

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

Сумський державний університет

Медичний інститут

Кафедра внутрішньої медицини післядипломної освіти

Фоміна Віта Олексіївна

**ВПЛИВ АНТИЛЕЙКОТРИСНОВИХ ПРЕПАРАТІВ НА ЯКІСТЬ
ЖИТТЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ АСОЦІЙОВАНУ З
ОЖИРІННЯМ**

14.01.02. – внутрішні хвороби

Робота на здобуття кваліфікації ступеня магістра

Науковий керівник:

Приступа Людмила Никодимівна

професор, доктор медичних наук

СУМИ – 2016

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 3 |
| ВСТУП..... | 4 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ | 8 |
| 1.1. Бронхіальна астма та інструменти контролю | 8 |
| 1.2. Клінічні та патогенетичні особливості бронхіальної астми асоційованої з ожирінням як окремого фенотипу | 12 |
| 1.3. Особливості фармакотерапії бронхіальної астми асоційованої з ожирінням та місце антилейкотрієнових препаратів у лікуванні даного фенотипу | 19 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 25 |
| 2.1. Клінічна характеристика хворих | 25 |
| 2.2. Хід дослідження | 26 |
| 2.3. Методи дослідження..... | 28 |
| РОЗДІЛ 3. Результати дослідження..... | 35 |
| 3.1. Оцінка динаміки рівнів контролю бронхіальної астми у хворих з ожирінням | 35 |
| 3.2. Оцінка динаміки рівнів якості життя у хворих на бронхіальну астму з ожирінням | 39 |
| 3.3. Оцінка динаміки показників функції зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму з ожирінням | 49 |
| ВИСНОВКИ..... | 53 |
| СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ..... | 54 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТП – антилейкотрієнові препарати

Б – біль

БА – бронхіальна астма

ГКС – глюкокортикостероїди

ЖЄЛ – життєва ємність легень

ЖЗ – життєздатність

ЗЗ – загальне здоров'я

ІГКС – інгаляційні глюкокортикостероїди

ІГКС – інгаляційні глюкокортикостероїди

ІМТ – індекс маси тіла

КДБА – β_2 -агоністи короткої дії

МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅ – максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 25%, 50%, 75% форсованої життєвої ємності легень

ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду

ПЗ – психічне здоров'я

ПОШ_{вид} – пікова об'ємна швидкість видиху

РЕ – роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності

РФ – роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності

СА – соціальна активність

ТДБА – β_2 -агоністи тривалої дії

ТЮ – тіотропію бромід

ФА – фізична активність

ФЗД – функція зовнішнього дихання

ХЛ – холінолітики

ЧГКС – чутливість до глюкокортикоїдів

ЯЖ – якість життя

ВСТУП

Лікування коморбідних станів є одним з важливих і складних завдань у медичній практиці. Наявність декількох захворювань одночасно впливає на кожне з них, робить перебіг кожного з них більш тяжким, сприяє ранньому формуванню ускладнень і створює труднощі для вибору терапії. Поширеність коморбідної патології серед пацієнтів становить в середньому 78,6%, причому даний стан у жінок зустрічається в 82% випадків, у чоловіків у 72% [3, 4]. Одним з найпоширеніших видів коморбідності є поєднання бронхіальної астми (БА) і ожиріння. Поширеність обох захворювань в останні роки значно зросла [31]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) і GINA (2012) на сьогодні близько 300 млн. людей в усьому світі хворіють на БА. Поширеність БА складає в середньому від 7 до 15% у різних країнах, і це число прогресивно зростає [22, 26]. Розрахункова поширеність БА в Україні – понад 3 млн. хворих [7]. Смертність у всьому світі від даного захворювання також зросла до 250 тис. випадків щорічно. У свою чергу, більше 30% населення земної кулі страждає на ожиріння, а експерти ВООЗ прогнозують його зростання і надалі. Так, найближчим часом очікується, що 2,3 млрд. населення в усьому світі матимуть надлишкову масу тіла, а 700 млн. осіб – ожиріння [26].

У пацієнтів з коморбідністю БА та ожиріння залишається досить низьким показник досягнення контролю БА [21]. Повний контроль над БА визначається як: відсутність симптомів вдень, відсутність нічного пробудження через БА, відсутність потреби у невідкладному лікуванні, відсутність обмежень активності та фізичного навантаження, відсутність загострень, нормальна функція легенів (об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) та/або пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШ_{вид}) більше 80% від належного рівня або персонально кращого), мінімальні побічні ефекти від ліків, запобігання смертності від БА [2, 68]. За об'єктивними критеріями контролю БА лише 47% пацієнтів дійсно контролюють свою БА [64]. Згідно з сучасними рекомендаціями, досягнення загального контролю є основною метою лікування хворих на БА [1, 40, 50, 63].

Опитувальник ACQ є інструментом для оцінки БА, який сьогодні найчастіше використовується у клінічних дослідженнях. Даний інструмент був вивчений у 9-тижневому дослідженні за участю 50 хворих на БА, результати якого показали високий рівень інформативності опитувальника та зміни рівнів контролю БА у відповідь на протиастматичну терапію [81].

Принцип терапії, заснований на досягненні і підтриманні контролю хвороби, дозволяє знизити частоту важких ускладнень і інвалідизації, значно поліпшити якість життя хворих (ЯЖ) [23, 67]. На сучасному етапі розвитку медицини зростає зацікавленість саме проблемами соціальної адаптації хворих. ЯЖ — інтегральна характеристика фізичного, психологічного, емоціонального й соціального функціонування людини, заснована на її суб'єктивному сприйнятті [19, 25]. В Україні не існує національних опитувальників з ЯЖ, тому проблема адаптації міжнародних опитувальників для нашої країни є актуальною. Одним з найбільш популярних при проведенні медичних, соціально-економічних досліджень є опитувальник Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS SF-36). Українська версія опитувальника SF-36 показала високу інформативність та чутливість при порівнянні здорових осіб та хворих на БА. Проведена процедура адаптації міжнародного опитувальника MOS SF-36 дає можливість використовувати його при вивченні параметрів ЯЖ хворих з різними патологічними станами [32].

Вивчення особливостей ЯЖ в різних клінічних ситуаціях має принципове значення для уточнення програм лікування та реабілітації хворих на БА [5]. У літературі наведені дані про вищу ефективність антилейкотрієнових препаратів (АЛТП) при БА, асоційованій з ожирінням, порівняно з монотерапією глюкокортикостероїдами (ГКС) [15-17]. Існує кілька фенотипів БА, при яких з великою вірогідністю буде мати місце знижена відповідь на монотерапію інгаляційними глюкокортикостероїдами (ІГКС): БА курця; БА у поєднанні з ожирінням; синдром БА-ХОЗЛ; пізня менопаузальна БА у жінок, — що пояснюється формуванням не еозинофільного, а скоріше нейтрофільного

запалення у таких випадках [44, 66, 75]. Для цих пацієнтів кращою стратегією тривалої терапії БА є призначення комбінованих препаратів ІГКС і бета 2-агоністів тривалої дії (ТДБА) або, у якості альтернативи, ІГКС і холінолітики (ХЛ), ІГКС і АЛТП (останні представлені на вітчизняному ринку тільки антагоністами лейкотрієнових рецепторів) [18]. Відомості щодо використання АЛТП у хворих на БА асоційовану з ожирінням, обмежені через відсутність рандомізованих проспективних досліджень у даної категорії хворих [14]. Поглиблене вивчення впливу АЛТП на рівень контролю БА, динаміку показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) та ЯЖ хворих на БА, асоційовану з ожирінням, дозволить розробити диференційовані схеми фармакотерапії саме цього фенотипу БА.

Мета: дослідити вплив АЛТП на рівень контролю БА, динаміку показників ФЗД та ЯЖ хворих на БА, асоційовану з ожирінням.

Задачі дослідження:

1. Провести порівняльне вивчення рівнів контролю БА, ФЗД, ЯЖ хворих на тяжку персистуючу БА з ожирінням.
2. Дослідити клінічну ефективність диференційованої терапії БА та її вплив на рівень контролю БА у групах хворих з ожирінням.
3. Оцінити вплив різних схем терапії на динаміку показників ФЗД у групах хворих на БА з ожирінням.
4. Дослідити динаміку рівня ЯЖ у ході застосування диференційованої терапії БА.

Об'єкт дослідження – БА асоційована з ожирінням.

Предмет дослідження – показники контролю БА, ФЗД, ЯЖ хворих на БА з ожирінням у динаміці комбінованої терапії з АЛТП порівняно з іншими видами терапії.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні (з'ясування скарг, збір анамнезу, фізикальне обстеження хворого, проведення рутинних лабораторних тестів (клінічний аналіз крові та сечі).
2. Антропометричні (вимірювання зросту та маси тіла, підрахунок індексу маси тіла (ІМТ).
3. Визначення ФЗД у динаміці (проведення спірографії), проведення тесту на зворотність бронхообструкції – бронхомоторного тесту (БМТ).
4. Проведення опитування хворих за опитувальниками АСQ-5 та SF-36.
5. Статистичний метод.

Наукова новизна. Доповнено наукові дані про ефективність АЛТП як альтернативи підвищенню дози ІГКС, порівняно з іншими видами фармакотерапії тяжкої персистоючої БА асоційованої з ожирінням.

Особистий внесок здобувача. Автором проаналізована та систематизована сучасна наукова література з даної проблеми. Проведено відбір та клінічне обстеження хворих у динаміці лікування різними схемами протиастматичної терапії. Узагальнені та проаналізовані результати клінічного та інструментального обстежень.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Бронхіальна астма та інструменти контролю

БА є хронічним запальним захворюванням дихальних шляхів, пов'язаним з бронхіальною гіперреактивністю, зворотною бронхіальною обструкцією і рецидивуючими симптомами свистячого дихання, стиснення у грудях та кашлю. Етіологія включає в себе генетичні та екологічні фактори, які разом створюють стан персистуючого запалення нижніх дихальних шляхів, яке може підсилюватися різними тригерними факторами (експозиція алергену, куріння, лікарські засоби, фізичні вправи). У ході масштабних досліджень виявили, що за останні два десятиліття [55] поширеність БА збільшилася на 38%. Також залишається великою частка пацієнтів з важким перебігом БА (25 – 30%) [42, 120]. І це, незважаючи на очевидні досягнення зі створення ефективних протиастматичних препаратів та впровадження в клінічну практику навчальних програм для пацієнтів [6]. У ранніх версіях рекомендацій Global Initiative for Asthma (GINA) була представлена класифікація БА, заснована на ступенях тяжкості захворювання [70, 71]. Але достовірне визначення тяжкості БА можна здійснити тільки у хворого, який не одержує протиастматичної терапії, тобто надійна оцінка тяжкості можлива до початку терапії, а не на її фоні. З 2006 року GINA рекомендує нові інструменти оцінки ефективності лікування. Так, пропонується підхід до ведення пацієнта з точки зору рівня контролю над захворюванням, акцентується увага на ступінчастій терапевтичній стратегії, в якій метою лікування є досягнення і підтримання клінічного контролю, а не лікування хвороби [6, 87, 109]. За даними ВОЗ / NHLBI GINA, БА краще класифікувати відповідно до рівня клінічного контролю [40]. У даний час контроль БА визначається як ступінь зменшення або усунення різних проявів БА за допомогою лікування [107]. Загальний контроль БА складається з 2 компонентів – поточного контролю і довготривалих складових "майбутніх ризиків". Поточний контроль являє собою вираженість симптомів і функціональний статус хворого в даний момент часу, а під майбутніми ризиками

розуміють ризик розвитку загострень, нестабільність захворювання (повторювані епізоди втрати контролю), перманентне погіршення легеневої функції і небажані ефекти лікування [107]. Будь-яке вимірювання контролю має бути багатоплановим для того, щоб нівелювати ефекти недооцінки хворим своїх симптомів. Як показали опитування, проведені в США і Європі, багато пацієнтів з БА, які вважали, що їх захворювання добре контролюється, при подальшому анкетуванні відзначали, що мали достатньо виражені симптоми БА [37, 41, 46, 60, 81, 97, 122].

До теперішнього часу для оцінки контролю БА розроблено та валідизовано кілька мультифункціональних інструментів, які можна розділити на категоріальні та ординарні. Прикладом категоріальних шкал є ті, що запропоновані в рекомендаціях GINA (категорії контролю БА: «контрольована», «частково контрольована» і «неконтрольована») [72] і в дослідженні GOAL (категорії: «повністю контрольована», «добре контрольована» і «неконтрольована») [23]. Однак, такий підхід залишає нейтральну зону, в яку входять пацієнти, у яких контроль БА є ні хорошим, ні поганим [107]. Деякі з цих проблем можна уникнути, якщо виражати контроль у вигляді безперервної числової змінної, що і дозволяють робити ординарні шкали. Прикладами ординарних шкал є тести ACQ [84], АСТ [97], АТАQ [122] і АСSS [46].

Опитувальник з контролю БА (Asthma Control Questionnaire – ACQ) був розроблений на основі листа симптомів БА, запропонованих 100 клініцистами, які є членами комітетів з розробки рекомендацій з ведення БА у 18 країнах світу [81]. Початковий варіант ACQ містив 7 питань, куди були включені пункти, що стосуються 5 симптомів БА, що зустрічаються найчастіше, питання щодо використання β_2 -агоністів короткої дії (КДБА) та функціональні дані. Кожному з пунктів опитувальника присвоюється значення за 7-бальною шкалою (0 – хороший контроль, 7 – поганий контроль), бали підсумовуються, а потім сума ділиться на число питань, загальний індекс (від 0 до 6) є середнім значенням відповіді. Згодом був створений варіант шкали ACQ, що складається з 5 питань

і не включає пунктів щодо використання КДБА та функціональні дані (табл. 2) [84, 119]. Усі версії опитувальника були валідизовані в декількох незалежних дослідженнях [81 — 84, 119]. Р.М.О'Byrne та ін. (2013 р.) провели ретроспективний аналіз 3 рандомізованих контрольованих досліджень [48, 89, 106], у яких вивчалася ефективність фіксованої комбінації будесоніду і формотеролу (Симбікорта) [100]. Для тесту АСQ-5 встановлена мінімальна клінічно значуща відмінність – 0,5 балів [81]. Шкала АСQ-5 дозволяла виявити клінічно значимі зміни контролю БА в 49% випадків у тих хворих, у яких, згідно з критеріями GINA, БА на момент закінчення дослідження залишалася неконтрольованою. Дані результати дають підстави вважати, що використання ординарної шкали, прикладом якої служить АСQ-5, є більш чутливим інструментом для оцінки змін контролю БА в клінічних дослідженнях.

Принцип терапії, заснований на досягненні і підтриманні контролю хвороби, дозволяє не тільки значно поліпшити ЯЖ, але й знизити частоту важких ускладнень і інвалідизації [67]. Зміна сприйняття задишки має важливе клінічне значення, зокрема, може впливати на оцінку тяжкості стану і частоту застосування бронходилататорів [56]. Постійне очікування нападу ядухи, що супроводжується страхом смерті, прихильність до ліків і страх перед ними, часто відсутність ефекту від них, все це призводить до обмеження не тільки фізичної активності, але і соціальних та психоемоційних аспектів життя пацієнта [23, 33]. На сучасному етапі розвитку медицини виникла нагальна потреба в переведенні в кількісні показники ряду характеристик індивідуума, що відображають його емоційний, соціальний та психологічний стани. Це пов'язано з тим, що навіть при досягненні позитивних клінічних, інструментальних і лабораторних показників людина не відчуває себе здоровою і повноцінною у суспільстві, якщо мають місце емоційний та психологічний дискомфорт. Вимірювання цих змін стало можливим з впровадженням в медичну практику ряду спеціальних опитувальників, основною метою яких є вивчення показників ЯЖ [27]. ЯЖ – інтегральний показник, що відображає ступінь адаптації людини до хвороби і

можливість виконання ним звичних функцій, відповідно до його соціально-економічного положення [5, 124]. Це багатогранне поняття, за допомогою якого дослідники намагаються виміряти оцінку людьми власного благополуччя, визначити ступінь комфортності як всередині себе, так і в рамках свого суспільства. ЯЖ є універсальним критерієм, на який може орієнтуватися лікар у своїй повсякденній роботі. Опитувальники для визначення рівня ЯЖ поділяють на загальні та специфічні для кожного захворювання. Загальні опитувальники використовують для дослідження як здорових, так і хворих осіб, незалежно від виду патологічного процесу. Перевага загальних опитувальників у тому, що їх валідність встановлена для різних нозологій, що дозволяє проводити порівняння впливу медичних програм на ЯЖ як у окремих індивідуумів, так і в усій популяції. Одним з таких опитувальників є Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS SF-36). Він був розроблений в Центрі вивчення медичних результатів (США) у 1992 р. Jonh E. Ware і Cathy Donald Sherbourne, а перекладений за процедурою міжнародного центру з вивчення якості життя IQOLA (The International Quality of Life Assesment, Бостон, США) під керівництвом доктора J.E. Ware та V. Gandek [32].

Згідно з опитувальником проводиться розрахунок 8 параметрів:

- фізичний статус (ФС), що характеризується трьома параметрами: фізична активність, роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності та біль;
- роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (РФ) – суб'єктивна оцінка респондентом ступеня обмеження своєї буденної діяльності внаслідок стану здоров'я;
- біль (Б) – роль суб'єктивних больових відчуттів респондента в обмеженні його діяльності;
- життєздатність (ЖЗ) – суб'єктивна оцінка респондентом свого життєвого тону;
- соціальна активність (СА) – оцінка рівня своїх відносин з друзями, колегами, рідними;

- роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (PE) – оцінка ступеня обмеження своєї буденної діяльності, обумовленої емоційними проблемами;
- психічне здоров'я (ПЗ) – оцінка свого настрою (щастя, спокій та ін.);
- загальне здоров'я (ЗЗ) – оцінка свого загального здоров'я у теперішній час.

Кожен параметр відображає суб'єктивну оцінку пацієнта свого стану за останні 4 тижні і оцінюється за шкалою 0 – 100, при цьому нижчий бал вказує на нижчий рівень ЯЖ [5].

