з персистоючою астмою легкого ступеня, в яких не відзначали протягом останнього часу серйозних нападів бронхіальної астми, що потребують застосування пероральних кортикостероїдів, а також які не можуть застосовувати інгалаційні кортикостероїди. Профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичними навантаженнями. Полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту.

Побічні реакції: загалом Мілукант добре переноситься. При клінічних дослідженнях тривале лікування в різних вікових групах демонструє незмінність профілю безпеки. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, еозинофільна інфільтрація печінки. З боку нервової системи: запаморочення і млявість, сонливість, парестезія/гіпестезія напади, головний біль. З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття (див. повну інструкцію).

Протипоказання: гіперчутливість до активної речовини чи будь-якої допоміжної речовини.

Спосіб застосування та дози: пацієнтам з астмою та алергічним ринітом (сезонним та цілорічним) необхідно приймати 1 таблетку 1 раз на добу. Для полегшення симптомів алергічного риніту час прийому слід підбирати індивідуально. Для лікування астми доза становить 1 таблетку на добу, ввечері. Мілукант слід приймати за 1 годину до їди або через 2 години після їди.

Загальні рекомендації щодо застосування препарату: терапевтичний ефект Мілуканту стосовно контролю за астматичними параметрами спостерігається протягом 1 доби. Пацієнтам необхідно порадити продовжувати приймати Мілукант, навіть якщо астма під контролем, так само, як і протягом періодів загострення астми. Корегувати дози для пацієнтів з нирковою недостатністю, печінковою недостатністю легкого або помірного ступеня не потрібно. Немає даних стосовно корекції дози для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю. Дозування для пацієнтів чоловічої та жіночої статі є ідентичним.

Для отримання повної інформації обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Мілукант в Україні. Наказ МОЗ України №128 від 30.03.2015.

Матеріал призначений для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я. Підлягає розповсюдженню на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

достовірний ($p < 0,05$) приріст $ОФВ_1$ на 17% і недостовірний ($p > 0,05$) приріст ПСВ на 19%. А в 1-й групі больних приріст $ОФВ_1$ і ПСВ був менше значимим і недостовірним.

Більше оптимістичні дані були отримані при оцінці стану больних через 4 нед. призначеного лікування. Так в групі пацієнтів, приймавших Милукант®, хороши контроль БА відзначався у 14 (70%), частинний контроль — 4 (20%), неконтрольована БА — 2 (10%) пацієнтів. Відзначено достовірний приріст показників по порівнянню з початковими величинами: $ОФВ_1$ — з $55,8 \pm 5,6\%$ до $71,4 \pm 4,3\%$ ($p < 0,05$), ПСВ — з $52,1 \pm 3,8\%$ до $65,4 \pm 4,1\%$ ($p < 0,05$). В контрольній групі хороши контроль БА відзначався у 11 (55%), частинний контроль — 6 (30%), неконтрольована БА — 3 (15%) пацієнтів. Також спостерігався дальніший достовірний приріст $ОФВ_1$ (з $54,9 \pm 4,6\%$ до $73,4 \pm 3,3\%$, $p < 0,05$) і недостовірний приріст ПСВ (з $52,3 \pm 5,1\%$ до $64,4 \pm 9,1\%$, $p > 0,05$).

Середня потреба в препаратах швидкої допомоги через 4 нед. достовірно знизилася в 2-й групі з $3,8 \pm 1,0$ до $1,2 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). В групі контролю також відзначено зменшення значення, але менше значиме і недостовірне — з $4,0 \pm 1,0$ до $2,0 \pm 0,3$ ($p > 0,1$).

Висновки

Таким чином, ми зіткнулися з труднощами в лікуванні больних з БА і ожирінням — як в покращенні клінічного стану больних, так і основних показників функції зовнішнього дихання (ФВД). Включення монтелукаста дозволило в певній мірі вирішити проблеми контролю БА, покращити показники ФВД, які в достатній мірі змогли реалізуватися тільки після 4-тижневого додаткового прийому монтелукаста. Побічних явищ при призначенні монтелукаста зафіксовано не було. Неконтрольоване перебіг БА у ряду пацієнтів з ожирінням було обумовлено, на наш погляд, раніше всього супутньої патологією (АГ і цукровим діабетом), хоча вибрана тактика лікування больних БА з ожирінням не ускладнює перебіг цієї патології.

Дослідження в «умовних реальних клінічних практиках» показало, що використання монтелукаста (Милукант®) як додаткового засобу в комбінації флутиказона пропіонату (Флутиксон®) в капсулах для інгаляцій і формотерола (Зафірон®) в капсулах для інгаляцій веде до покращення контролю БА, загального стану больних, зменшенню потреби в препаратах швидкої допомоги і покращенню основних показників ФВД ($ОФВ_1$ і ПСВ) у осіб, страждаючих ожирінням.

