

Т. А. Перцева, Н. П. Нудьга АСТМА И ОЖИРЕНИЕ: КАКОВА ВЗАИМОСВЯЗЬ?

Днепропетровская государственная медицинская академия
Украинский государственный НИИ медико-социальных проблем инвалидности

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний дыхательной системы. Эпидемиологические исследования, проводимые в течение многих лет, продемонстрировали, что распространенность БА в различных странах составляет от 3 до 12 % трудоспособного населения [50]. Ежегодный рост заболеваемости и смертности сохраняется, несмотря на существенные успехи в понимании механизмов возникновения заболевания и постоянное увеличение количества противоастматических препаратов [49, 7, 5, 3].

В реальной клинической практике далеко не все пациенты (в России только 4 %) достигают полного контроля БА [1, 3]. При этом показатели инвалидности вследствие бронхиальной астмы остаются достаточно высокими и составляют практически треть инвалидности от всех заболеваний органов дыхания. Все это обуславливает потребность совершенствования диагностики, разработки и внедрения комплексных программ профилактики, лечения и реабилитации больных [9, 2, 51].

Влияние факторов риска может как вызывать БА, так и провоцировать ее обострение, снижать эффективность терапии. Поэтому так важно идентифицировать и прекратить влияние факторов риска развития БА на любом этапе ведения больного [8].

Ожирение — это серьезная медико-социальная и экономическая проблема современного общества. Актуальность проблемы ожирения определяется в первую очередь его высокой распространенностью — ожирением страдает 7 % населения Земного Шара. По данным Flegal K. M. [72], в США 65 % — почти 122,5 млн — взрослых американцев имеют повышенную массу тела и ожирение.

В большинстве стран Западной Европы от 9 до 20 % взрослого населения имеют ожирение (индекс массы тела (ИМТ) > 30) и более четверти — повышенную массу тела (ИМТ > 25), в США — 25 % и 50 % соответственно. По прогнозам ВОЗ, при сохранении существующих темпов роста заболеваемости, до 2025 года в мире будет насчитываться более 300 млн страдающих ожирением [90].

Пилотные исследования, проведенные в Украине в 2003 году, показали, что распространенность ожирения среди лиц старше 45 лет может составлять 52 %, а избыточной массы тела — 33 %. Нормальная масса тела наблюдается лишь у 13 % взрослого населения Украины [4]. В связи с этим все больше внимания привлекают особенности течения отдельных заболеваний у лиц с повышенной массой тела и ожирением.

По данным исследования Ford E. S. и соавторов [87], в США среди больных БА 27 % имеют ожирение. В проспективных эпидемиологических исследованиях последних лет продемонстрировано, что ожирение ассоциируется с астмой как у детей, так и у взрослых [75, 25, 84, 77, 79, 89], а повышение массы тела является фактором риска в развитии БА [32, 22, 30, 47, 82, 69]. Согласно данным исследования Beuther D. A. и соавторов [21], заболеваемость БА и ИМТ обнаруживает прямую зависимость: при увеличении ИМТ повышается частота развития астмы. В GINA и стандартах National Heart, Lung, and Blood Institute повышенный ИМТ указан как фактор риска развития БА [50].

По данным Sama S. R. [10], вновь возникшие случаи астмы в общей взрослой популяции составляют 0,5 % в год, и соотно-

шение лиц с нормальным ИМТ к лицам с повышенным ИМТ равно 1:2. А в исследовании Castro-Rodriguez J. A. и соавторов [56] было продемонстрировано, что у девочек, которые имели повышенную массу тела в возрасте от 6 до 11 лет, риск развития бронхиальной астмы в 7 раз выше, чем у девочек с нормальной массой тела.

Данные о механизмах влияния ожирения на риск развития БА и ее течение противоречивы и не до конца понятны.

Ожирение, даже при отсутствии БА, приводит к физиологическим изменениям легочной функции, включая снижение легочных объемов, ригидность грудной клетки, повышение кислородной стоимости дыхания с формированием диспноэ [23, 81, 67].

В настоящее время существует несколько гипотез влияния повышенного веса на развитие и течение бронхиальной астмы: изменение механики дыхания, изменения в иммунном статусе, гормональные влияния, развитие ГЭРБ и генетические факторы.