Незважаючи на досягнення сучасної фармакотерапії БА, лише у невеликої частини пацієнтів лікування можна вважати успішним.

За даними Bateman E. D. та ін. (2004 р.), щонайменше 40% пацієнтів з БА продовжують відчувати симптоми, незважаючи на лікування базисною терапією. Серед європейців 82% хворих на БА скаржаться на недостатній контроль захворювання. За іншими даними (Fitzgerald J. M. та ін. (2014 р.) 97% пацієнтів вважають свою БА контрольованою, 90% спеціалістів (зокрема 88% терапевтів) вважають БА своїх пацієнтів контрольованою. Суперечливість наведених даних свідчить про необхідність одночасної різнопланової оцінки стану здоров'я хворих на БА (дослідження рівня контролю БА разом з оцінкою ЯЖ та показників ФЗД), що дозволить максимально об'єктивно поглянути на реальний стан хворого та підібрати адекватну фармакотерапію та заходи щодо реабілітації [65].

1.2. Клінічні та патогенетичні особливості бронхіальної астми асоційованої з ожирінням як окремого фенотипу

Як відомо, БА – це «надзвичайно гетерогенне захворювання, причому ця гетерогенність проявляється не тільки у відмінностях між окремими хворими, а й у динаміці патологічного процесу у кожного хворого» [1]. Різноманітність, багатство індивідуальних проявів БА підкреслювали ще клініцисти минулого: "Астматики часто говорять "моя астма" (Монкорже, XIX ст.); "У всякої астми –

своя фантазія" (Труссо, ХІХ ст.) [28]. Саме гетерогенність захворювання диктує необхідність максимально індивідуалізованого лікування. У цьому відношенні величезну практичну користь надала розроблена Г.Б.Федосєєвим концепція клініко-патогенетичних варіантів БА [30], що зберігає своє пріоритетне значення і в даний час.

Питанню гетерогенності захворювання приділено увагу і в рекомендаціях GINA 2010 р. [69]. Тут розглядається гетерогенність як клінічних проявів БА, так і відповідей на проведену терапію. При цьому дане явище часто описують з погляду т. з. "фенотипу" і навіть "субфенотипу" БА – сукупності характеристик, що формуються в результаті взаємодії між генетичними властивостями організму і факторами навколишнього середовища [43, 49].

У даний час продовжується пошук характерних патогенетичних і молекулярних особливостей фенотипів БА, які можуть стати основою для розробки індивідуальної терапії і для прогнозування подальшого перебігу [98]. При дослідженні особливостей лептинової сигналізації при БА був виявлений феномен підвищеного рівня лептину в плазмі крові, що корелює з цілим рядом клінічних особливостей супутніх захворювань, які включали, крім надмірної ваги і ожиріння, цукровий діабет, артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця [10]. Результати роботи дозволили припустити, що пацієнти з БА і ожирінням мають особливий фенотип, що проявляється не тільки наявністю певних супутніх захворювань, але й особливостями контролю патології, в т. ч. ГКС. Так, найбільш виражене підвищення рівня лептину у хворих на БА з тяжким перебігом, які отримують системні ГКС (включаючи пацієнтів з глюкокортикоїдною залежністю) [10], може досить прямо вказувати на патогенетичну роль ожиріння при БА. Відомо, що лептин, як і інші цитокіни, секретується жировою тканиною, може сприяти розвитку резистентності до терапії ГКС [125], знижуючи контроль БА. Крім того, інтерес алергологів, пульмонологів, астмологів до зазначеної проблеми пов'язаний з рядом інших обставин [9]. По-перше, лептин, один з добре вивчених адипокінів, грає значну

роль в нормальному розвитку легенів, виступає як медіатор диференціювання ліпофібробластів в нормальні фібробласти і синтезу фосфоліпідів легеневого сурфактанту. По-друге, показано, що лептин виконує важливу імуномодуляторну функцію, володіючи, зокрема, прозапальним ефектом, – поряд з такими прозапальними молекулами, як фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкін 6 (IL- 6), трансформуючий фактор росту- β 1 і С- реактивний білок. По- третє, інгібування лептинової сигналізації може стати багатообіцяючою перспективною лікувальною стратегією.

До теперішнього часу найбільш відомими клінічними характеристиками фенотипу "астма-ожиріння" є [92]:

- поганий контроль БА;
- знижена відповідь на стандартну терапію БА;
- наявність у хворих на БА коморбідних захворювань, пов'язаних з ожирінням;
- наявність метаболічних порушень, пов'язаних з ожирінням.

Перш за все, необхідно підкреслити, що БА у хворих з ожирінням протікає вкрай важко [92]. Спочатку подібні повідомлення носили суперечливий характер, проте у міру накопичення даних, отриманих на обширному статистичному матеріалі, було підтверджено більш важкий перебіг БА і погіршення контролю захворювання при подібному поєднанні патології, в т. ч. і щодо підвищеного ризику госпіталізацій [96]. Mc Garrу M. E. та ін. (2015 р.) виявили, що ожиріння пов'язане з низьким контролем БА, збільшенням захворюваності на БА, і зниженою реакцією на ІГКС. Пацієнти з ожирінням мали частіші пробудження в нічний час, мали гіршу відповідь на АЛТП та ІГКС з ТДБА, ніж хворі на БА без ожиріння. Ожиріння можна розглядати фактором ризику для порушень функції легень, характерних для БА [94]. Dixon A. E. та ін. (2011 р.) вивчали групу з 488 осіб з БА, 47% з яких мали ожиріння. Пацієнти мали аналогічні рівні показників швидкості повітряного потоку і відповідь на бронходилататори, але у хворих з ожирінням зросла частота порушень сну і

гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, більш високі рівні цитокінів, і тенденція до збільшення частоти загострень при лікуванні теофіліном [58].

Виходячи з цього, цілком природно було очікувати, що при зменшенні маси тіла буде поліпшуватися перебіг захворювання. Дійсно, у ряді досліджень на перебіг БА впливала втрата ваги за допомогою як хірургічних втручань, так і лікувальної дієти. Зокрема, при втраті маси тіла спостерігалось зменшення кількості симптомів і зменшення потреби в ліках [61], причому цей ефект не залежав від віку, статі хворих, а також від країни, в якій проходили дослідження. Проведено аналіз чотирьох великих досліджень (Medline, CINAHL, PsychInfo, Cochrane) опублікованих в період між 1950 і листопадом 2014 р. Виявлено, що заходи щодо зменшення маси тіла сприяють контролю БА у дорослих і підлітків.

Примітно, що вплив ожиріння на перебіг БА і рекомендації з лікування щодо зниження ваги увійшли в GINA перегляду 2010 [69]. Аналогічні рекомендації містяться й у Американському керівництві 2009 р. з лікування БА у дітей і дорослих [54].

Механізми, за допомогою яких надмірна вага погіршує контроль БА, до кінця не вивчені. Особливий характер фенотипу БА з ожирінням може пояснюватися і змінами легеневої механіки [90]. Відомо, що ожиріння може бути асоційоване зі зниженим резервним об'ємом видиху (функціональної залишкової ємності) і дихальним об'ємом [102]. Більше того, ожиріння у осіб без БА асоційоване зі зниженням бронхопротекції глибоким вдихом під час індукованої бронхоконстрикції (обмеженням можливості грудної клітки до глибокого вдиху) [45]. Ожиріння також викликає зниження $ОФВ_1$ та індексу Тиффно. Важливі спостереження свідчать про те, що втрата ваги асоційована з істотним зменшенням симптомів БА навіть без поліпшення бронхіальної реактивності [52]. Безумовно, механічні фактори, пов'язані з ожирінням, є важливими для розвитку порушень дихання, але значима і оборотність системного запалення і оксидативного стресу [78]. За даними літератури, досить неясним залишається і кореляція втрати ваги з гіперреактивністю бронхів [103].

Цікавий і практично важливий аспект фенотипу БА з ожирінням – це змінена (гірша) відповідь на терапію у таких пацієнтів, що і є можливою причиною більш важкого перебігу основного захворювання. Саме змінена відповідь на лікування є одним з факторів поганого контролю БА. В цілому, у хворих на БА з ожирінням відповідь на стандартну терапію менша, ніж у пацієнтів без зайвої ваги. Змінена відповідь на лікування описана у багатьох дослідженнях. Знижена відповідь на ІГКС описана Boulet L. P. і Franssen E. (2007 р.), які проаналізували дані 5 досліджень щодо застосування флутиказону і комбінації флутиказону з сальметеролом [103].

Результати досліджень Японського товариства з вивчення ожиріння (JASSO), що мали на меті виявити вплив ожиріння на рівень контролю БА, виявили значно частіше використання інгаляційного сальметеролу та АЛТП у групі хворих з $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$, хоча суттєвої різниці рівнів контролю БА між групами з ожирінням та без не було. Дослідники висловили гіпотезу про можливу сильну взаємодію між БА і ожирінням, оскільки ожиріння спричиняє зниження ефективності високих доз ІГКС шляхом підтримання лейкотрієн-опосередкованого запалення, хоча це потребує подальших досліджень.

Причини зміненої відповіді на терапію БА у хворих з ожирінням вивчаються.

Так, Sutherland E. R. et al. (2007 р.), з'ясовуючи молекулярні механізми резистентності до ГКС, виявили *in vitro* стероїдну резистентність при дослідженні експресії фосфатази-1 МАР-кінази, індукованої дексаметазоном, в мононуклеарах хворих на БА з ожирінням при зміні ІМТ [116].

Поганий контроль БА у таких пацієнтів, безсумнівно, пов'язаний з тими супутніми захворюваннями, які характерні для ожиріння: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба [8], апное під час сну [79].

Ще одним значущим чинником, що обумовлює зв'язок між ожирінням і БА, є вплив адипокінів на запалення бронхів. Жирова тканина метаболічно активна, бере участь в енергетичному гомеостазі та імунній відповіді. Вона секретує

біологічно активні цитокіни, включаючи TNF- α , IL- 6 та інші адипокіни (лептин, адипонектин і резистин). Можливі механізми взаємозв'язку ожиріння і БА за участю адипокінів розглянуті в огляді В. Н. Мінеєва і Т. М. Лалаєвої [9]. Ожиріння призводить до системного запалення, яке характеризується підвищеними рівнями прозапальних адипокінів, хемокінів і гострофазових білків [115]. Експериментальні дослідження, проведені до теперішнього часу, дають підставу припускати, що лептин і адипонектин можуть модулювати запалення бронхів і бронхіальну гіперреактивність [92]. Так, лептин, рівень якого підвищується пропорційно ІМТ, спричиняє ряд прозапальних ефектів на клітини, залучені в реакції вродженого і набутого імунітету. Первинні ефекти адипонектину – це енергетичний і антидіабетичний метаболізм. Він також володіє і протизапальним ефектом, інгібує продукцію прозапальних цитокінів TNF- α , IL- 6 і в той же час індукує продукцію протизапального рецепторного антагоніста IL- 1, а також IL- 10 [88, 126]. Виявлено, що вміст адипонектину в сироватці крові та рівень IL- 10 при ожирінні знижуються [36] і підвищуються зі зменшенням маси тіла [62, 80].

У цілому дані літератури з цієї проблеми суперечливі. Підкреслюється, що сила зв'язку між рівнями в сироватці лептину / адипонектину і наявністю БА не завжди достатня, щоб пояснити взаємозв'язок між БА і ожирінням [107, 37]. Тому слід зазначити, що вміст адипокіну в сироватці чітко не відображає їх концентрацію в легенях, і, зокрема, за загальним рівнем адипонектину в сироватці неможливо судити про зміст біологічно активного мультимірного адипонектину [92].

Обговорюючи питання про значення локальної експресії (в епітелії бронхів) цих адипокінів, А. Bruno et al. (2014 р.) показали, що лептин і лептиновий рецептор експресуються епітелієм бронхів [51]. Було виявлено зниження експресії лептину та лептинового рецептора, що корелює з ремоделюванням базальної мембрани бронхів, що характеризувало групу хворих з тяжкою неконтрольованою БА. Що стосується особливостей запалення в

бронхах у хворих з фенотипом «БА з ожирінням», то слід відзначити, що класична БА характеризується Th2-алергічним запаленням і присутність атопії як фактора ризику є загально визнаним (Th2 – Т- хелпери 2- го типу). За даними епідеміологічних досліджень, ожиріння не є фактором ризику для атопії. Так, A. Loerbroks et al. (2008 р.) показали, що ризик розвитку БА при ожирінні не пов'язаний з атопічним станом [91]. У ряді досліджень вивчали взаємозв'язок між еозинофільним запаленням (як маркером Th2-запалення) і ІМТ і з'ясували, чи є ожиріння фактором ризику алергічного запалення в цілому і запалення в бронхах зокрема. У роботі E. von Mutius et al. (2005 р.) показано, що ІМТ може бути незалежним чинником ризику для розвитку БА в осіб обох статей і різних етнічних груп [123]. Дослідження з використанням індукованого мокротиння показали, що між клітинним запаленням і ІМТ взаємозв'язку немає [118] або спостерігається зворотний зв'язок еозинофілії мокротиння до ІМТ у дорослих хворих на БА [121]. Хоча ожиріння, імовірно, не пов'язане з вираженим еозинофільним запаленням, воно може корелювати з підвищеним рівнем оксидативного стресу в бронхах. Так, S. Komakula et al. (2007 р.) встановили зв'язок між підвищеним ІМТ у хворих на БА та збільшеним вмістом 8-ізопростану [86].

У 2012 р. було виконано обширне дослідження, що включало 995 дорослих пацієнтів з легкою і середньотяжкою БА, в якому методом індукованої мокроти визначали частоту нееозинофільного запалення у хворих на БА [95]. Еозинофільний тип запалення (> 2% еозинофілів) був встановлений у 36% ІГКС-«наївних» пацієнтів та у 17% хворих, які отримували ІГКС, причому при повторних, серійних дослідженнях у 22% хворих відзначалася персистуюча еозинофілія, у 31% – інтермітуюча і у 47% – нееозинофільний тип запалення. Автори роблять висновок, що приблизно у половини пацієнтів з легкою та середньотяжкою БА має місце нееозинофільний біофенотип БА і субоптимальну відповідь на ІГКС. Підтвердженням даного висновку служать результати, отримані в дослідженні P. G. Woodruff et al. (2011 р.) [127]. У цьому дослідженні

після генетичного аналізу і визначення рівня цитокінів Th2-профілю пацієнтам була призначена терапія ІГКС (флутиказону пропіонат 500 мкг 2 рази на день протягом 8 тижнів). Значна відповідь на лікування, що оцінювалася за приростом ОФВ1, спостерігалася через 4 і 8 тижнів терапії у пацієнтів з високою активністю Th2-запалення в слизовій оболонці, еозинофілією крові і рідини бронхоальвеолярного лаважу. У той же час у 48% пацієнтів з низьким Th2-профілем запалення відповідь на флутиказону пропіонат (відносно приросту ОФВ1) була такою ж, як на плацебо. До формування не еозинофільного, а скоріше нейтрофільного запалення при БА може призводити куріння і супутнє ожиріння, відмічено нейтрофільний тип запалення у жінок з пізньою менопаузальною БА [44, 66, 75]. Таким чином, існує кілька фенотипів БА, при яких з великою вірогідністю буде мати місце знижена відповідь на монотерапію ІГКС: БА курця; БА у поєднанні з ожирінням; синдром БА-ХОЗЛ; пізня менопаузальна БА у жінок. Для цих пацієнтів кращою стратегією тривалої терапії БА є призначення комбінованих препаратів ІГКС і ТДБА або, в якості альтернативи, ІГКС та ХЛ, АЛТП [18].

1.3. Особливості фармакотерапії бронхіальної астми асоційованої з ожирінням та місце антилейкотрієнових препаратів у лікуванні даного фенотипу

Ідентифікація фенотипів БА за допомогою кластерного аналізу, проведена у кількох дослідженнях за останній час, дозволяє ідентифікувати БА, асоційовану з ожирінням як фенотип тяжкої БА, що характеризується високим ризиком виникнення тяжких загострень [14]. У той час як легку і помірну БА можна успішно контролювати традиційною терапією з використанням ТДБА і ІГКС [99], важка БА залишається клінічно, соціально та економічно складною проблемою для контролю, оскільки пацієнти, що страждають від частих загострень і нестерпних симптомів, потребують значно вищих витрат [36, 74].

Критерії для визначення тяжкої БА були висунуті багатьма організаціями і клініцистами у всьому світі. Сучасні критерії тяжкої БА визначені в рекомендаціях ВООЗ / NHLBI GINA [99]. Таким чином, тяжка БА це широкий термін і включає в себе «важку БА», «неконтрольовану БА» і «рефрактерну БА». Через існування безлічі визначень, поширеність важкої БА було важко визначити. Тим не менш, можна припустити, що близько 3% [105, 111] хворих на БА страждає від цього стану. Хоча це число може здатися невеликим, складно обрати клінічну тактику для контролю ситуації.

Базові препарати, що використовуються для лікування тяжкої БА включають в себе наступні: ІГКС, ТДБА, ХЛ, АЛТП і теофіліни тривалого вивільнення [99]. Додавання ТДБА до ІГКС широко використовується в якості комбінованих препаратів і є більш ефективним для поліпшення функції легенів, зменшення симптомів БА і частоти використання препаратів невідкладної терапії, ніж ізольоване підвищення дози ІГКС [73, 59]. Така комбінація препаратів збільшує протизапальну дію ІГКС на молекулярному рівні [53, 85]. У хворих з важкою БА використання високих доз ІГКС (1 – 2 мг / день беклометазону дипропіонату) може призвести до серйозних системних побічних ефектів, таких як остеопороз, катаракта, геморагії, метаболічний синдром, гіперкортицизм, вторинний стероїд-залежний цукровий діабет [108]. Нові форми комбінованих препаратів, що складаються з більш дрібних частинок за розмірами (наприклад беклометазону і формотеролу), були розроблені, щоб краще досягти дистальних дихальних шляхів, що призводить до зменшення системних побічних ефектів [110]. Комбінований склад дозволяє використовувати нижчі дози обох препаратів, які у той же час мають еквівалентну дію на дихальні шляхи [101].