Список літератури

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013 / T. Vos, R.M. Barber, B. Bell [et al.] // *Lancet*. — 2015. — № 386. — P. 743–800.
2. Lung Health in Europe—Facts and figures. Abbreviated version of the European Lung White Book. <http://www.erswhitebook.org>. Accessed 2016.
3. Surveillance for asthma — United States, 1988–1999 / D.M. Mannino, D.M. Homa, L.J. Akinbami [et al.] // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* — 2002. — № 51. — P. 1–13.
4. Бронхіальна астма і ожиріння: пошук терапевтичних моделей / Д.С. Фомина, Л.А. Горячина, Ю.Г. Алексеева // *Пульмонологія*. — 2014. — № 6. — С. 94–100.
5. Beyther D.A. Overweight, obesity and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies / D.A. Beyther, E.R. Sutherland // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* — 2007. — № 175. — P. 661–667.

6. Muc M. Association between obesity and asthma — epidemiology, pathophysiology and clinical profile / M. Muc, A. Mota-Pinto, C. Padez // *Nutr Res Rev.* — 2016 — Aug. 12. — P. 1–8.
7. Global Initiative for Asthma (GINA), 2015) Prevention GSFAMA. Global Initiative for Asthma (GINA). 2015. Available from: www.gin-asthma.org
8. Asthma control and management in 8,000 European patients: the Recognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey / D. Price, M. Fletcher, T. van der Molen [et al.] // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* — 2014. — № 24. — www.nature.com/npjpcrm All rights reserved 2055-1010/14.
9. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults / D.M. Mosen, M. Schatz, D.J. Magid // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 122. — Iss. 3. — P. 507–511.
10. Beuther D.A. Obesity and asthma / D.A. Beuther, S.T. Weiss, E.R. Sutherland // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 174. — № 2. — P. 112–119.
11. Dixon A.E. Mechanisms of Asthma in Obesity. Pleiotropic Aspects of Obesity Produce Distinct Asthma Phenotypes / A.E. Dixon, M.E. Poynter // *Am. J. Respir. Cell and Molec. Biology.* — 2016. — Vol. 54. — № 5. — P. 601–608.
12. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women / R. Varraso, V. Siroux, J. Maccario [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 171. — P. 334–339.
13. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women / S.D. Aaron, D. Fergusson, R. Dent [et al.] // *Chest.* — 2004. — Vol. 125. — P. 2046–2052.
14. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study / B. Stenius-Aarniala, T. Poussa, J. Kvarnstrom [et al.] // *BMJ.* — 2000. — Vol. 320. — P. 827–832.
15. Barclay L. Obese Patients With Asthma May Have Greater Risk for Hospitalization / L. Barclay // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 114. — P. 635–648.
16. Baffi C.W. Asthma and Obesity: Mechanisms and Clinical Implications. *Asthma Res Pract.* / C.W. Baffi, D.E. Winnica, F. Holguin // doi:10.1186/s40733-015-0001-7.
17. Boulet L.P. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma / L.P. Boulet, E. Franssen // *Res. Med.* — 2007. — № 101 (11). — P. 2240–2247.
18. Are overweight asthmatics more difficult to control? / P. Saint-Pierre, A. Bourdin, P. Chanet [et al.] // *Allergy.* — 2006. — № 61. — P. 79–84.
19. Body mass and glucocorticoid response in asthma / E.R. Sutherland, E. Goleva, M. Strand [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — № 178 (7). — P. 682–687.
20. Boulet L.P. Asthma and obesity / L.P. Boulet // *Clin. Exp. Allergy.* — 2013. — № 43 (1). — P. 8–21.
21. Obesity and bronchodilator response in black and Hispanic children and adolescents with asthma / M.E. McGarry, E. Castellanos, N. Thakur [et al.] // *Chest.* — 2015. — 147 (6). — P. 1591–1598.
22. Anderson W.J. Does body mass index influence responsiveness to inhaled corticosteroids in persistent asthma? / W.J. Anderson, B.J. Lipworth // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2012. — № 108 (4). — P. 237–242.
23. Childhood Asthma Management Program Research Group. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children / E. Forno, R. Lescher, R. Strunk [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2011. — № 127 (3). — P. 741–749.
24. Childhood adiposity predicts adult onset current asthma in females: a 25 yr prospective study / J.A. Burgess, E.H. Walters, G.B. Byrnes [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2007. — № 29. — P. 668–675.
25. Juel C.T. Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy / C.T. Juel, C.S. Ulrik // *Respirat. Care* — 2013. — № 58 (5). — P. 867–873.
26. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents / M. Peters-Golden, A. Swern, S.S. Bird [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 27. — № 3. — P. 495–503.
27. Investigation of the association between dietary intake, disease severity and airway inflammation in asthma / B. Berthon, L. Macdonald-Wicks, P. Gibson [et al.] // *Respirology.* — 2013. — (3):18. — P. 447–454. — doi: 10.1111/resp.12015.
28. Yadav U.C. Cysteinyl leukotrienes (CysLTs): role in obesity-induced asthma / U.C. Yadav, S.K. Srivastava // *Curr. Mol. Med.* — 2015. — 15 (7). — P. 598–605.
29. Выхристенко Л.П. Терапія антагоністами лейкотриєнових рецепторів з урахуванням фенотипічних особливостей бронхіальної астми / Л.П. Выхристенко // *Мед. новості*. — 2015. — № 10. — С. 7–13.
30. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese / Van A. Huisstede, M.C. Cabezas, van de G.J. Geijn [et al.] // *Respir. Med.* — 2013. — Vol. 107. — № 9. — P. 1356–1364.

31–48: список літератури знаходиться в редакції

Ⓢ