Так, механические свойства респираторной системы ассоциируются с ожирением. Показано, что ожирение способствует снижению ОФВ₁ и ФЖЕЛ, функции дыхательных мышц, а также уменьшению диаметра дистальных отделов дыхательных путей [22, 23]. Кроме того, сила дыхательных мышц может уменьшаться под воздействием ожирения и проявляться снижением максимального давления на вдохе у лиц с повышенной массой тела в сравнении с лицами с нормальной массой тела. Слабость дыхательной мускулатуры при ожирении приводит к снижению податливости грудной клетки и/или уменьшению физиологических объемов легких [58, 67].

В ряде исследований продемонстрировано, что снижение массы тела обуславливает увеличение общего объема легких, средней утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ), повышение ОФВ₁ на 73 мл и ФЖЕЛ на 92 мл на каждые 10 % сниженной массы тела. В состоянии бронхиальной проходимость наибольшая позитивная динамика наблюдалась на уровне мелких бронхов. Транспульмональное давление и эластические свойства легких также претерпевали изменения при снижении массы тела [52, 54, 42, 4].

По данным Nakala K [52] и Boulet LP [36], изменение механики дыхания у лиц с ожирением приводит к повышению реактивности бронхов. Взаимосвязь между гиперреактивностью бронхов (ГРБ) и ожирением была продемонстрирована также в исследованиях Litonjua A. [14], Romieu I. [29], Chinn S. [33] и соавторов, однако нужно заметить, что ГРБ отображает степень воспалительных процессов в бронхах, но не астму как таковую. Так, Stenius-Aarniala B. [54], Aaron S. D. [42] и соавторы доказали, что снижение массы тела у больных БА ведет к улучшению легочной функции и уменьшению симптомов независимо от гиперреактивности бронхов.

Повышение ИМТ взаимосвязано с некоторыми маркерами астмы, но не связано с атопией, по данным большинства исследований. Вследствие этого влияние повышения ИМТ на развитие астмы может быть опосредовано отличными от эозинофильного воспаления механизмами [13, 77]. И наоборот, по данным Shore S. A. [79], снижение выработки адипонектина (противовоспалительного цитокина) является другим путем взаимосвязи между астмой и ожирением.

В ряде исследований продемонстрировано снижение уровня маркеров воспаления и оксидантного стресса вследствие снижения дневного каллоража и массы тела [11, 41]. По

данным Komakula S. и соавторов [28], у больных БА ИМТ коррелирует с уровнем биомаркеров воспаления в дыхательных путях, в частности, с уровнем выделяемого $\log\text{-NO}$, хотя у здоровых лиц такой взаимосвязи не найдено. Примечательно, что у астматиков с повышенной массой тела отмечается в большей степени нейтрофильное воспаление и синтез лейкотриенов, рефрактерный к воздействию кортикостероидов [74].

Одним из патогенетических механизмов, который отягощает течение БА, является продукция жировой тканью лептина, противовоспалительных цитокинов (интерлейкина 1β , интерлейкина-6, фактора некроза опухолей α , хемоаттрактантного протеина моноцитов 1, острофазовых протеинов), которые способствуют развитию воспаления в дыхательных путях и вызванных им симптомов [19, 84, 86, 43, 31, 47, 68, 20, 37].

Лептин влияет на воспаление путем усиления синтеза и высвобождения лейкотриенов из альвеолярных макрофагов и лимфоцитов [61, 65]. Такую гипотезу подтверждают результаты исследований, где было продемонстрировано, что лептин *in vitro* и *in vivo* регулирует систему интерлейкинов [35]. Примечательно, что в детстве уровень лептина выше у мальчиков, чем у девочек, что может объяснять превалирование астмы у мальчиков [62], а уровень лептина среди взрослых выше у женщин, чем у мужчин, как и уровень заболеваемости БА [55, 53]. Специфическая роль лептина в развитии астмы, между тем еще не освещена в полной мере.

Известно, что ожирение сопровождается развитием ГЭРБ, потенциального триггера для астмы, который повышает количество ночных приступов удушья и респираторных симптомов. Исследование Respiratory Health in Northern Europe (RHINE) [70] продемонстрировало взаимосвязь между ночной ГЭРБ, привычным храпом, приступами удушья и респираторными симптомами среди 16191 взрослых.