ХЛ короткої дії (іпратропію бромід і окситропію бромід) застосовуються як бронхолітичні засоби у хворих на БА, як правило, у випадках непереносимості ТДБА або в комбінації з КДБА. Остання комбінація особливо ефективна при загостренні БА.

Тіотропію бромід (ТІО) є ХЛ тривалої (24 год) дії і одним з основних бронхолітичних препаратів в терапії ХОЗЛ. На сьогоднішній день ТІО не схвалений для лікування БА. Однак за останні роки було проведено кілька рандомізованих клінічних досліджень з вивчення ефективності ТІО при БА (табл. 1). Обґрунтуванням для їх проведення були результати *in vitro*-досліджень і випробувань на тваринах, що продемонстрували бронхолітичний і протизапальний ефект ТІО, причому останній як відносно еозинофільного, так і нейтрофільного запалення [38].

Як видно з таблиці 1, додавання ТІО до ІГКС і ТДБА у хворих на тяжку неконтрольовану БА призводить до поліпшення функції легень і зниження ризику загострень при сприятливому профілі безпеки. У пацієнтів з Arg16 / Arg16-генотипом β 2-адренорецептора (ген ADRB2), які мають знижену відповідь на β 2-агоністи, застосування ТІО один раз на день виявилось не менш ефективним, ніж застосування сальметеролу 2 рази на день [38].

Результати проведених клінічних досліджень свідчать, що додавання ТІО до терапії ІГКС і ТДБА у хворих на тяжку неконтрольовану БА може бути ефективною стратегією, особливо у літніх пацієнтів; пацієнтів, які страждають одночасно БА та ХОЗЛ; у хворих з персистою фіксованою обструкцією, а також у хворих-курців. Даних за застосування ТІО у пацієнтів з ожирінням немає, тому це потребує подальших досліджень [14].

АЛТП також використовуються у комбінації з базисними протиастматичними засобами для поліпшення контролю БА. Вони пригнічують запальний процес при БА, зменшуючи прозапальну дію лейкотрієнів [77]. Накопичені дані показують, що лейкотрієни відіграють важливу роль у патогенезі БА та алергічного риніту. Вони викликають спазм гладких м'язів, порушують мукоциліарний кліренс, підвищують секрецію слизу, збільшують міграцію еозинофілів у дихальні шляхи і покращують проникність судин, що призводить до формування набряку слизової.

Таблиця 1.

**Дослідження з вивчення ефективності тіотропію броміду при
bronхіальній астмі**

| Дослідження | Характеристика пацієнтів | Основні результати |
|--|---|---|
| Park HW, Yang MS, Park CS, et al. Allergy, 2009;64:778 – 783. | 138 хворих на тяжку БА зі зниженою функцією легень на традиційній терапії. | 1. 30% хворих відповіли на ТІО. 2. Arg16Gly в ADRB2 може бути предиктором відповіді на ТІО. |
| Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. N. Engl. J. Med., 2010;363:1715 – 1726. | 210 хворих на БА, симптоми яких не контролювалися низькими дозами ІГКС. | 1. ТІО зменшив симптоми і покращив легеневу функцію у пацієнтів з неадекватним контролем БА. 2. Ефективність ТІО була еквівалентна ефективності сальметеролу. |
| Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, et al. J. Allergy. Clin. Immunol., 2011;128:308 – 314. | 107 хворих на важку персистуючу БА. | 1. Додавання ТІО 1 раз на день до терапії високими дозами ІГКС + ТДБА значно покращує легеневу функцію протягом 24 год. |
| Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, et al. J. Allergy. Clin. Immunol., 2011;128:315 – 322. | 388 хворих на БА середньої важкості з В16-Arg/Arg, у яких симптоми не контролювалися монотерапією ІГКС. | 1. ТІО був ефективнішим, ніж плацебо, і також ефективний, як сальметерол, у підтриманні покращення легеневої функції. 2. Профіль безпечності був однаковим для ТІО і сальметеролу. |
| Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. N. Engl. J. Med., 2012; 367:1198-1207. | 912 пацієнтів з персистуючими симптомами БА, що отримують терапію ІГКС і ТДБА. | 1. Додавання ТІО призвело до покращення функції легень зниженню ризику загострень чи збільшення тяжкості БА. 2. Профіль безпечності не відрізнявся суттєво від плацебо. |

У пацієнтів з БА дихальні шляхи в 100 – 1000 разів більш чутливі до вдихуваних LTD4 і LTE4, ніж у здорових людей. Крім того, вдихувані LTD4 і LTE4 підвищують бронхіальну реактивність до метахоліну і гістаміну. Подібна відповідь на екзогенні лейкотрієни свідчить про біологічну роль, яку відіграють ці речовини у розвитку БА. Особливо актуальним це є для хворих на БА, асоційовану з ожирінням [19].

До АЛТП, які застосовують для лікування БА та риніту, відносять:

- прями інгібітори 5-ЛО, які блокують біосинтез лейкотрієнів: зилеутон, застосовується переважно в США;
- антагоністи цис-ЛТ1: монтелукаст, заріфлукаст і пранлукаст, який застосовується в основному в Японії.

Поки ще тільки досліджуються (в клінічній практиці не застосовуються) так звані FLAP-інгібітори, які інгібують білки, що активують 5-ліпоксигеназу (5-ЛО) [19]. Найбільш вивченими і широко вживаними препаратами з цієї групи є антагоністи лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст, зафірлукаст і пранлукаст). Монтелукаст давно і успішно застосовується в нашій країні для лікування БА. Як правило, він застосовується у початковій дозі 10 мг / день, є безпечною [57] і ефективною альтернативою збільшення дози ІГКС і пов'язаний зі значним покращенням ранкових показників ПОШ_{вид} [104]. Монтелукаст також особливо ефективний у хворих на БА з алергічним ринітом [35]. У хворих з аспіриновою важкою БА та пізньою БА, асоційованою з ожирінням, швидше за все, можна очікувати ефект адитивної терапії антагоністами лейкотрієнових рецепторів. На жаль, відсутні рандомізовані дослідження ефективності АЛТП при даних фенотипах БА, в т. ч. важкій БА [14].

Результати проведених досліджень щодо ефективності АЛТП у хворих на БА, асоційовану з ожирінням, є досить суперечливими.

Sutherland E. R. та ін. (2010 р.) провели ретроспективний аналіз двох подвійних сліпих, рандомізованих досліджень у паралельних групах протягом 12-тижневого терміну, які порівнювали ефективність флютиказону пропіонату +

сальметеролу 100/50 мкг два рази на день або монтелукаста 10 мг щодня. Пацієнти з легкою та помірною персистою БА були ретроспективно розподілені за ІМТ < 20 кг/м² (знижена вага), 20 – 24.9 кг/м² (нормальна вага), 25 – 29,9 кг/м² (надмірна вага), і ≥ 30 кг/м² (ожиріння). У ході дослідження брали до уваги зміни ОФВ₁ і ранковий пік потоку, частоту використання альбутеролу і частоту щоденних симптомів. Результати показали, що флутиказону пропіонат спричиняє кращу клінічну відповідь у всіх групах, незалежно від ІМТ [117].

Peters-Golden M. та ін. (2006 р.) провели ретроспективний аналіз чотирьох подвійно-сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень 3073 хворих на помірно-тяжку БА, що застосовували монтелукаст (n = 1,439), беклометазон (n = 894) або плацебо (n = 740). Критеріями контролю БА були показники ОФВ₁, частота використання КДБА і нічних пробуджень. Аналіз було проведено після розподілу осіб на групи з використанням класифікації ІМТ: в нормі (< 25,0 кг/м²; 52% хворих), надмірна вага (25 – 29.9 кг/м²; 32%) та ожирінням (≥ 30.0 кг/м²; 16%). Лікувальні групи були збалансовані за ІМТ, демографічними характеристиками і параметрами контролю БА. Реакція на плацебо протягом всіх кінцевих точок в цілому нижча зі збільшенням ІМТ. Аналогічним чином, відповідь на ІГКС зменшується, в той час як відповідь на АЛТП залишалася стабільною. На завершення, дослідники припустили, що ІМТ може впливати на рівень контролю астми, і може по-різному впливати на відповідь на два активних агенти, що потребує подальших досліджень [103].

Фенотип БА з ожирінням викликає труднощі у підборі адекватної фармакотерапії, тому дослідження ефективності альтернативних схем для підтримання контролю над БА, дасть змогу раціонально підходити до вибору ефективного лікування саме цього фенотипу.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

Набір пацієнтів здійснювався базі СОП КЗ «Сумська обласна клінічна лікарня» в період з 2014 по 2015 рік.

У дослідження було включено 90 хворих з діагнозом: «Бронхіальна астма 4 ступеня, тяжка персистуюча форма» з неконтрольованим чи частково контрольованим перебігом БА та супутнім діагнозом «Ожиріння». Формулювання діагнозу БА проводили за матеріалами Наказу МОЗ України №868 від 08.10.2013 року. Ожиріння діагностували шляхом обчислення ІМТ, що у відібраних для дослідження осіб становив ≥ 30 кг/м². Групу дослідження було схвалено комісією з питань етики Медичного інституту Сумського державного університету. На початку дослідження учасникам було запропоновано взяти участь, кожний пацієнт дав письмову згоду. Усі пацієнти пройшли повний обсяг клінічних обстежень. Проводився збір анамнезу захворювання, детальне вивчення амбулаторних карт пацієнтів, виписних довідок із історій хвороб планових та екстрених госпіталізацій. Оцінювався об'єм базисної терапії та проводилось визначення рівня контролю БА у відповідь на проведене лікування. На кожного хворого заповнювалась окрема карта пацієнта, куди і вносились вся вищеперерахована інформація. На основі карт була створена комп'ютерна база даних.

Критерії включення:

- Наявність у хворого БА 4 ступеня;
- ІМТ ≥ 30 кг/м²;
- Неконтрольований або частково контрольований перебіг БА.

Критерії виключення:

- 1, 2, 3 ступені БА;
- Прийом пероральних ГКС для контролю БА;
- ІМТ < 30 кг/м²;
- Контрольований перебіг БА.

Серед 90 хворих на БА 30 (33%) були чоловіки та 60 (67%) – жінки (рис. 1).

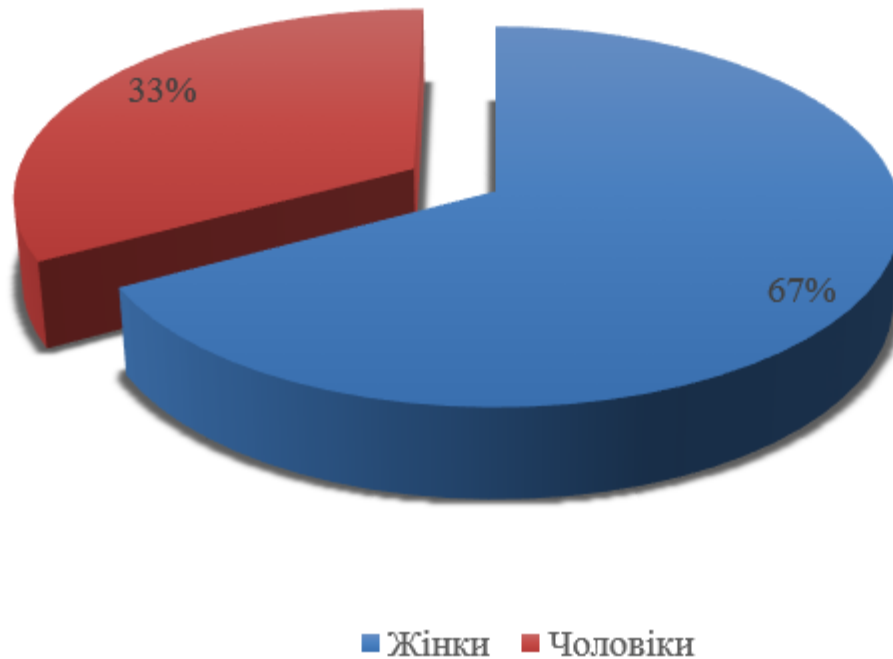


Рисунок 1. Розподіл хворих на бронхіальну астму за статтю.

Вік хворих коливався від 27 до 65 років, середній вік становив $(49,8 \pm 1,92)$ року. Тривалість хвороби знаходилася у межах від 5 до 27 років, середня тривалість становила $12,7 \pm 1,28$ років. ІМТ знаходився у діапазоні від 30 до 40 кг/м², середній ІМТ становив $35,1 \pm 0,95$ кг/м².

2.2. Хід дослідження

Дослідження проводилося у декілька етапів:

- 1) Оцінка рівнів контролю БА, ЯЖ та показників ФЗД у кожного хворого за останні 4 тижні;
- 2) Розподіл хворих на 3 групи для отримання диференційованої терапії протягом наступних 4 тижнів (паціенти були зіставними за статтю, віком, ІМТ, тривалістю захворювання) (рис. 2).

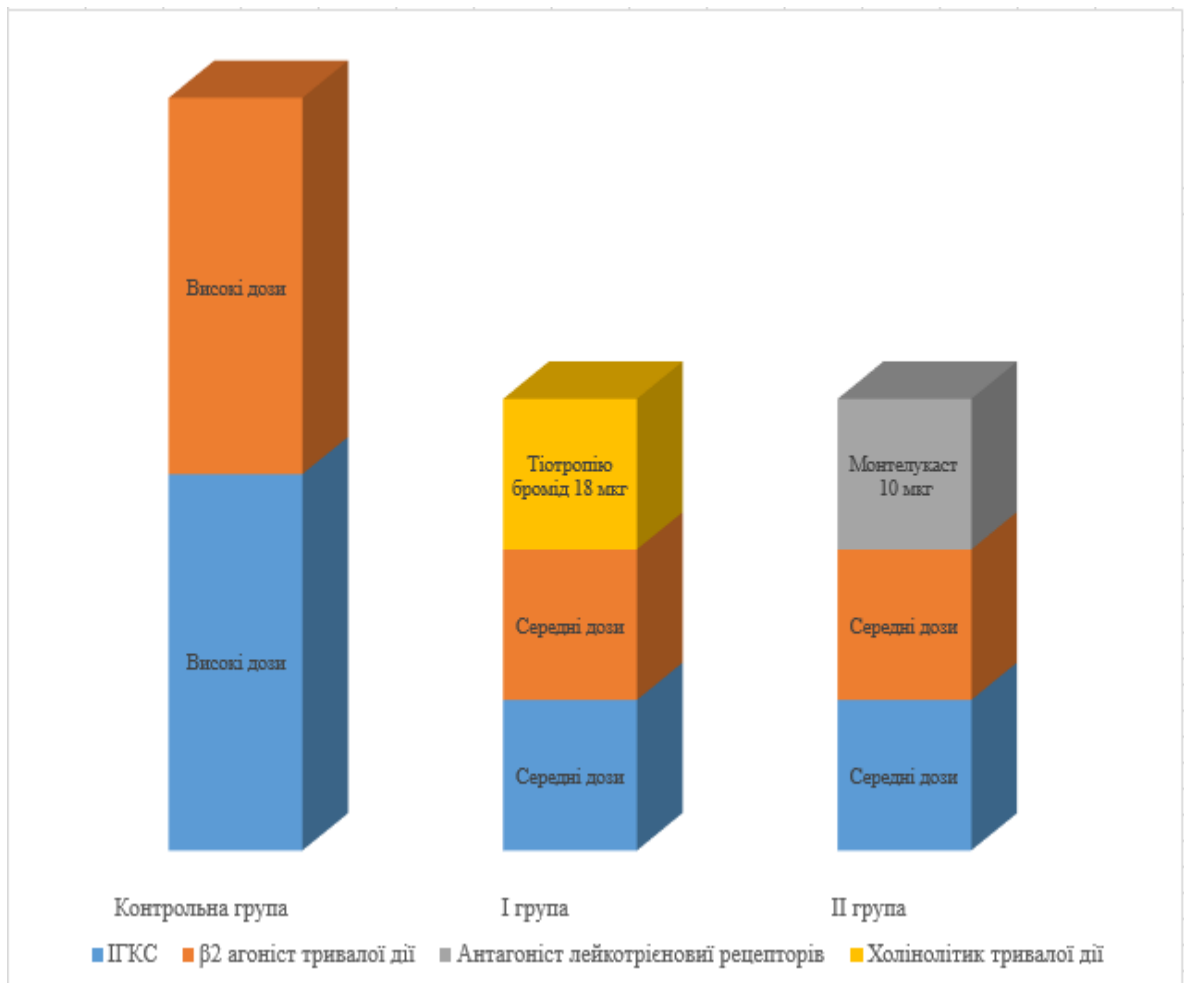


Рисунок 2. Розподіл хворих на бронхіальну астму на групи залежно від отриманої терапії.

І група хворих (n=30) отримувала базисну терапію середніми дозами ІГКС (флютиказону пропіонату – 250 – 500 мкг/добу, беклометазону дипропіонату – 500 – 1000 мкг, будесоніду – 400 – 800 мкг/добу) та ТДБА (формотеролу фумарату – 9 мкг/добу, сальметеролу – 25 мкг/добу) у комбінації з ХЛ тривалої дії (ТІО – 18 мкг/добу).

ІІ група хворих (n=30) отримувала базисну терапію середніми дозами ІГКС (флютиказону пропіонату – 250 – 500 мкг/добу, беклометазону дипропіонату – 500 – 1000 мкг, будесоніду – 400 – 800 мкг/добу) та ТДБА (формотеролу фумарату – 9 мкг/добу, сальметеролу – 25 мкг/добу) у комбінації з АЛТП (антагоніст лейкотрієнових рецепторів монтелукаст 10 мкг/добу).

Контрольна група (n=30) отримувала базисну терапію високими дозами ІГКС (флютиказону пропіонату – 500 – 1000 мкг/добу, беклометазону дипропіонату – 1000 – 2000 мкг/добу, будесоніду – 800 – 1600 мкг/добу) та ТДБА (формотеролу fumarату – 18 мкг/добу, сальметеролу – 50 мкг/добу).

3) Повторне визначення рівнів контролю БА, ЯЖ та показників ФЗД у кожного хворого за останні 4 тижні для оцінки динаміки.

2.3. Методи дослідження

Функцію зовнішнього дихання вивчали за допомогою діагностичного комплексу “Кардіоплюс” (виробництва Україна) у ранкові години або після 30-хвилинного відпочинку перед дослідженням. Дані оцінювали з урахуванням атмосферного тиску, відносної вологості повітря та температури навколишнього середовища.

Визначали такі показники: життєва ємність легень (ЖЄЛ), ОФВ₁, максимальна об’ємна швидкість повітря на рівні видиху 25%, 50%, 75% форсованої життєвої ємності легень (МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅), ПОШ_{вид.} ОФВ₁ – основний показник, що характеризує вентиляційну здатність легень та бронхіальну прохідність. Для визначення зворотності бронхіальної обструкції проводили бронхомоторний тест.

Техніка проведення:

1. Реєстрація вихідних параметрів ФЗД.
2. Інгаляція 200 – 400 мкг КДБА (сальбутамолу).
3. Повторне дослідження параметрів ФЗД через 10 – 15 хв.

Приріст ОФВ₁ на 12% і більше при одночасному абсолютному збільшенні ОФВ₁ не менше ніж на 200 мл свідчить про зворотність бронхіальної обструкції (має діагностичну значимість у підтвердженні діагнозу БА).

Рівень контролю БА оцінювався за допомогою Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5), рекомендованого в доповіді GINA. Опитувальник складається з 5 питань, кожне з яких оцінюється від 0 до 6 балів.

Опитувальник АСQ-5:

1. У середньому за останній тиждень як часто ви прокидалися вночі через напад БА?

0 – ніколи; 1 – майже ніколи; 2 – дуже рідко; 3 – декілька разів; 4 – багато разів; 5 – дуже багато разів; 6 – не можу спати через БА.

2. У середньому за останній тиждень наскільки вираженими були симптоми БА при пробудженні вранці?

0 – відсутність симптомів; 1 – дуже легкі симптоми; 2 – легкі симптоми; 3 – помірні симптоми; 4 – досить важкі симптоми; 5 – важкі симптоми; 6 – дуже важкі симптоми.

3. Загалом за останній тиждень наскільки ви були обмежені в повсякденній діяльності через БА?

0 – зовсім не обмежений; 1 – обмежено зовсім незначно; 2 – злегка обмежений; 3 – обмежено помірно; 4 – дуже обмежений; 5 – надзвичайно обмежений; 6 – повністю обмежений.

4. Загалом за останній тиждень опишіть ступінь задишки, пов'язаної з БА?

0 – відсутня; 1 – дуже невелика; 2 – невелика; 3 – помірна; 4 – досить виражена; 5 – значна; 6 – дуже виражена.

5. Загалом за останній тиждень скільки часу ви відчували затруднення дихання?

0 – анітрохи; 1 – практично не відчував; 2 – невеликий період часу; 3 – помірна кількість часу; 4 – велика кількість часу; 5 – велику частину часу; 6 – весь час.

Усі бали сумуються, потім сума ділиться на число запитань (5), тобто загальний індекс може бути від 0 до 6.

Рівень контролю БА розраховували відповідно до кількості набраних балів (табл. 2).

Для визначення ЯЖ хворих використовували загальний опитувальник SF-36, що містить 36 запитань, згрупованих у 8 доменів: «фізична активність», «роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності», «фізичний біль»,

«загальне сприйняття здоров'я», «життєздатність», «соціальна активність», «роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності», «психічне здоров'я». Опитувальник SF-36 дозволяє отримати кількісну характеристику ЯЖ за вказаними критеріями.

Таблиця 2.

Інтерпретація результатів тесту ACQ-5

| Індекси | Рівень контролю над БА згідно з GINA | | |
|---------|--------------------------------------|--------------------|--------------------|
| | контроль | частковий контроль | неконтрольована БА |
| ACQ-5 | < 0,75 | 0,75-1,50 | > 1,5 |

Підрахунок балів здійснювався за допомогою розрахункової таблиці. Показники можуть коливатися від 0 до 100, при цьому 100 є найкращим з можливих значень.

Опитувальник SF-36:

1. У цілому Ви оцінили б стан Вашого здоров'я як:

1 – відмінне; 2 – дуже гарне; 3 – гарне; 4 – посереднє; 5 – погане

2. Як би Ви в цілому оцінили своє здоров'я зараз у порівнянні з тим, що було рік тому?

1 – значно краще, ніж рік тому; 2 – трохи краще, ніж рік тому; 3 – приблизно таке ж, як рік тому; 4 – дещо гірше, ніж рік тому; 5 – набагато гірше, ніж рік тому.

3. Чи обмежує Вас стан Вашого здоров'я в даний час у виконанні перерахованих нижче фізичних навантажень? Якщо так, то якою мірою?

| Вид фізичної активності | Так, значно обмежує | Так, трохи обмежує | Ні, зовсім не обмежує |
|-------------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|
| А. Важкі фізичні навантаження такі як біг, підняття важких предметів, заняття силовими видами спорту | 1 | 2 | 3 |
| Б. Помірні фізичні навантаження, такі як пересунути стіл, попрацювати з пирососом, збирати гриби чи ягоди | 1 | 2 | 3 |
| В. Підняти або нести сумку з продуктами | 1 | 2 | 3 |
| Г. Піднятися пішки по сходах на кілька прольотів | 1 | 2 | 3 |
| Д. Піднятися пішки по сходах на один проліт | 1 | 2 | 3 |
| Е. Нахилитися, стати на коліна, присісти навпочіпки | 1 | 2 | 3 |
| Ж. Пройти відстань більше одного кілометра | 1 | 2 | 3 |
| З. Пройти відстань у кілька кварталів | 1 | 2 | 3 |
| І. Пройти відстань в один квартал | 1 | 2 | 3 |
| К. Самостійно вимитися, одягтися | 1 | 2 | 3 |

4. Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш фізичний стан викликав труднощі у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого:

| Вид обмеження діяльності | Так | Ні |
|---|-----|----|
| А. Довелося скоротити кількість часу, що витрачається на роботу чи інші справи | 1 | 2 |
| Б. Виконали менше, ніж хотіли | 1 | 2 |
| В. Ви були обмежені у виконанні якого-небудь певного виду роботи або іншої діяльності | 1 | 2 |
| Г. Були труднощі при виконанні своєї роботи або інших справ (наприклад, вони потребували додаткових зусиль) | 1 | 2 |

5. Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш емоційний стан викликав труднощі у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого:

| Вид обмеження діяльності | Так | Ні |
|--|-----|----|
| А. Довелося скоротити кількість часу, що витрачається на роботу чи інші справи | 1 | 2 |
| Б. Виконали менше, ніж хотіли | 1 | 2 |
| В. Виконували свою роботу чи інші справи не так акуратно, як зазвичай | 1 | 2 |

6. Наскільки Ваш фізичний або емоційний стан протягом останніх 4 тижнів заважав Вам проводити час з сім'єю, друзями, сусідами або в колективі?
1 – зовсім не заважало; 2 – трохи; 3 – помірно; 4 – сильно; 5 – дуже сильно.

7. Наскільки сильний фізичний біль Ви відчували за останні 4 тижні?

1 – зовсім не відчував (ла); 2 – дуже слабкий; 3 – слабкий; 4 – помірний; 5 – сильний; 6 – дуже сильний.

8. До якої міри біль протягом останніх 4 тижнів заважав Вам займатися Вашою нормальною роботою (включаючи роботу поза домом і по будинку)?

1 – зовсім не заважала; 2 – трохи; 3 – помірно; 4 – сильно; 5 – дуже сильно.

9. Як часто протягом останніх 4 тижнів (запитання див. табл.)

| Відчуття | Весь час | Більшу частину часу | Часто | Іноді | Рідко | Жодного разу |
|--|----------|---------------------|-------|-------|-------|--------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| А. Ви відчували себе бадьорим(ою)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Б. Ви сильно нервували? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| В. Ви відчували себе таким (ою) пригніченим (ою), що ніщо не могло Вас підбадьорити? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Г. Ви відчували себе спокійним (ою)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Д. Ви відчували себе повним (ою) сил і енергії? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Е. Ви відчували себе пригніченим (ою) і сумним (ою)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Ж. Ви відчували себе змученим (ою)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

| | | | | | | |
|--------------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 3. Ви відчували себе щасливим (ою)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| І. Ви відчували себе втомленим (ою)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

10. Як часто останні 4 тижні Ваш фізичний або емоційний стан заважав Вам активно спілкуватися з людьми (відвідувати друзів, родичів і т. п.)?

1 – весь час; 2 – велику частину часу; 3 – іноді; 4 – рідко; 5 – жодного разу.

11. Наскільки вірним або невірним по відношенню до Вас є кожне з нижче перелічених тверджень?

| Твердження | Вірно | В основному вірно | Не знаю | В основному невірнo | Невірнo |
|---|-------|-------------------|---------|---------------------|---------|
| А. Мені здається, що я більш схильний до хвороб, ніж інші | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Б. Моє здоров'я не гірше, ніж у більшості моїх знайомих | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| В. Я очікую, що моє здоров'я погіршиться | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Г. У мене відмінне здоров'я | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Статистичну обробку отриманих результатів проводили згідно з методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Ст'юдента та коефіцієнта кореляції за допомогою ліцензованої програми Microsoft Office 2016.

РОЗДІЛ 3. Результати дослідження

3.1. Оцінка динаміки рівнів контролю бронхіальної астми у хворих з ожирінням

При опитуванні хворих на початковому етапі було встановлено, що у переважної більшості БА мала неконтрольований перебіг (60 хворих – неконтрольована БА, 30 хворих – частково контрольована БА) (табл. 3), що відобразилося на високих показниках тесту АСQ-5 у всіх групах.

Таблиця 3.

Розподіл хворих за рівнем контролю бронхіальної астми у групах до призначення диференційованої терапії

| Рівень контролю бронхіальної астми | Контрольна група, % | I група, % | II група, % |
|------------------------------------|---------------------|------------|-------------|
| Контрольована | 0 | 0 | 0 |
| Частково контрольована | 23 | 40 | 33 |
| Неконтрольована | 77 | 60 | 67 |

Повторне анкетування через 4 тижні проведеної терапії показало достовірне зниження показників тесту АСQ-5 у всіх групах, контрольований перебіг БА спостерігався у 42 хворих, частково контрольований – у 30 хворих, неконтрольований – лише у 18 хворих (табл. 4).

У відсотковому відношенні кількість хворих з різним рівнем контролю БА у групах змінився таким чином: кількість хворих з неконтрольованою БА у контрольній групі зменшилася на 54%, у I групі – на 36%, у II групі – на 54%; кількість хворих з частково контрольованою БА у контрольній групі зросла на 14%, у I групі – зменшилася на 7%, у II групі – зменшилася на 3%; кількість хворих з контрольованою БА у контрольній групі зросла на 40%; у I групі – на 43%, у II групі – на 57%. Таким чином, у всіх групах зросла частка хворих з контрольованою БА і зменшилася – з неконтрольованою БА.

Таблиця 4.

Розподіл хворих за рівнем контролю бронхіальної астми у групах після 4-тижневої терапії

| Рівень контролю бронхіальної астми | Контрольна група, % | I група, % | II група, % |
|------------------------------------|---------------------|------------|-------------|
| Контрольована | 40 | 43 | 57 |
| Частково контрольована | 37 | 33 | 30 |
| Неконтрольована | 23 | 24 | 13 |

Середні показники балів за тестом АСQ-5 покращилися у кожній з трьох груп і достовірно різнилися між собою (табл. 5).

Таблиця 5.

Динаміка показників тесту АСQ-5 залежно від характеру базисної терапії

| Показник | Контрольна група | P ₁ | I група | P ₂ | II група | P ₃ |
|------------------|------------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|
| Бали тесту АСQ-5 | 3,48±1,068 | <0,05 | 3,25±1,053 | <0,05 | 3,37±1,061 | <0,05 |
| | 1,32±0,027 | | 1,18±0,093* | | 1,02±0,091* | |

Примітки:

1. чисельник – показники до лікування;
2. знаменник – показники після лікування;
3. P₁, P₂, P₃ – вірогідність відмінностей показників до лікування порівняно з такими після 4-тижневої терапії;
4. * – вірогідність відмінностей (p<0,05) показників I та II груп порівняно з контрольною після 4-тижневої терапії.

Найкращі показники мали пацієнти II групи (рис. 3)

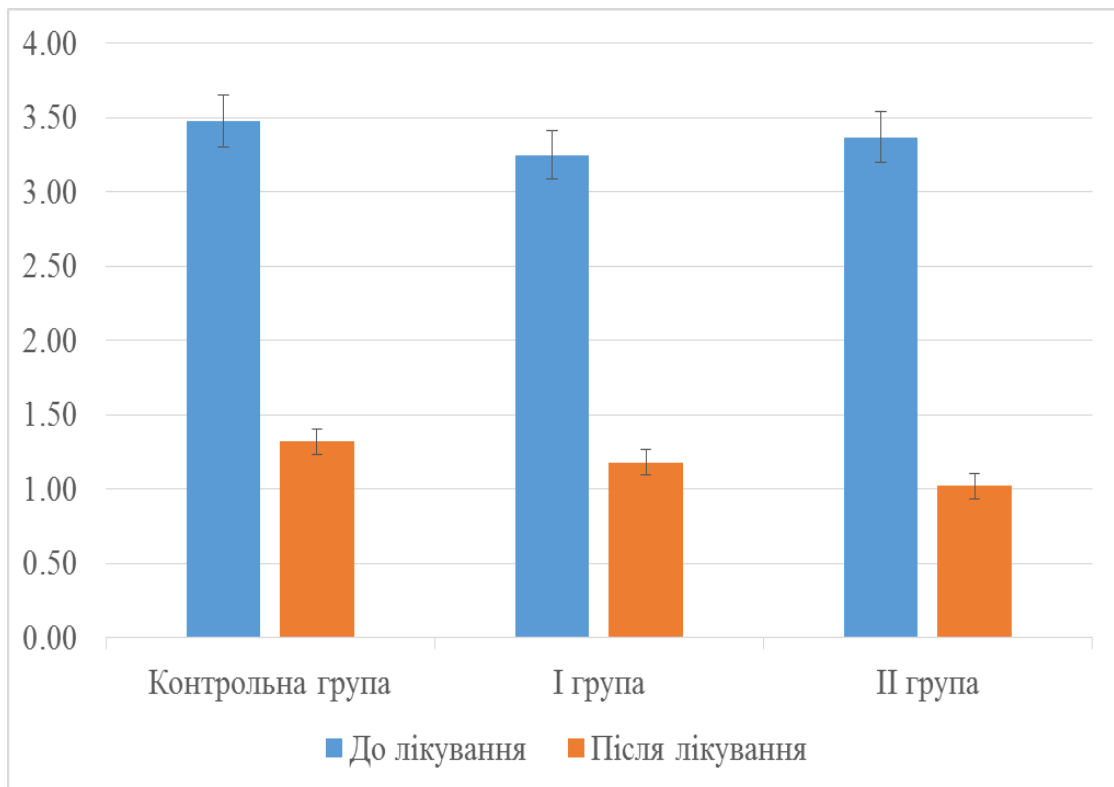


Рисунок 3. Динаміка показників тесту ACQ-5 у різних групах

У хворих II групи спостерігалася достовірна різниця показників тесту ACQ-5 залежно від віку. Так, виявилось що кількість хворих віком до 40 років з добре контрольованою БА більша, ніж таких віком більше 40 років, про що свідчать відповідні середні показники тесту ACQ-5 (табл. 6).

Таблиця 6.

Показники тесту ACQ-5 у II групі пацієнтів залежно від віку

| Показник | II група | |
|------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Вік < 40 років (n=12) | Вік > 40 років (n=18) |
| Бали тесту ACQ-5 | 0,77±0,12 | 1,23±0,09* |

Примітка. * – вірогідність відмінності ($p < 0,05$) показників хворих віком < 40 років порівняно з такими у хворих віком > 40 років

Такі результати імовірно свідчать про кращу ефективність антилейкотрієнових препаратів у хворих до 40 років з меншою тривалістю захворювання та відсутністю органічних змін бронхів (рис. 4).

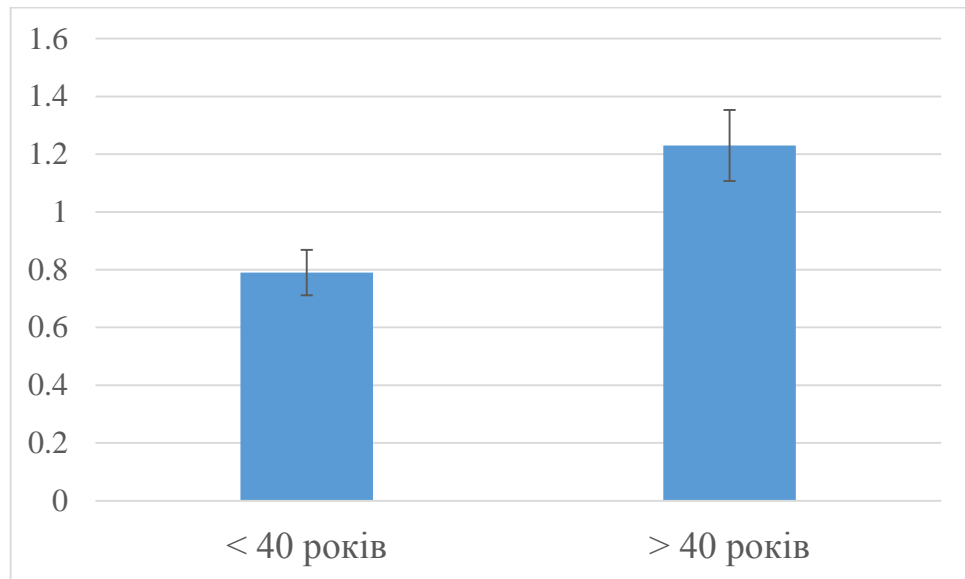


Рисунок 4. Середні показники тесту ACQ-5 у II групі

При проведенні кореляційного аналізу було показано, що зростання показника віку тісно корелює зі зниженням показників тесту ACQ-5 (коефіцієнт кореляції – 0,38, $p < 0,05$).