Общеизвестным фактом является превалирование среди больных БА лиц женского пола. Согласно результатам исследования Bergeron C. и соавторов [20], для лиц с ожирением более характерно развитие неаллергической астмы, которая чаще возникает у женщин. Большая распространенность БА неаллергического генеза среди женщин также может объяснить более тесную ассоциацию у них астмы и ожирения [71, 76].

В исследовании Beckett W. S. и соавторов [16] было продемонстрировано, что появление астмы на фоне ожирения в большей мере характерно для женщин, чем для мужчин и тесно взаимосвязано с уровнем физической активности. Как доказали в своем исследовании Guerra S. и соавторы [73], женщины с появлением ожирения в постпубертатном возрасте имеют повышенный риск развития БА с развитием более тяжелых симптомов, усилением воспаления в дыхательных путях и персистирующим течением заболевания.

Varraso R. и коллеги [17] в своем исследовании установили два фактора риска для астмы: повышение ИМТ у мужчин и у женщин и раннее менархе плюс ожирение у женщин. Причем высокий ИМТ являлся не только фактором риска для развития астмы, но и усиливал ее степень тяжести.

Согласно исследованиям Del-Rio-Navarro B. E. [85] и Kim S. [60] женские половые гормоны также влияют на развитие астмы. Так ароматаза — фермент, превращающий андроген в эстроген — присутствует в жировой ткани, вследствие чего ожирение может приводить к повышению уровня эстрогенов. На животных моделях продемонстрировано влияние эстрогена на уровень реактивности бронхов [40], но не известно, какие именно клетки дыхательных путей несут рецепторы к эстрогену и есть ли патологический путь взаимодействия рецепторов к эстрогену и воспаления в дыхательных путях.

В исследованиях Litonjua A. [14] и Luder E. [27] и соавторов был продемонстрирован разный характер взаимосвязи между ИМТ и БА. У женщин это была линейная взаимосвязь, а у мужчин — U-образная, но в обоих случаях в крайних точках повы-

шенная масса тела ассоциировалась с большей распространенностью БА.

Другое объяснение взаимосвязи БА и ожирения может базироваться на генетических факторах. Так, найден ген, который определяет развитие обоих состояний [83]. Но эта гипотеза находится в состоянии исследования.

Кроме того, ожирение может быть маркером изменений в питании, особенно в индустриальных странах. В исследованиях последних лет продемонстрировано, что низкий уровень употребления фруктов, аскорбиновой кислоты, α -токоферола и β -каротина ассоциируется со снижением уровня ФЖЕЛ, ОФВ₁, СОС 25–75 % и повышением уровня IgE и развитием атопии [39, 63].

Среди разных диетических факторов имеет также значение употребление соответствующих жиров. Низкий уровень употребления омега-3 жирных кислот ассоциируется с повышенной распространенностью симптомов бронхита, удушья и астмы. В исследованиях Nagakura T. [38], Dunstan J. A. [45] и Barden A. E. [44] было продемонстрировано, что назначение жиров с высоким содержанием линолевой и эйкозопентаеновой кислот снижает уровень медиаторов воспаления, ассоциированных с астмой, и уменьшает количество симптомов астмы.

В исследовании Kazaks A. G. [59] было показано, что у лиц с бронхиальной астмой, повышенной массой тела и ожирением снижается потребление магния с пищей, что в свою очередь отягощает течение БА и снижает степень ее контроля.

Таким образом, учитывая большое количество доказанных и возможных этиопатогенетических механизмов, повышенный вес без сомнения влияет на клиническое течение БА.

В работе Beuther D. A. [22] было доказано, что повышенный вес ассоциируется с увеличением количества симптомов астмы, по данным исследования Saint-Pierre P. [12], что тяжелая астма более распространена среди больных с повышенной массой тела в сравнении с больными с нормальной массой тела. ИМТ взаимосвязан с тяжестью течения бронхиальной астмы, а снижение веса у больных БА приводит к улучшению легочной функции, повышению показателя ОФВ₁, снижению частоты обострений, потребности в приеме кортикостероидов *per os* и улучшению качества жизни [17, 42, 54].

В перекрестном исследовании Barclay L. И и соавторов [18] было продемонстрировано, что риск госпитализации у пациентов с БА и ожирением в 5 раз выше, чем у больных с нормальной массой тела. По данным Taylor B. [26], ожирение у больных бронхиальной астмой ассоциировалось с большим количеством симптомов, большей необходимостью в urgentной помощи, большим количеством дней нетрудоспособности, более частым использованием β_2 -агонистов короткого действия и более тяжелой ступенью согласно классификации GINA (IV ступень).