Коефіцієнти кореляції між віком та показниками тесту ACQ-5 у групах хворих наведені у таблиці (табл. 7).

Таблиця 7.

Кореляційні зв'язки віку з показниками тесту ACQ-5

| Показники тесту | Контрольна група | | I група | | II група | |
|--------------------------|------------------|------|---------|------|----------|------|
| | R | P | R | P | R | P |
| Середній бал тесту ACQ-5 | 0,15 | 0,05 | 0,38 | 0,02 | 0,12 | 0,04 |

У інших двох групах достовірної різниці показників у пацієнтів залежно від віку не спостерігалось. Достовірної різниці показників залежно від ІМТ, статі теж не виявлено.

3.2. Оцінка динаміки рівнів якості життя у хворих на бронхіальну астму з ожирінням

Порівняння рівнів ЯЖ хворих на БА та ожиріння згідно з опитувальником SF-36 виявило покращення показників порівняно з вихідними даними, проте не всі вони були статистично значимими (табл. 8).

Після проведеної 4-тижневої терапії у контрольній групі пацієнтів відбулося статистично значиме ($p < 0,05$) покращення показників «фізична активність», «біль», «роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності», «психічне здоров'я».

Таблиця 8.

Динаміка показників якості життя у хворих після 4-тижневої терапії

| Параметри | Бали | P ₁ | Бали | P ₂ | Бали | P ₃ |
|---|------------------|----------------|------------|----------------|------------|----------------|
| | Контрольна група | | I група | | II група | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Фізична активність | 33,5±7,32 | <0,05 | 34,9±9,12 | <0,05 | 34,4±8,77 | <0,05 |
| | 42,4±4,11 | | 51,5±6,93* | | 63,9±5,72* | |
| Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності | 13,3±2,96 | <0,05 | 12,7±2,08 | <0,05 | 13,6±3,01 | <0,05 |
| | 17,6±4,41 | | 33,3±6,26* | | 38,1±3,31* | |
| Біль | 42,1±4,48 | <0,05 | 44,8±5,19 | <0,05 | 43,7±4,61 | <0,05 |
| | 53,5±9,17 | | 58,3±5,82 | | 59,2±5,22 | |
| Загальне здоров'я | 29,7±5,91 | <0,05 | 30,7±6,41 | <0,05 | 35,3±7,02 | <0,05 |
| | 37,4±4,23 | | 50,6±3,91* | | 68,8±5,42* | |
| Життєздатність | 29,8±3,15 | <0,05 | 31,3±3,21 | <0,05 | 33,6±3,78 | <0,05 |
| | 32,7±6,53 | | 51,3±4,29* | | 62,3±5,87* | |
| Соціальна активність | 38,2±5,26 | <0,05 | 37,4±5,13 | <0,05 | 39,2±4,98 | <0,05 |
| | 43,0±6,92 | | 48,6±4,53 | | 58,6±5,72* | |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--|-----------|-------|-----------|-------|------------|-------|
| Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності | 30,1±3,84 | <0,05 | 32,2±4,63 | <0,05 | 31,8±3,23 | <0,05 |
| | 36,8±3,12 | | 37,0±8,21 | | 53,6±4,31* | |
| Психічне здоров'я | 39,7±3,85 | <0,05 | 40,3±4,01 | <0,05 | 42,2±4,38 | <0,05 |
| | 50,1±5,18 | | 50,5±6,91 | | 63,3±5,11* | |

Примітки:

1. чисельник – показники до лікування;
2. знаменник – показники після 4-тижневої терапії;
3. P_1, P_2, P_3 – вірогідність відмінностей показників до та після проведення 4-тижневої терапії;
4. * – вірогідність відмінностей ($p < 0,05$) показників у I та II групах порівняно з контрольною після проведення 4-тижневої терапії.

У I та II досліджуваних групах спостерігалось статистично значиме підвищення балів порівняно з вихідними даними за всіма розділами ($p < 0,05$). Порівнюючи з контрольною групою, у I групі достовірно покращилися показники за розділами «фізична активність», «роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності», «загальне здоров'я», «життєздатність» ($p < 0,05$); у II групі – «фізична активність», «загальне здоров'я», «життєздатність», «соціальна активність», «роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності», «психічне здоров'я» ($p < 0,05$) (рис. 5).

Вихідна кількість балів у досліджуваних та контрольній групах за розділом «фізична активність» була зниженою, після проведення 4-тижневої терапії спостерігалось статистично значиме підвищення балів у кожній з груп відносно вихідних даних і у I групі відносно контрольної, а у II групі порівняно з I групою ($p < 0,05$) (рис. 6)

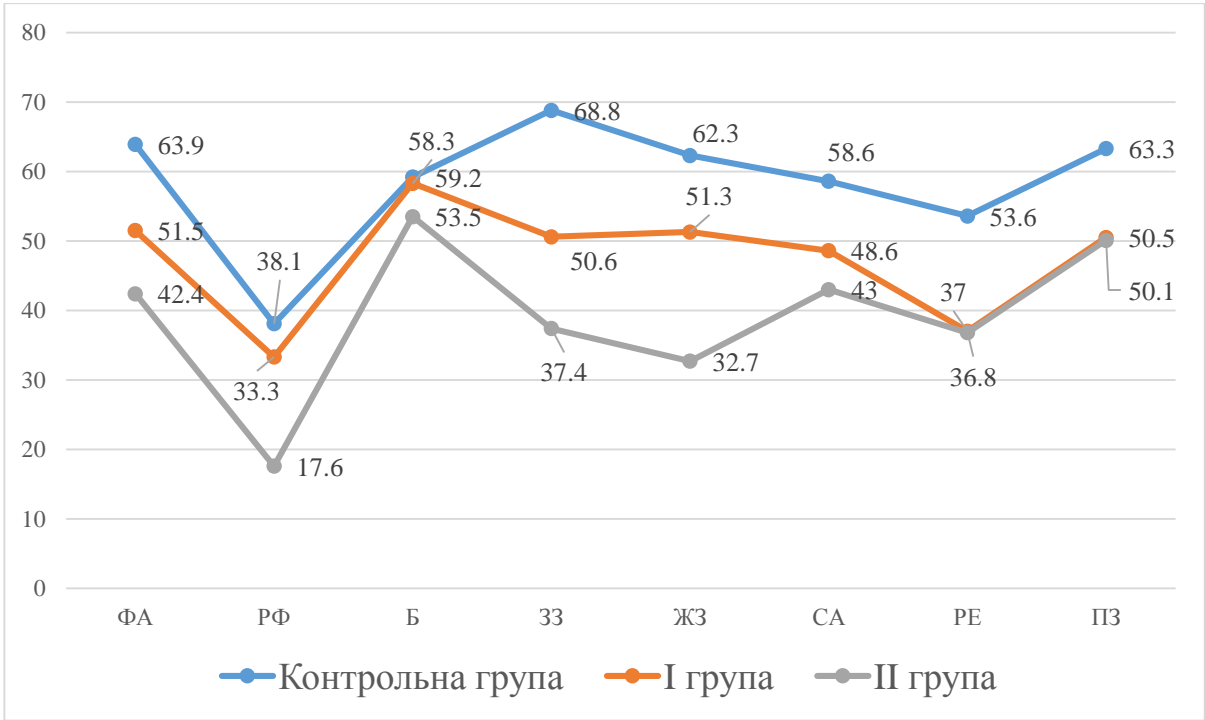


Рисунок 5. Порівняння показників якості у хворих різних груп після 4-тижневої диференційованої терапії

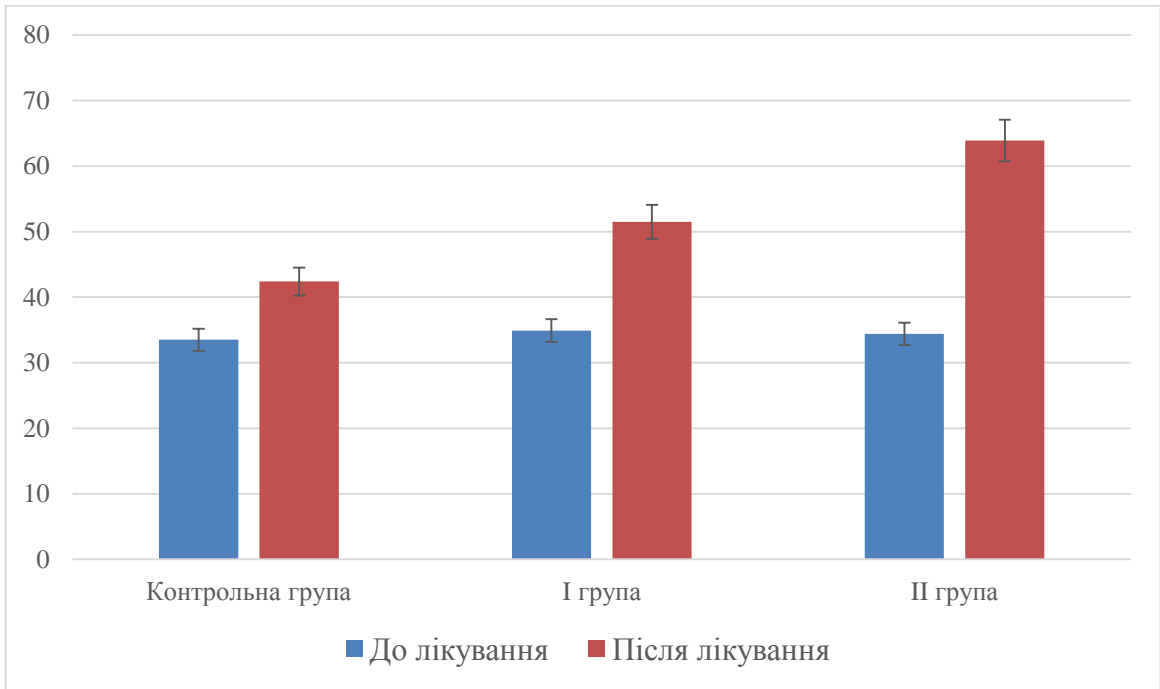


Рисунок 6. Динаміка показників за розділом «фізична активність» у різних групах

Вихідна кількість балів за розділом «роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності» була найнижчою порівняно з іншими розділами у кожній з груп, проте у ході лікування спостерігалася позитивна динаміка даного показника у всіх групах, хоча статистично значиме підвищення відбулося у I та II досліджуваних групах відносно контрольної ($p < 0,05$), а статистично значимої відмінності між I та II групами не було (рис. 7).

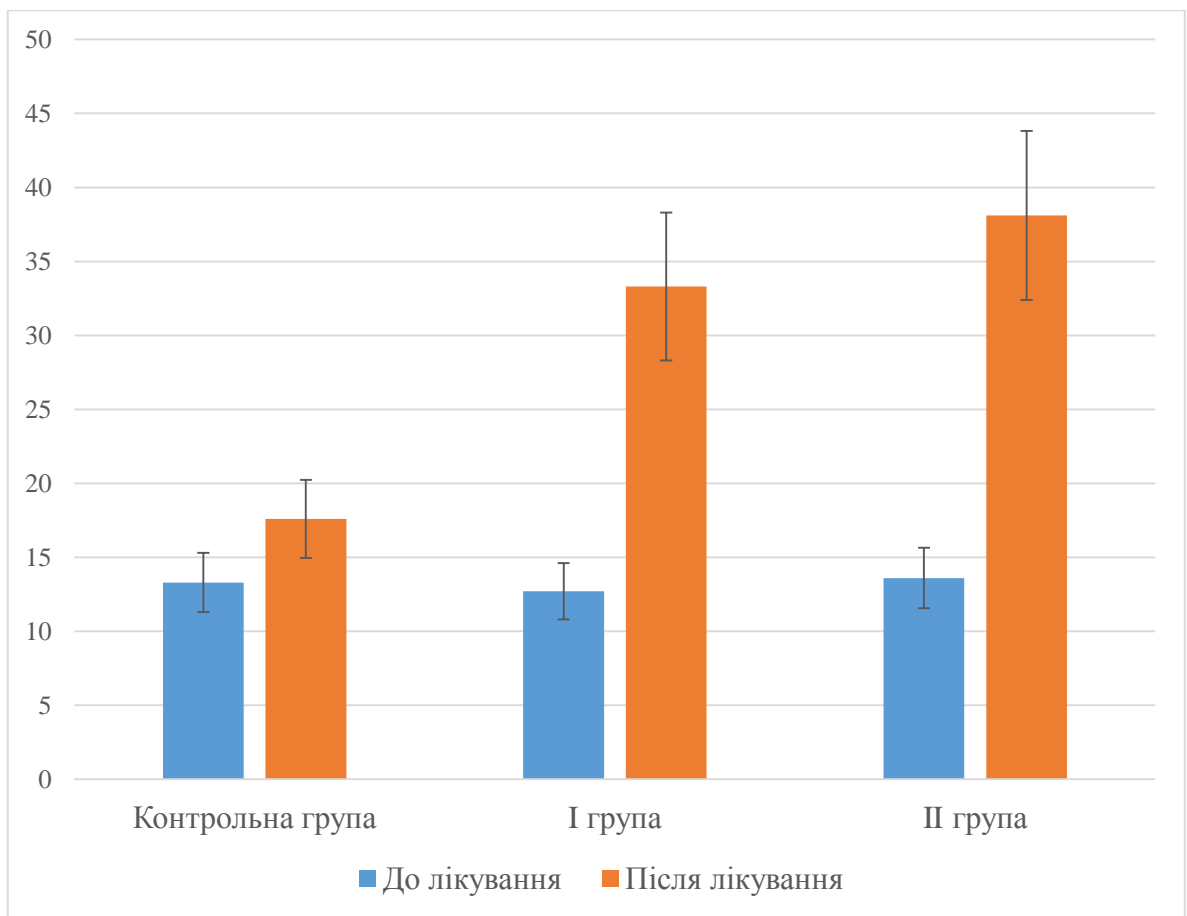


Рисунок 7. Динаміка показників за розділом «роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності» у різних групах

Біль не є характерною ознакою БА, проте даний показник у кожній з груп на початку дослідження був низьким, у ході проведеної терапії спостерігалася статистично достовірне підвищення балів у I та II досліджуваних групах та у групі контролю ($p < 0,05$), проте достовірної різниці між групами не виявлено, хоча загалом помітна позитивна динаміка показників (рис. 8).

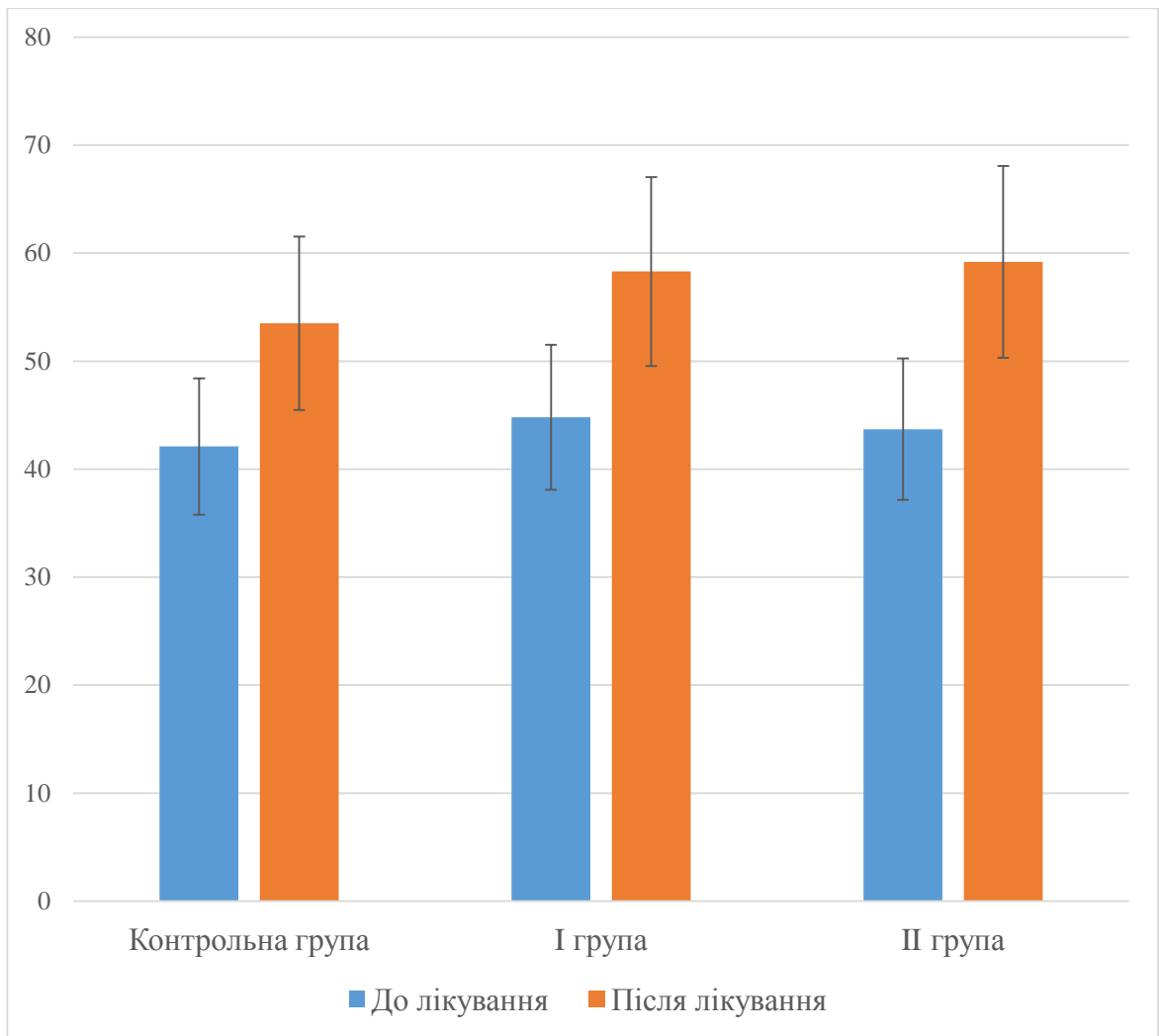


Рисунок 8. Динаміка показників за розділом « біль» у різних групах

Вихідна кількість балів за розділом «загальне здоров'я» була зниженою, після 4-тижневої терапії відбулося статистично достовірне підвищення показників у всіх групах ($p < 0,05$). У I та II групі спостерігалися статистично достовірно вищі бали порівняно з контрольною групою, а у II досліджуваній групі – вищі порівняно з I групою ($p < 0,05$) (рис. 9).