Набор веса у больных БА, как показало исследование Chipps F. [34], на протяжении 1 года ассоциировался с более слабым контролем бронхиальной астмы, в сравнении с больными с нормальным весом. Высокий ИМТ, старший возраст и женский пол являются факторами, которые независимо ассоциируются со слабым контролем БА.

По данным исследований последних лет, снижение веса оказывает позитивное воздействие на достижение астма-контроля [54, 64, 79, 11]. Снижение веса хирургическими методами также улучшало течение БА [15]. В стандартах по ведению больных с БА National Heart, Lung, and Blood Institute указано, что рекомендации больным БА с повышенной массой тела и ожирением по снижению веса в дополнение к улучшению общего здоровья могут также улучшить контроль астмы (уровень доказательности В) [66].

Значительное количество пациентов с бронхиальной астмой рефрактерны к лечению ингаляционными кортикостероидами и β_2 -агонистами [80, 24]. Опыт показывает, что ответ на медикаментозную терапию у лиц с БА и ожирением недостато-

чен, и клиническая картина обусловлена сочетанием плохого контроля астмы и ожирения [12, 6].

В исследовании М. Peters-Golden и соавторов [57] продемонстрирован разный эффект при лечении монтелукастом и беклометазоном в зависимости от ИМТ. Такие данные могут отображать отличные механизмы, задействованные в модуляции воспаления у астматиков с нормальным и повышенным ИМТ и свидетельствуют об относительно кортикостероид-резистентном и интерлейкин-зависимом воспалении у больных с повышенной массой тела.

Таким образом, данные последних исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи ожирения и астмы, которая обеспечивается множеством этиопатогенетических механизмов. Несомненно, что течение бронхиальной астмы и ответ на лечение разными группами препаратов у больных с повышенной массой тела и ожирением имеет свои особенности, что требует дифференцированного подхода в достижении астма-контроля у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Мазуренко, О. В. Бронхиальная астма: какова тактика ведения пациента? По материалам конгресса «Человек и лекарство-2008», г. Москва [Текст] / О. В. Мазуренко // Здоров'я України. — 2008. — № 21. — С. 34–35.
- Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2008 рік [Текст] / В. В. Маруніч [та ін.] — Дніпропетровськ: «Пороги». — 2009. — С. 12.
- Перцева, Т. А. Новые технологии и стандарты терапии у больных пульмонологического профиля [Текст] / Т. А. Перцева, Т. В. Киреева // Астма и аллергия. — 2008. — № 1–2. — С. 48–52.
- Пішоварова, О. А. Порушення функціонального стану респіраторного відділу легень у хворих на цукровий діабет 2 типу та метаболічний синдром (огляд літератури) [Текст] / О. А. Пішоварова, Б. М. Маньковський // Ендокринологія. — 2007. — Т. 12, № 1. — С. 126–135.
- Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы [Текст] / Под ред. Чучалина А. Г. — Москва, 2005. — 51 с.
- Туев, А. В. Бронхиальная астма: иммунитет, гемостаз, лечение [Текст] / А. В. Туев, В. Ю. Мишланов. — Пермь: ИПК «Звезда», 2001. — 220 с.
- Фещенко, Ю. И. Сравнительные данные про распространенность болезней органов дыхания и медицинская помощь больным с болезнями пульмонологического и аллергологического профиля в Украине за 2001—2005 гг. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulm>.
- Фещенко, Ю. И. Бронхиальная астма — одна из главных проблем современной медицины [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. — 2000. — № 2, дополнение. — С. 13–15.
- Фещенко, Ю. И. Достижение контроля — современная стратегия ведения бронхиальной астмы [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Астма та алергія. — 2007. — № 1–2. — С. 5–9.
- A longitudinal study of adult-onset asthma incidence among HMO members [Text] / S. R. Sama [et al.] // Environ Health — 2003. — Vol. 2. — P. 10–15.
- Alternate Day Calorie Restriction Improves Clinical Findings and Reduces Markers of Oxidative Stress and Inflammation in Overweight Adults with Moderate Asthma [Text] / J. B. Johnson [et al.] // Free Radic. Biol. Med. — 2007. — Vol. 42(5). — P. 665–674.
- Are overweight asthmatics more difficult to control? [Text] / P. Saint-Pierre [et al.] // Allergy — 2006. — Vol. 61. — P. 79–84.
- Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey [Text] / D. Jarvis [et al.] // Clin. Exp. Allergy — 2002. — Vol. 32. — P. 831–837.
- Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study [Text] / A. A. Litonjua [et al.] // Thorax. — 2002. — Vol. 57. — P. 581–585.
- Asthma and sleep apnea in patients with morbid obesity: outcome after bariatric surgery [Text] / B. Simard [et al.] // Obes. Surg. — 2004. — Vol. 14 (10). — P. 1381–1388.
- Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity [Text] / W. S. Beckett [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 164 (11). — P. 2045–2050.
- Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women [Text] / R. Varraso [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 171. — P. 334–339.
- Barclay, L. Obese Patients With Asthma May Have Greater Risk for Hospitalization [Text] / L. Barclay // J. Allergy Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 114. — P. 635–648.
- Barnes, P. J. Cytokine-directed therapies for the treatment of chronic airway diseases [Text] / P. J. Barnes // Cytokine Growth Factor Rev. — 2003. — Vol. 14. — P. 511–522.
- Bergeron, C. Obesity, allergy and immunology [Text] / C. Bergeron, L. P. Boulet, Q. Hamid J // Allergy Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 115. — P. 1102–1104.
- Beuther, D. A. Overweight, Obesity, and Incident Asthma: A Meta-analysis of Prospective Epidemiologic Studies [Text] / D. A. Beuther, E. R. Sutherland // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 175. — P. 661–666.
- Beuther, D. A. Obesity and asthma [Text] / D. A. Beuther, S. T. Weiss, E. R. Sutherland // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 174, № 2. — P. 112–119.
- Beuther, D. A. Obesity and pulmonary function testing [Text] / D. A. Beuther, E. R. Sutherland // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 115. — P. 1100–1101.
- Body Mass and Glucocorticoid Response in Asthma [Text] / E. R. Sutherland [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 178. — P. 682–687.
- Body mass index and asthma in United States [Text] / S. I. Young [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2001. — Vol. 161, № 13. — P. 1605–1611.
- Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey [Text] / B. Taylor [et al.] // Thorax — 2008. — Vol. 63. — P. 14–20.
- Body mass index and the risk of asthma in adults [Text] / E. Luder [et al.] // Respir. Med. — 2004. — Vol. 98. — P. 29–37.
- Body Mass Index is Associated with Reduced Exhaled Nitric Oxide and Higher Exhaled 8-Isoprostanes in Asthmatics [Электронный ресурс] / S. Komakula [et al.] // Режим доступа: <http://respiratory-research.com/content/8/1/32>
- Body mass index, change in body silhouette, and risk of asthma in the E3N cohort study [Text] / I. Romieu [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 2003. — Vol. 158. — P. 165–174.
- Body-mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women [Text] / W. Nystad [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 2004. — Vol. 160. — P. 969–976.
- Brain-derived neurotrophic factor in platelets and airflow limitation in asthma [Text] / M. Lommatzsch [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 171. — P. 115–120.
- Chinn, S. Obesity and asthma: evidence for and against a causal relation [Text] / S. Chinn. // J. of Asthma. — 2003. — Vol. 40 (1). — P. 1–16.
- Chinn, S. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) [Text] / S. Chinn, D. Jarvis, P. Burney // Thorax. — 2002. — Vol. 57. — P. 1028–1033.
- Chippis, F. Small Amount of Weight Gain Adds Up to Big Risk for Patients With Uncontrolled Asthma American College of Allergy, Asthma and Immunology [Text] / F. Chippis // 65th Annual Meeting: Abstract 23. Presented November 11, 2007.
- Chow, V. T. Measurement of serum leptin concentrations in university undergraduates by competitive ELISA reveals correlations with body mass index and sex [Text] / V. T. Chow, M. C. Phoon // Adv. Physiol. Educ. — 2003. — Vol. 27. — P. 70–77.
- Deep inspiration avoidance and airway response to methacholine: influence of body mass index [Text] / L. P. Boulet [et al.] // Can. Respir. J. — 2005. — Vol. 12. — P. 371–376.
- Delgado, J. Obesity and Asthma J. Delgado, P. Barranco, S. Quirce [Text] / J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 18 (6). — P. 420–425.
- Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma [Text] / T. Nagakura [et al.] // Eur. Respir. J. — 2000. — Vol. 16. — P. 861–865.
- Dietary vitamin E, IgE concentrations and atopy [Text] / A. Fogarty [et al.] // Lancet — 2000. — Vol. 356. — P. 1573–1574.
- Differential effects of low and high-dose estradiol on airway reactivity in ovariectomized rats [Text] / B. Degano [et al.] // Respir. Physiol. Neurobiol. — 2003. — Vol. 138. — P. 265–274.
- Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial [Text] / L. K. Heilbronn [et al.] // JAMA