Динаміка показників за розділом «життєздатність» подібна до розділу «загальне здоров'я» (рис. 10).

Виявлена позитивна динаміка балів за розділом «соціальна активність» у хворих усіх груп (статистично достовірне підвищення ($p < 0,05$); а також достовірно кращі показники у хворих II групи порівняно з I групою ($p < 0,05$) (рис. 11).

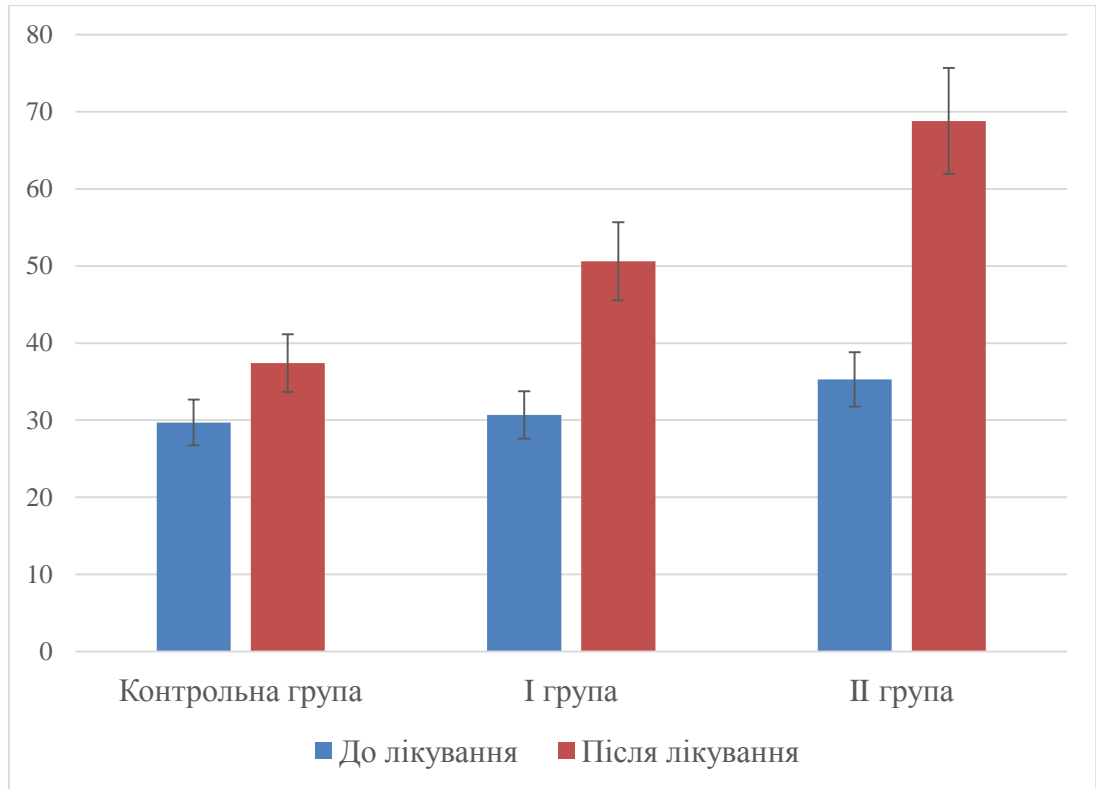


Рисунок 9. Динаміка показників за розділом «загальне здоров'я» у різних групах

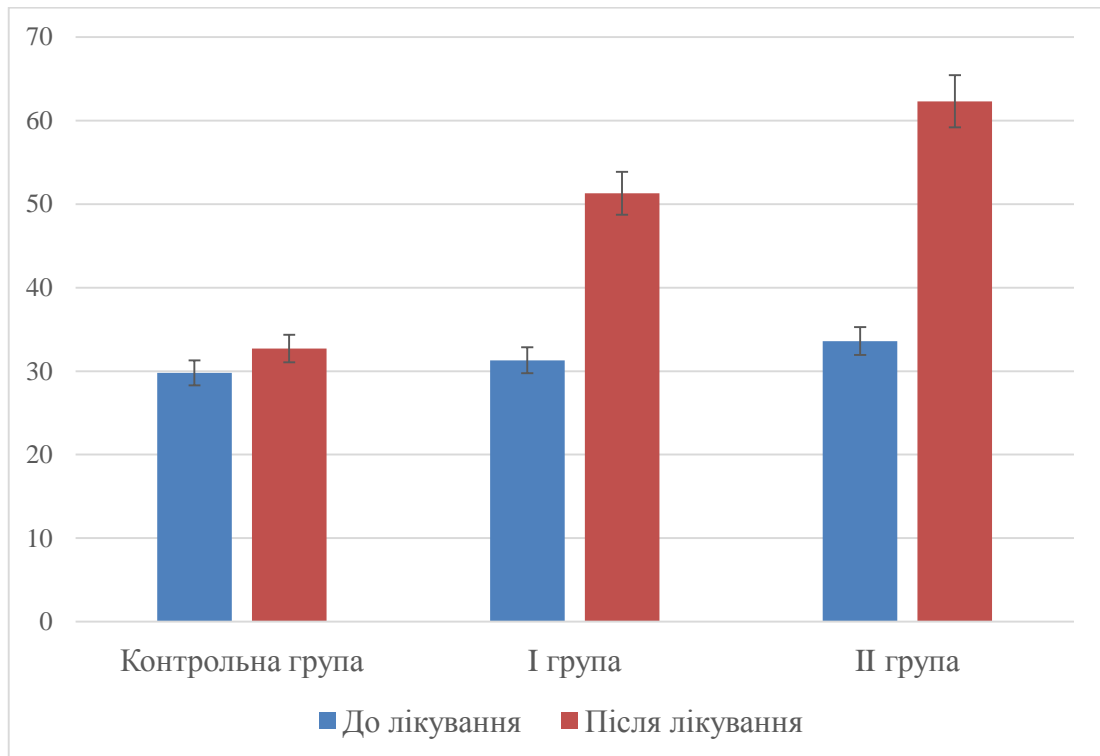


Рисунок 10. Динаміка показників за розділом «життєздатність» у різних групах

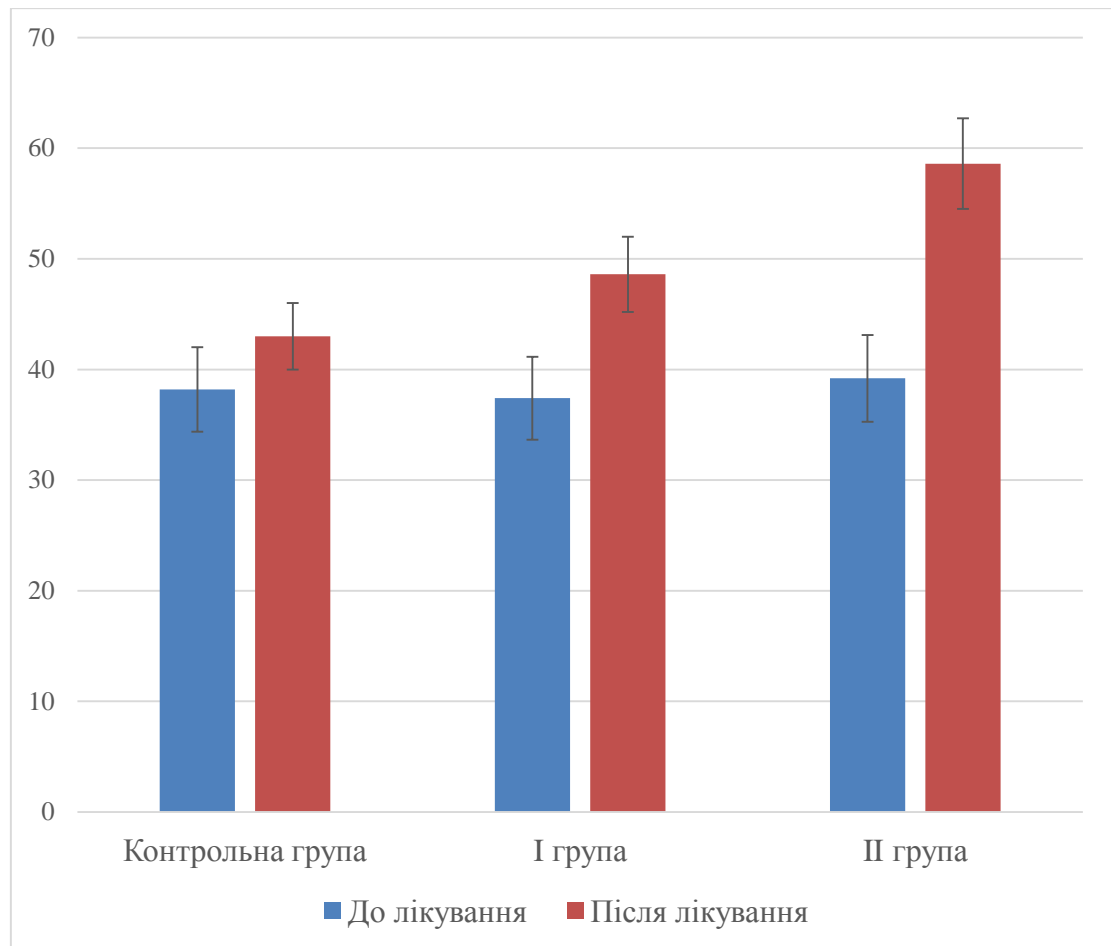


Рисунок 11. Динаміка показників за розділом «соціальна активність» у різних групах.

Вихідні показники за розділом «роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності» становили у контрольній групі ($30,1 \pm 3,84$) балів, у I групі – ($32,2 \pm 4,63$) балів, у II групі – ($31,8 \pm 3,23$) балів.

Після проведення 4-тижневої терапії відбулося статистично достовірне підвищення балів у всіх досліджуваних групах та в групі контролю порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$), проте найкращі показники спостерігалися у хворих II групи ($53,6 \pm 4,31$) балів ($p < 0,05$) (рис. 12).

Динаміка балів за розділом «психічне здоров'я» подібна до розділу «роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності»: статистично достовірне підвищення показників відбулося у всіх групах ($p < 0,05$), а також у II групі відносно I групи ($p < 0,05$) (рис. 13).

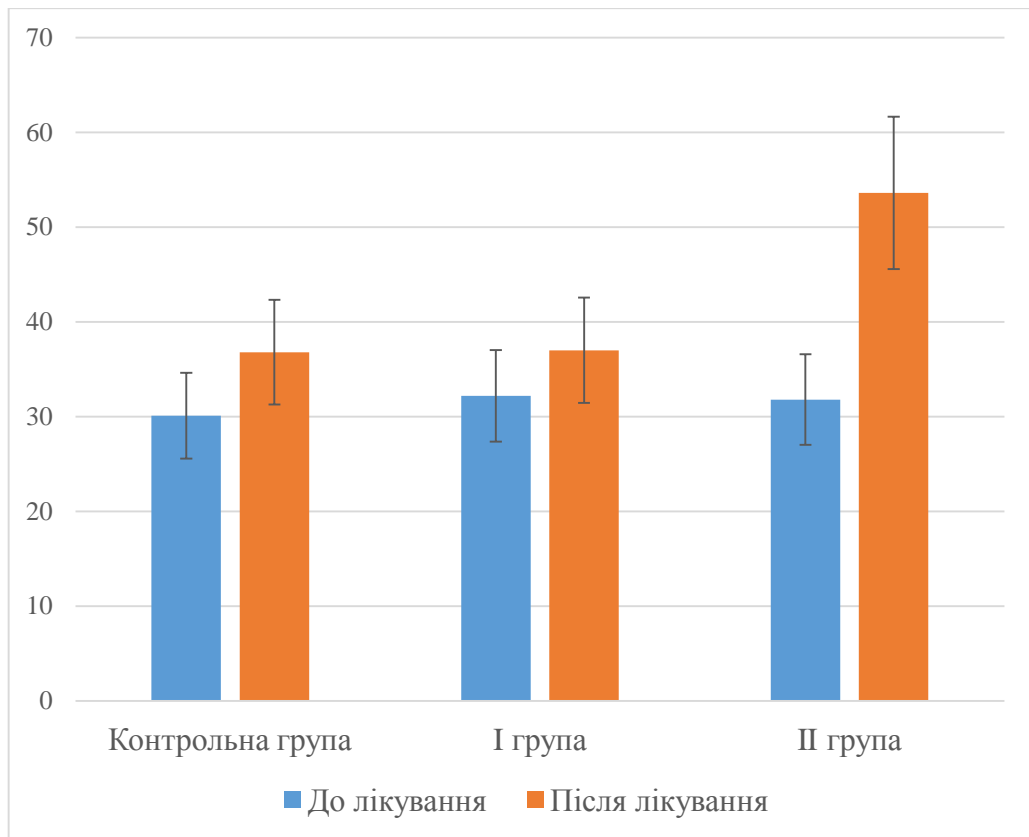


Рисунок 12. Динаміка показників за розділом «роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності» у різних групах

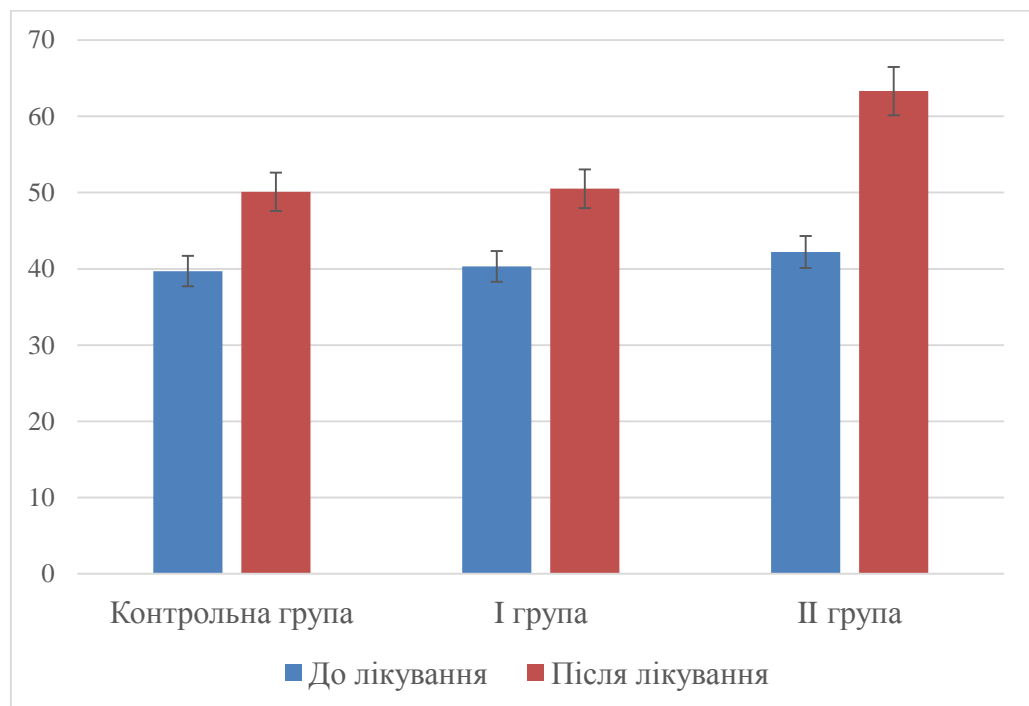


Рисунок 13. Динаміка показників за розділом «психічне здоров'я» у різних групах

Найбільше підвищення показників ЯЖ спостерігалось у хворих II групи, причому виявлено зв'язок з віком пацієнтів (табл. 9).

Таблиця 9.

Показники тесту SF-36 залежно від віку

| Параметри | Бали | |
|--|-----------------|----------------|
| | Більше 40 років | Менше 40 років |
| Фізична активність | 62,9±3,8 | 64,9±9,46 |
| Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності | 33,7±6,3 | 42,6±3,5* |
| Біль | 59,0±4,5 | 65,4±6,6* |
| Загальне здоров'я | 57,5±8,84 | 68,1±9,26* |
| Життєздатність | 51,4±4,7 | 73,2±6,78* |
| Соціальна активність | 55,6±6,45 | 61,5±3,6 |
| Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності | 48,8±6,7 | 58,4±6,57* |
| Психічне здоров'я | 58,4±4,2 | 68,2±6,85* |

Примітка: * – вірогідність відмінностей ($p < 0,05$) показників у хворих віком менше 40 років порівняно з такими у хворих віком більше 40 років.

У хворих віком менше 40 років спостерігалось статистично значиме підвищення показників порівняно з такими у старших осіб (більше 40 років) за розділами: «роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності», «біль», «загальне здоров'я», «життєздатність», «роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності», «психічне здоров'я» (рис. 14).

Коефіцієнти кореляції між віком та показниками ЯЖ наведені у таблиці (табл. 10).

У інших групах достовірної різниці показників ЯЖ залежно від віку не виявлено. Достовірної різниці показників залежно від ІМТ, статі теж не виявлено.