- 2006. — Vol. 295. — P. 1539–48.
42. *Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women* [Text] / S. D. Aaron [et al.] // *Chest*. — 2004. — Vol. 125. — P. 2046–2052.
 43. *Fantuzzi, G. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis* [Text] / G. Fantuzzi, R. Faggioni // *J. Leukoc. Biol.* — 2005. — Vol. 68. — P. 437–446.
 44. *Fish oil supplementation in pregnancy lowers F2-isoprostanes in neonates at high risk of atopy* [Text] / A. E. Barden [et al.] // *Free Radic Res.* — 2004. — Vol. 38. — P. 233–239.
 45. *Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial* [Text] / J. A. Dunstan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112. — P. 1178–1184.
 46. *Ford, E. S. Asthma, body mass index, and C-reactive protein among US adults* [Text] / E. S. Ford // *J. Asthma* — 2003. — Vol. 40. — P. 733–739.
 47. *Ford, E. S. The epidemiology of obesity and asthma* [Text] / E. S. Ford // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 115. — P. 897–909.
 48. *Ford, E. S. Time trends in obesity among adults with asthma in the United States: findings from three national surveys* [Text] / E. S. Ford, D. M. Mannino // *J. Asthma*. — 2005. — Vol. 42 (2). — P. 91–95.
 49. *Future research directions in asthma. An NHLBI working group report* [Text] / W. Busse [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 170. — P. 683–690.
 50. *GINA (Global Initiative for Asthma) Workshop Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention* [Електронний ресурс] Режим доступу: <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp>
 51. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (2006) [Електронний ресурс] Режим доступу: <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem>.
 52. *Hakala, K. Effects of weight loss on Peak Flow Variability, Airway obstruction and lung volumes in obese patients with asthma* [Text] / K. Hakala, K. Stenius-Aarniala, A. Sovijarvi // *Chest*. — 2000. — Vol. 118. — P. 553–557.
 53. *Huang, S. L. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan* [Text] / S. L. Huang, G. Shiao, P. Chou // *Clin. Exp. Allergy*. — 1999. — Vol. 29. — P. 323–329.
 54. *Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study* [Text] / B. Stenius-Aarniala [et al.] // *BMJ*. — 2000. — Vol. 320 (7238). — P. 827–832.
 55. *Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health Survey* [Text] / Y. Chen [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 1999. — Vol. 150. — P. 255–262.
 56. *Increased incidence of asthma like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years* [Text] / J. A. Castro-Rodriguez [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 163. — P. 1344–1349.
 57. *Influence of body mass index on the response to asthma controller agents* [Text] / M. Peters-Golden [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 495–503.
 58. *Influence of excessive weight after gastroplasty for morbid obesity on respiratory muscle performance* [Text] / P. Weiner [et al.] // *Thorax* — 1998. — Vol. 53. — P. 39–42.
 59. *Kazaks, A. G. Overweight and obesity are associated with decreased magnesium intake in people with asthma* / A. G. Kazaks, J. S. Stern [Електронний ресурс] Режим доступу: <http://CaliforniaAgriculture.ucop.edu>
 60. *Kim, S. Sex-race differences in the relationship between obesity and asthma: the behavioral risk factor surveillance system* [Text] / S. Kim, C. A. Camargo // *Jr. Ann. Epidemiol.* — 2003. — Vol. 13. — P. 666–673.
 61. *Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2gamma) protein expression* [Text] / P. Mancuso [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2004. — Vol. 287. — P. 497–502.
 62. *Leptin: does it have any role in childhood asthma?* [Text] / N. Guler [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 114. — P. 254–259.
 63. *Low Dietary Nutrient Intakes and Respiratory Health in Adolescents* [Text] / J. S. Burns [et al.] // *Chest*. — 2007. — Vol. 132 (1). — P. 238–245.
 64. *Lucas, S. R. Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment* [Text] / S. R. Lucas, T. A. Platts-Mills // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 115. — P. 928–34.
 65. *Matarese, G. Leptin in immunology* [Text] / G. Matarese, S. Moschos, C. S. Mantzoros. // *J. Immunol.* — 2005. — Vol. 174. — P. 3137–3142.
 66. *National Heart, Lung and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma // Full Report* — 2007. — P. 179.
 67. *Noninvasive assessment of the tension-time index of inspiratory muscles at rest in obese male subjects* [Text] / M. Chlif [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond)*. — 2005. — Vol. 29. — P. 1478–83.
 68. *Obesity and airway inflammation in asthma* [Text] / R. Barros [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 117. — P. 1501–1502.
 69. *Obesity and its relationship with asthma prevalence and severity in adolescents from southern Brazil* [Text] / V. Cassol [et al.] // *J. Asthma* — 2006. — Vol. 43. — P. 57–60.
 70. *Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms* [Text] / M. I. Gunnbjornsdottir [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 24. — P. 116–121.
 71. *Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys* [Text] / Y. Chen [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 155. — P. 191–197.
 72. *Overweight and trends in obesity among US adults 1999–2000* [Text] / K. M. Flegal, [et al.] // *JAMA* — 2002. — Vol. 288(14). — P. 1772–1777.
 73. *Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty* [Text] / S. Guerra [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 170. — P. 78–85.
 74. *Peters-Golden, M. Cysteinyl leukotriene interactions with other mediators and with glucocorticosteroids during airway inflammation* [Text] / M. Peters-Golden, A. P. Sampson // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 111. — P. 37–48.
 75. *Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult onset asthma in women* [Text] / C. A. Camargo [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 159. — P. 2582–2588.
 76. *Santillan, A. A. Body mass index and asthma among Mexican adults: the effect of using self-reported vs measured weight and height* [Text] / A. A. Santillan // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2003. — Vol. 27. — P. 1430–1433.
 77. *Schaub, B. Obesity and asthma, what are the links?* [Text] / B. Schaub, E. Mutius // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 5 (2). — P. 185–93.
 78. *Shore, S. A. Obesity and asthma: implications for treatment* [Text] / S. A. Shore // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2007. — Vol. 13. — P. 56–62.
 79. *Shore, S. A. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness* [Text] / S. A. Shore, J. J. Fredberg // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 115 (5). — P. 925–927.
 80. *Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma* [Text] / S. J. Szeffer [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 109. — P. 410–418.
 81. *Sin, D. D. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction* [Text] / D. D. Sin, R. L. Jones, S. F. Man // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162. — P. 1477–1481.
 82. *Stanley A. H. Asthma development with obesity exposure: observations from the cohort of the National Health and Nutrition Evaluation Survey Epidemiologic Follow-up Study (NHEFS)* [Text] / A. H. Stanley, K. Demissie, G. G. Rhoads // *J. Asthma* — 2005. — Vol. 42. — P. 97–99.
 83. *Tantisira, K. G. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma* [Text] / K. G. Tantisira, S. T. Weiss // *Thorax* — 2001. — Vol. 56. — P. 64–73.
 84. *The relation between obesity and asthmatic airway inflammation* [Text] / T. F. Leung [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 344–350.
 85. *The relationship between asthma symptoms and anthropometric markers of overweight in a Hispanic population* [Text] / B. E. Del-Rio-Navarro [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 13. — P. 118–123.
 86. *The role of human mast cell-derived cytokines in eosinophil biology* [Text] / B. Shakoor [et al.] // *J. Interferon Cytokine Res.* — 2004. — Vol. 24. — P. 271–281.
 87. *Weight-loss practices and asthma: findings from the behavioral risk factor surveillance system* [Text] / E. S. Ford [et al.] // *Obes. Res.* — 2003. — Vol. 11. — P. 81–86.
 88. *Weiss, S. T. Obesity and asthma: directions for research* [Text] / S. T. Weiss, S. Shore // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 169 (8). — P. 963–968.
 89. *Weiss, S. T. Obesity: insight into the origins of asthma* [Text] / S. T. Weiss // *Nat. Immunol.* — 2005. — Vol. 6 (6). — P. 537–539.
 90. *WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO Consultation.* [Text] / WHO Technical Report Series 894. — Geneva: World Health Organisation. — 2008. — P. 35.