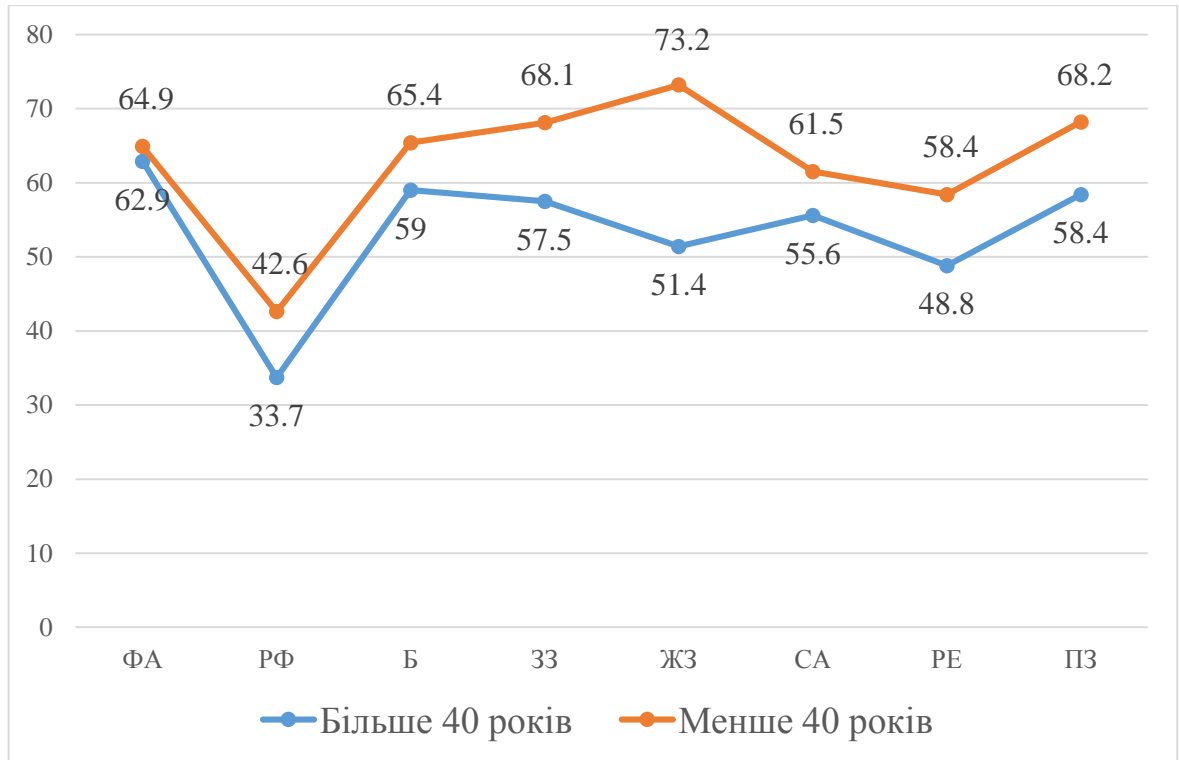


Рисунок 14. Порівняння показників якості життя у II групі залежно від віку

Таблиця 10.

Кореляційні взаємозв'язки віку з показниками якості життя

| Показники | Контрольна група | | I група | | II група | |
|-----------|------------------|------|---------|------|----------|------|
| | r | p | r | p | r | P |
| ФА | -0,21 | 0,05 | -0,23 | 0,05 | -0,38 | 0,01 |
| РФ | 0,12 | 0,06 | 0,15 | 0,04 | 0,35 | 0,01 |
| Б | 0,18 | 0,06 | 0,20 | 0,05 | 0,30 | 0,02 |
| ЗЗ | -0,22 | 0,05 | -0,25 | 0,04 | -0,36 | 0,01 |
| ЖЗ | -0,15 | 0,04 | -0,15 | 0,05 | -0,28 | 0,02 |
| СА | -0,14 | 0,05 | -0,15 | 0,04 | -0,31 | 0,02 |
| РЕ | 0,17 | 0,05 | 0,20 | 0,03 | 0,30 | 0,01 |
| ПЗ | -0,11 | 0,04 | -0,15 | 0,03 | -0,39 | 0,01 |

3.3. Оцінка динаміки показників функції зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму з ожирінням

Дослідження ФЗД показало наявність значного зниження показників, що загалом відповідає ступені тяжкості БА, до того ж ускладнюється наявністю ожиріння. Після проведеної терапії показники зросли у всіх групах, що є статистично значимим порівняно з вихідними даними (табл. 11).

Показники досліджуваних груп вищі порівняно з контрольною, причому у II групі кращі ніж у I, але ці відмінності не є статистично вірогідним ($p > 0,05$) (рис. 15).

Таблиця 11.

Динаміка показників функції зовнішнього дихання після 4-тижневої терапії

| Показники, (%) | Контроль на група | P_1 | I група | P_2 | II група | P_3 |
|--------------------|-------------------|--------|-----------|--------|-----------|--------|
| ЖЄЛ | 50,8±1,52 | <0,001 | 51,7±1,82 | <0,001 | 52,1±1,91 | <0,001 |
| | 61,9±1,75 | | 70,3±1,93 | | 75,1±1,83 | |
| ОФВ ₁ | 52,2±2,07 | <0,001 | 54,5±2,43 | <0,001 | 53,4±2,13 | <0,001 |
| | 61,6±1,99 | | 67,8±2,08 | | 68,5±2,17 | |
| МОШ ₂₅ | 57,4±3,97 | <0,05 | 58,1±4,01 | <0,01 | 60,6±4,21 | <0,05 |
| | 66,9±2,36 | | 72,5±3,70 | | 74,7±3,81 | |
| МОШ ₅₀ | 51,3±3,51 | <0,001 | 49,7±2,98 | <0,001 | 53,1±3,61 | <0,001 |
| | 60,1±2,86 | | 66,3±1,78 | | 70,3±1,63 | |
| МОШ ₇₅ | 50,9±2,79 | <0,001 | 53,2±2,86 | <0,001 | 51,7±2,75 | <0,01 |
| | 59,3±3,91 | | 64,9±2,35 | | 69,5±2,44 | |
| ПОШ _{вид} | 54,2±3,11 | <0,001 | 52,3±2,88 | <0,001 | 55,5±3,01 | <0,001 |
| | 63,5±2,19 | | 70,6±2,28 | | 72,9±2,31 | |

Примітки:

1. чисельнику – показники до лікування;
2. знаменнику – показники після лікування;
3. p_1 , p_2 , p_3 – вірогідність відмінності виявлених показників порівняно з вихідними даними.

Серед хворих II групи виявляється кореляція середньої сили показників з віком (у осіб віком менше 40 років показники статистично вірогідно нижчі за такі у осіб віком більше 40 років, хоча вони є кращими за вихідні показники (табл. 12, рис. 16).

Таблиця 12.

Показники функції зовнішнього дихання у II групі залежно від віку

| Показники, (%) | Менше 40 років | Більше 40 років |
|--------------------|----------------|-----------------|
| ЖЄЛ | 82±2,21 | 70,5±3,31* |
| ОФВ ₁ | 73,45±1,98 | 65,2±1,52* |
| МОШ ₂₅ | 79,8±1,91 | 71,3±2,45* |
| МОШ ₅₀ | 73,6±2,81 | 68,1±1,97* |
| МОШ ₇₅ | 74,9±2,44 | 65,9±1,77* |
| ПОШ _{вид} | 76,8±2,51 | 70,3±2,89* |

Примітка. * – вірогідність відмінності ($p < 0,05$) показників у хворих віком менше 40 років порівняно з такими у хворих віком більше 40 років.

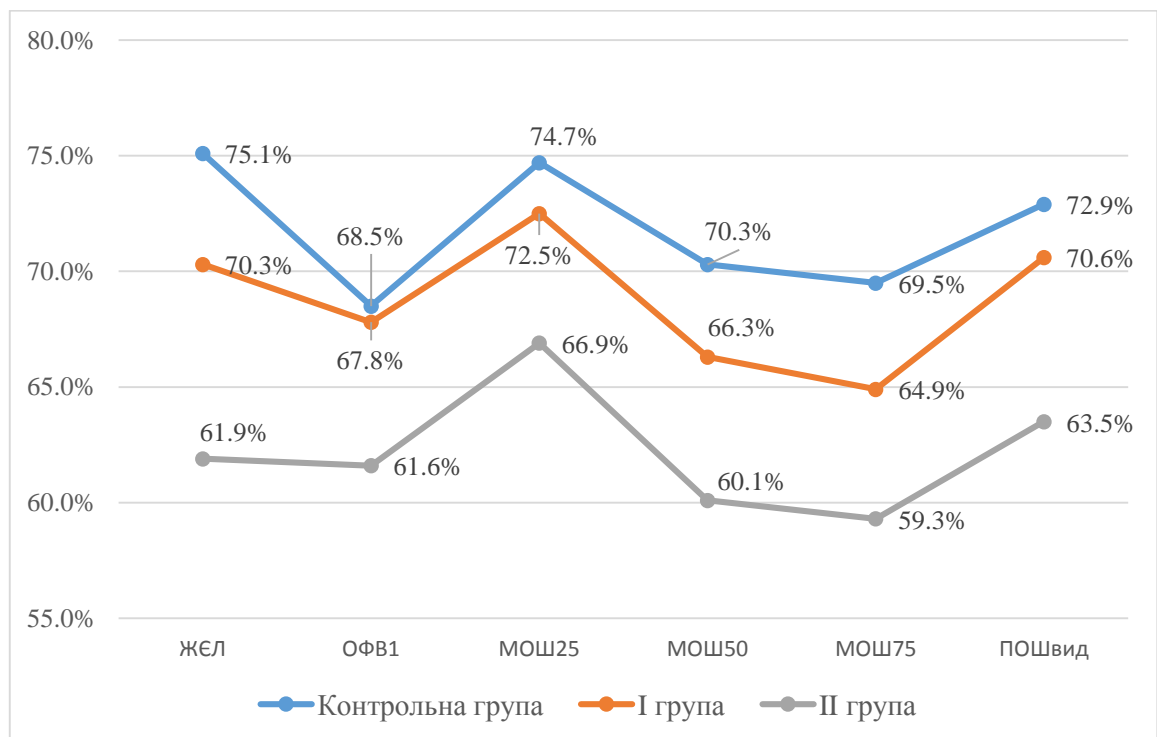


Рисунок 15. Порівняння показників функції зовнішнього дихання у хворих різних груп після 4-тижневої диференційованої терапії

Зв'язок між віком та показниками ФЗД у II групі виявляється таким чином: чим менший вік і тривалість хвороби, тим кращі показники ФЗД (рис. 16).

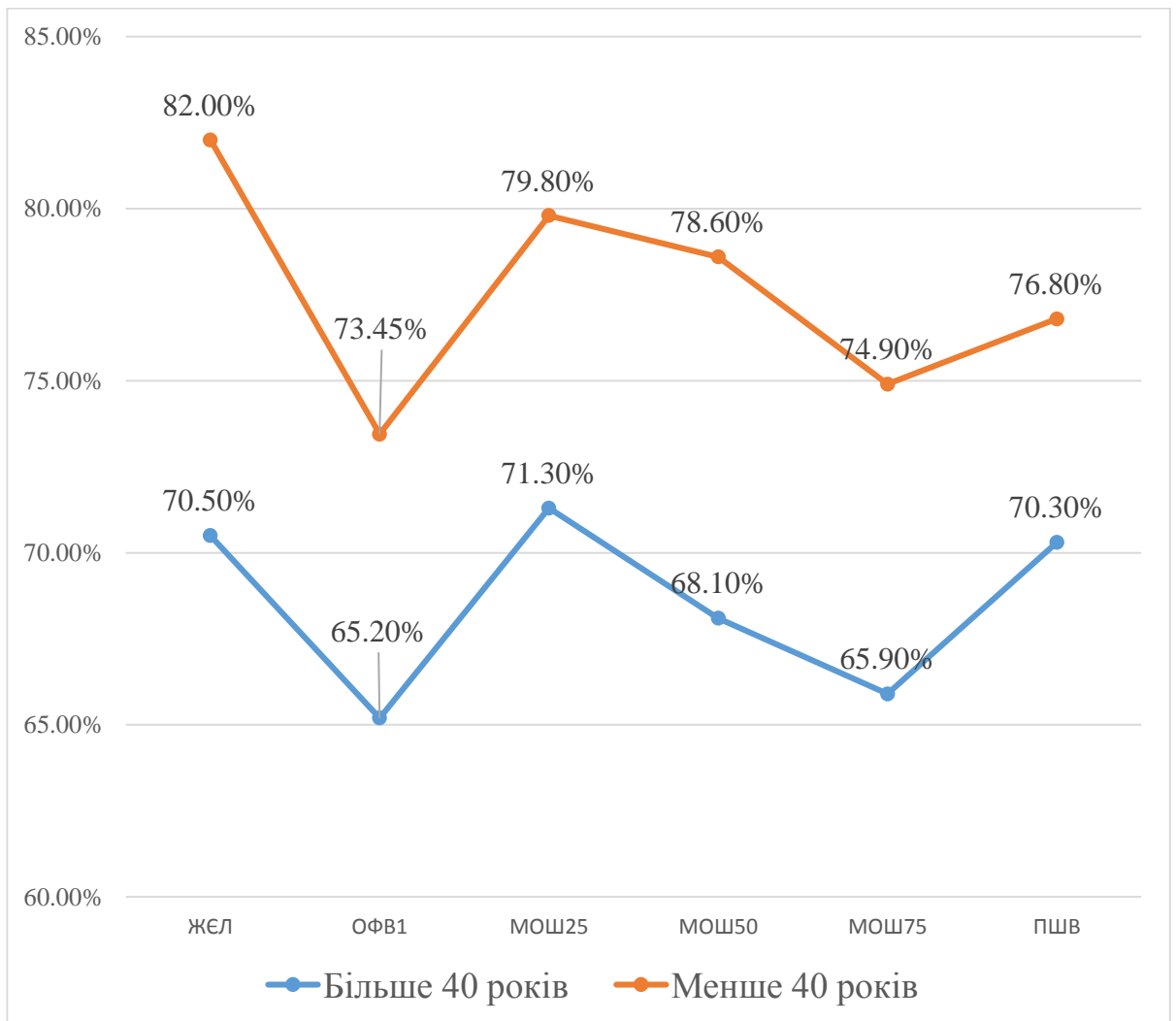


Рисунок 16. Порівняння показників функції зовнішнього дихання у II групі пацієнтів за віком

Дослідження кореляційних зв'язків віку з показниками ФЗД виявило обернений кореляційний зв'язок середньої сили ($r < 0,69$) (табл.13).

У інших групах достовірної різниці показників ФЗД залежно від віку не виявлено. Достовірної різниці показників залежно від ІМТ, статі теж не виявлено.

Таблиця 13.

Кореляційні взаємозв'язки віку та показників функції зовнішнього дихання у II групі

| Показники | Контрольна група | | I група | | II група | |
|--------------------|------------------|------|---------|------|----------|------|
| | R | P | r | p | r | P |
| ЖЄЛ | -0,22 | 0,05 | -0,23 | 0,05 | -0,35 | 0,01 |
| ОФВ ₁ | -0,15 | 0,06 | -0,16 | 0,04 | -0,32 | 0,01 |
| МОШ ₂₅ | -0,18 | 0,06 | -0,21 | 0,05 | -0,30 | 0,02 |
| МОШ ₅₀ | -0,22 | 0,05 | -0,25 | 0,04 | -0,36 | 0,01 |
| МОШ ₇₅ | -0,15 | 0,04 | -0,12 | 0,05 | -0,32 | 0,02 |
| ПОШ _{вид} | -0,14 | 0,05 | -0,15 | 0,04 | -0,31 | 0,02 |

Використання високих доз ІГКС у комбінації з ТДБА безумовно показали непоганий результат (згідно з опитувальниками АСQ-5 та SF-36, динамікою показників ФЗД), проте така терапія може призводити до виникнення небажаних побічних ефектів, особливо у хворих з уже наявними метаболічними порушеннями – ожирінням (розвиток метаболічного синдрому, вторинного цукрового діабету, гіперкортицизму, чи навпаки виникнення гострої наднирникової недостатності при спробі зменшити дозу ІГКС). Саме тому комбінація середніх доз ІГКС та ТДБА з ХЛ тривалої дії (ТЮ) чи АЛТП (монтелукастом) є доцільною у таких пацієнтів. Результати дослідження свідчать про вищу ефективність таких комбінацій порівняно зі стандартною базисною терапією високими дозами ІГКС та β_2 -агоністів. Особливо вартим уваги є застосування АЛТП (монтелукаст 10 мг/добу) у осіб з БА та ожирінням, особливо віком менше 40 років, оскільки це виявилось значно ефективнішим за підвищення дози ІГКС (статистично значиме покращення контролю БА, підвищення показників ЯЖ, показників ФЗД).

ВИСНОВКИ

1. Оцінка вихідних показників контролю БА у хворих виявила частково контрольований (у контрольній групі – 23%; у I групі – 40%, у II групі – 33%) та неконтрольований (у контрольній групі – 77%; у I групі – 60%, у II групі – 67%) перебіг БА, що підтверджується середнім рівнем ОФВ₁ – (53,4±2,21)% – і відповідає ступеню тяжкості БА. Вихідні показники ЯЖ за опитувальником SF-36 були низькими за усіма розділами.
2. Після проведення 4-тижневої диференційованої терапії рівень контролю БА за опитувальником АСQ-5 покращився: у всіх групах зросла частка хворих з контрольованою БА (у контрольній групі – на 40%; у I групі – на 43%, у II групі – на 57%), і зменшилася – з неконтрольованою БА (у контрольній групі – на 54%, у I групі – на 36%, у II групі – на 54%).
3. Порівняння параметрів ФЗД у динаміці після отримання 4-тижневої диференційованої терапії показало достовірне покращення у всіх групах хворих ($p < 0,05$), проте найвищу ефективність показала терапія, що включає комбінацію середніх доз ІГКС, ТДБА та АЛТП у хворих віком менше 40 років.
4. Оцінка динаміки рівня ЯЖ після 4-тижневої терапії виявила достовірне покращення у хворих всіх груп ($p < 0,05$). У групі хворих, до терапії яких був включений АЛТП, відбулося найбільше підвищення показників ЯЖ за розділами ФА, ЖЗ, ЗЗ, СА, РЕ, ПЗ.
5. Отримані результати свідчать, що прийом 10 мг монтелукасту на добу є альтернативою підвищенню дози ІГКС у хворих на БА та ожиріння віком до 40 років, що покращує контроль БА та якість життя пацієнтів.
6. Комбінація середніх доз ІГКС, ТДБА та ТЮ 18 мкг/добу також може бути альтернативою підвищенню дози ІГКС для уникнення їх побічних ефектів у хворих на БА з ожирінням.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С. Н. Опросник ACQ – новый инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2011. – № 2. – С. 93 – 99.
2. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Бронхіальна астма». Наказ МОЗ України від 08.10.2013 №868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі».
3. Белялов Ф. И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности / Ф. И. Белялов // Иркутск: РИО ИГИУВ, 2011. – 305 с.
4. Верткин А. Л. Коморбидность – новая патология. Технология ее профилактики и лечения / А. Л. Верткин, Н. О. Ховасова // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 4. – С. 68–72.
5. Дониц С. Г. Качество жизни больных бронхиальной астмой в разные периоды течения заболевания / С. Г. Дониц // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 22 – 24.
6. Жолондзь Н. Н. Современные подходы к оценке контроля над бронхиальной астмой в клинической практике / Н. Н. Жолондзь, Н. В. Воронина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – №2. – С.13 – 16.
7. Кравець І. Свіжий погляд на лікування бронхіальної астми / І. Кравець // Астма та алергія – 2015. – № 1. – С. 73 – 76.
8. Матронарде Д. Г. Эффективность эзомепразола для лечения тяжело контролируемой бронхиальной астмы / Д. Г. Матронарде // Астма и аллергия. – 2009. – № 8. – С. 97 –99.
9. Минеев В. Н. Бронхиальная астма, ожирение и адипокины / В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева // Врач. – 2011. – № 4. – Р. 53 – 56.

10. Минеев В. Н. Содержание лептина в плазме крови при бронхиальной астме / В. Н. Минеев, Л. Н. Сорокина, В. С. Берестовская и др. // Клиническая медицина. – 2009. – № 7. – С. 33 – 37.
11. Минеев В. Н. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением / В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева, Т. С. Васильева, В. И. Трофимов // Пульмонология. – 2012. – №2. – С. 102 – 107.
12. Минеев, Т. М. Лалаева // Врач. – 2011. – № 4. – С. 53 – 56.
13. Минеев В. Н. Возможная роль апелинергической сигнализации в развитии патологии бронхолегочной системы / В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева, Т. С. Васильева, В. И. Трофимов // Пульмонология. – 2013. – №2. – С. 101 – 104.
14. Ненашева Н.М. Возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы: реальности и перспективы / Н.М. Ненашева // Медицинский совет. – 2013. – № 6. – С. 16 – 26.
15. Ненашева Н. М // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2014. – № 1. – С.2.
16. Ненашева Н. М // Рос. аллергол. журн. – 2013. – № 5. – С. 46.
17. Ненашева Н. М // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. – 2012. – № 4. – С. 10.
18. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии / Н.М. Ненашева // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 2 – 11.
19. Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова // М.: «Олма Пресс Звездный мир», 2002. — 320 с.
20. Новик Г. А. Роль и место антилейкотриеновых заболеваний в лечении аллергических заболеваний / Г. А. Новик // Лечащий врач. – 2014. – №3. – С. 37-38.

21. Огородова Л. М. Ожирение и бронхиальная астма: новый взгляд (обзор) / Л. М. Огородова, Е. С. Куликов, Е. Л. Тимошина // Терапевт. архив. – 2007. – № 10. – С. 32–35.
22. Пасієшвілі Т. М. Особливості впливу ожиріння на якість життя хворих на бронхіальну астму / Т.М. Пасієшвілі // Український терапевтичний журнал –2012. – № 1. – С. 36 – 38.
23. Перельман Н. Л. Качество жизни больных бронхиальной астмой как фактор прогнозирования контроля болезни / Н. Л. Перельман // Бюллетень. – 2009. – № 33. – С. 30 – 33.
24. Перцева Т. А. Качество жизни больных, страдающих аллергическими заболеваниями / Т. А. Перцева, Л. И. Конопкина, Л. А. Ботвиникова // Астма та алергія. – 2002. – № 1. – С. 32 – 37.
25. Петров А. В. Влияние ожирения на качество жизни женщин, больных сахарным диабетом 2 типа / А. В. Петров // Международный эндокринологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 28 – 32.
26. Победенная Г. П. К вопросу о коморбидной патологии: бронхиальная астма и ожирение / Г. П. Победенная, С. В. Ярцева // Астма та алергія. – 2014. – № 2. – С. 54 – 61.
27. Сенкевич Н. Ю. Оценка влияния образовательных программ в пульмонологии (астма-школы) на качество жизни больных бронхиальной астмой (первый опыт применения в России опросника SF-36 в пульмонологии) / Н. Ю. Сенкевич, А. С. Белевский, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 1997. – № 3. – С. 18 – 22.
28. Федосеев Г. Б. Бронхиальная астма / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов // СПб.: НордмедИздат, 2006. – С. 228 – 233.
29. Федосеев Г. Б. Частная аллергология / Г. Б. Федосеев // СПб.: Нордмедд Издат; 2001; т. 2. – С. 114 – 117.

30. Федосеев Г.Б. Современные представления о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы: Актовая речь / Г.Б. Федосеев // Л.; 1982. – С. 63 – 69.
31. Фещенко Ю. И. Организационные вопросы помощи больным бронхиальной астмой / Ю. И. Фещенко // Здоров'я України. – Тематический номер. – Декабрь, 2010. – С. 13 – 15.
32. Фещенко Ю. І. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOS SF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою / Ю. І. Фещенко, Ю. М. Мостовой, Ю. В. Бабійчук // Український пульмонологічний журнал. – 2002. – № 3. – С. 9 – 11.
33. Чучалин А. Г. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / под ред. А.Г. Чучалина // М.: Атмосфера, 2004. – 256 с.
34. Aaron S. D. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women / S. D. Aaron, D. Fergusson, R. Dent et al. // Chest. – 2004. – № 125. – P. 2046 – 2052.
35. Amlani S. Montelukast for the treatment of asthma in the adult population / S. Amlani, T. Nadarajah, R. A. McIvor // Expert Opin Pharmacother. – 2011. – № 12. – P. 2119 – 28.
36. Antonicelli L. Asthma severity and medical resource utilisation / L. Antonicelli, C. Bucca, M. Neri, et al // Eur Respir J. – 2004. – № 23. – P. 723 – 9.
37. Asthma in America: a landmark survey. GlaxoSmithKline, 1998. Available at: <http://www.asthmainamerica.com>.
38. Barnes P. J. Severe asthma: Advances in current management and future therapy / P. J. Barnes // J Allergy and Clin Immunology. – 2012. – № 129. – P. 48 – 59.
39. Bateman E. D. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study / E. D. Bateman , H. A. Boushey , J.

- Bousquet et al // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – № 170(8). – P. 836 – 44.
40. Bateman E. D. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary / E. D. Bateman, S. S. Hurd, P. J. Barnes, et al. // *Eur Respir J.* – 2008. – № 31. – P. 143 – 178.
41. Bateman E. D. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study / E. D. Bateman, J. Bousquet, G. L. Braunstein // *Eur. Respir. J.* – 2001. – № 17. – P. 589 – 595.
42. Bateman E. D. Overall asthma control and future risk / E. D. Bateman, H. K. Reddel, G. Erikson et al // *J Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – № 125 (3). – P. 600 – 608.
43. Bel E.H. Clinical phenotypes of asthma / E.H. Bel // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2004. – № 10. – P. 44 – 50.
44. Berthon B. et al // *Respirology.* – 2013. – № 18. – P. 447.
45. Boulet L. P. Deep inspiration avoidance and airway response to methacholine: influence of body mass index / L. P. Boulet, H. Turcotte, G. Boulet et al // *Can. Respir. J.* – 2005. – № 12. – P. 371 – 376.
46. Boulet L. P. How should we quantify asthma control? A proposal / L. P. Boulet, V. Boulet, J. Milot // *Chest.* – 2002. – № 122. – P. 2217 – 2223.
47. Boulet L. P. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma / L. P. Boulet, E. Franssen // *Respir. Med.* – 2007. – № 101. – P. 2240 – 2247.
48. Bousquet J. Budesonide / formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma high-dose salmeterol / fluticasone / J. Bousquet, L. P. Boulet, M. J. Peters et al // *Respir. Med.* – 2007. – № 101. – P. 2437–2446.
49. Bradding P. Subclinical phenotypes of asthma / P. Bradding, R. H. Green // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – № 10 (1). – P. 54 – 59.

50. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network // British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline. – 2008.
51. Bruno A. Leptin and leptin receptor expression in asthma / A. Bruno, E. Pace, P. Chanez et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – №124. – P. 230 – 237.
52. Bustos P. Is there a causal relation between obesity and asthma? Evidence from Chile / P. Bustos, H. Amigo, M. Oyarzun et al. // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2005. – № 29. – P. 804 – 809.
53. Chung K. F. Inhaled corticosteroids as combination therapy with beta-adrenergic agonists in airways disease: present and future / K. F. Chung, G. Caramori, I. M. Adcock // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2009. – № 65. – P. 853 – 71.
54. Clinical Practice Guideline for the Management of Asthma in Children and Adults. VA/DoD clinical practice guideline for management of asthma in children and adults. Department of Veterans Affairs. Department of Defense. Version 2.0; 2009; <http://www.healthquality.va.gov/asthma>
55. De Marco R. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010 / R. De Marco, V. Cappa, S. Accordini, et al // *Eur Respir J.* – 2012. – № 39. – P. 883 – 892.
56. De Peuter S. Can subjective asthma symptoms be learned? / S. De Peuter [et al.] // *Psychosom. Med.* – 2005. – №3. – P.451 – 461.
57. Diamant Z. Montelukast in the treatment of asthma and beyond / Z. Diamant, E. Mantzouranis, L. Bjermer // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2009. – № 5. – P. 639 –58.
58. Dixon A. E. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation./ A. E. Dixon , R. E. Pratley , P. M. Forgione et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – № 128(3). – P. 508 – 515.
59. Ducharme F. M. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma

- / F. M. Ducharme, M. Ni Chroinin, I. Greenstone, T. J. Lasserson // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – № 4. – P. 754 – 761.
60. Ehrs P. O. Brief questionnaires for patient-reported outcomes in asthma: validation and usefulness in a primary care setting / P. O. Ehrs, M. Nokela, B. Stallberg et al. // *Chest.* – 2006. – № 129. – P. 925 – 932.
61. Eneli I. U. Jr. Weight loss and asthma: a systematic review / I. U. Eneli, T. Skybo, C. A. Camargo // *Thorax.* – 2008. – № 63. – P. 671 – 676.
62. Engeli S. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women / S. Engeli, M. Feldpausch, K. Gorzelniak et al. // *Diabetes.* – 2003. – № 52. – P. 942 – 947.
63. Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Summary Report 2007 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – № 120. – P. 94 – 138.
64. FitzGerald J. M. Asthma control in Canada remains suboptimal: the reality of asthma control (TRAC) study / J. M. FitzGerald, L. P. Boulet, R. A. McIvor, S. Zimmerman, K. R. Chapman // *Can Respir J.* – 2006. – № 13(5). – P. 253 – 9.
65. FitzGerald J. M. Achieving asthma control: Providing a framework for clinicians. / J. M. FitzGerald // *Ann Thorac Med.* – 2016. – № 11(1). – P. 1 – 2.
66. Foschino Barbaro M.P. et al // *Allergy.* – 2010. – № 65. – P. 1306.
67. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2008. URL:<http://www.ginasthma.com>
68. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2011. URL:<http://www.ginasthma.org/>
69. Global Initiative for Asthma Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), updated 2010; <http://www.ginasthma.org>
70. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available from www.ginasthma.org. Date last updated, 2002.

71. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available from www.ginasthma.org. Date last updated, 2006.
72. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available from www.ginasthma.org. Date last updated, 2009.
73. Greenstone I. R. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma / I. R. Greenstone, M. N. Ni Chroinin, V. Masse, et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – № 4.
74. Herjavec I. Cost, morbidity, and control of asthma in Hungary: the Hunair study / I. Herjavec, G. B. Nagy, K. Gyurkovits, et al // *J Asthma.* – 2003. – № 40. – P. 673 – 81.
75. Holguin F. et al // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – № 127. – P. 1486.
76. Hotta K. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys / K. Hotta, T. Funahashi, N. L. Bodkin et al // *Diabetes.* – 2001. – № 50. – P. 1126 – 1133.
77. Jilcy Mathew Therapeutic options for severe asthma / Jilcy Mathew, Wilbert S. Aronow, Dipak Chandy // *Arch Med Sci.* – 2012. – № 8. – P. 589 – 597.
78. Johnson J. B. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma / J. B. Johnson, W. Summer, R. G. Cutler et al. // *Free Radic. Biol. Med.* – 2007. – № 42. – P. 665 – 674.
79. Julien J. Y. Prevalence of obstructive sleep apnea/hypopnea in severe versus moderate asthma / J. Y. Julien, J. G. Martin, P. Ernst et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – № 124. – P. 371 – 376.
80. Jung S. H. Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL10 after weight loss / S. H. Jung, H. S. Park, K. S. Kim et al. // *J. Nutr. Biochem.* – 2008. – № 19. – P. 371 – 375.

81. Juniper E. F. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control / E. F. Juniper, P. M. O'Byrne, G. H. Guyatt et al // *Eur. Respir. J.* – 1999. – № 14. – P. 902 – 907.
82. Juniper E. F. Identifying "well controlled" and "not well controlled" asthma using the Asthma Control Questionnaire / E. F. Juniper, J. Bousquet, L. Abetz et al // *Respir. Med.* – 2006. – № 100. – P. 616 – 621.
83. Juniper E. F. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire / E. F. Juniper, K. Svensson, A.C. Mork et al // *Respir. Med.* – 2005. – № 99. – P. 553 – 558.
84. Juniper E. F. Measuring asthma control in group studies: do we need airway calibre and rescue β 2-agonist use? / E. F. Juniper, P. M. O'Byrne, J. N. Roberts // *Respir. Med.* – 2001. – № 95. P. 319 – 323.
85. Kaur M. Long-acting beta2-adrenoceptor agonists synergistically enhance glucocorticoid-dependent transcription in human airway epithelial and smooth muscle cells / M. Kaur, J. E. Chivers, M. A. Giembycz, R. Newton // *Mol Pharmacol.* – 2008. – № 73. – P. 203 – 14.
86. Komakula S. Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and higher exhaled 8-isoprostanes in asthmatics / S. Komakula, S. Khatri, J. Mermis et al // *Respir. Res.* – 2007. – № 8. – P. 32.
87. Korn S. Prospective evaluation of current asthma control using ACQ and ACT compared with GINA criteria / S. Korn, J. Both, M. Jung et al. // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Available online. – 5 October 2011. – P. 1081 – 1206.
88. Kumada M. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase1 through interleukin10 expression in human macrophages / M. Kumada, S. Kihara, N. Ouchi et al // *Circulation.* – 2004. – № 109. – P. 2046 – 2049.

89. Kuna P. Effect of budesonide / formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations / P. Kuna, M. J. Peters, A. I. Manjra et al // *Int. J. Clin. Pract.* – 2007. – № 61. – P. 725 – 736.
90. Lessard A. Ph. Obesity and asthma: a specific phenotype? / A. Lessard, H. Turcotte, Y. Cormier, L. Boulet // *Chest.* – 2008. – № 134. – P. 317 – 323.
91. Loerbroks A. Obesity and adult asthma: potential effect modification by gender, but not by hay fever / A. Loerbroks, C. J. Apfelbacher, M. Amelang, T. Sturmer // *Ann. Epidemiol.* – 2008. – № 18. – P. 283 – 289.
92. Lugogo N. L. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? / N. L. Lugogo, M. Kraft, A. E. Dixon // *J. Appl. Physiol.* – 2010. – № 108. – P. 729 – 734.
93. Maniscalco M. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females / M. Maniscalco, A. Zedda, S. Faraone et al. // *Respir. Med.* – 2008. – № 102 (1). – P. 102 – 108.
94. McGarry M. E. 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.
95. McGrath K.W. et al // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – P. 612.
96. Mosen D. M. Jr. Therelationship between obesity and asthma severity and control in adults / D. M. Mosen, M. Schatz, D. J. Magid, C. A. Camargo // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – № 122. – P. 507 – 511.
97. Nathan R. A. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control / R. A. Nathan, C. A. Sorkness, M. Kosinski et al // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – № 113. – P. 59 – 65.
98. Nirav B. R. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again / B. R. Nirav, W. G. Prescott // *Immunol. Rev.* – 2011. – № 242 (1). – P. 220 – 232.

99. O'Byrne P. M. Global guidelines for asthma management: Summary of the current status and future challenges / P. M. O'Byrne // *Pol Arch Med Wewn.* – 2010. – № 120. – P. 511 – 517.
100. O'Byrne P. M. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems / P. M. O'Byrne, H. K. Reddel, G. Eriksson et al // *Eur. Respir. J.* – 2010. – № 36. – P. 269 – 276.
101. Paggiaro P. New pharmacologic perspectives in pneumology: beclomethasone-formoterol extrafine / P. Paggiaro // *Open Respir Med J.* – 2009. – № 3. – P. 38 – 42.
102. Parameswaran K. Altered respiratory physiology in obesity / K. Parameswaran, D. C. Todd, M. Soth // *Can. Respir. J.* – 2006. – № 13. – P. 203 – 210.
103. Peters-Golden M. 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. – № 27(3). – P. 495 – 503.
104. Price D. B. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma / D. B. Price, D. Hernandez, P. Magyar, et al // *Thorax.* – 2003. – № 58. – P. 211 – 6.
105. Quirce S. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain / S. Quirce, V. Plaza, C. Picado, M. Vennera, J. Casafont // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2011. – № 21. – P. 466 – 71.
106. Rabe K. F. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study / K. F. Rabe, T. Atienza, P. Magyar et al // *Lancet.* – 2006. – № 368. – P. 744 – 753.
107. Reddel H. K. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: asthma control and exacerbations standardizing

- endpoints for clinical asthma trials and clinical practice / H. K. Reddel, D. R. Taylor, E. D. Bateman et al // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* – 2009. – № 180. – P. 59 – 99.
108. Rossi G. A. Safety of inhaled corticosteroids: room for improvement / G. A. Rossi, F. Cerasoli, M. Cazzola // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2007. – № 20. – P. 23 – 35.
109. Schartz M. Asthma Control Test: reliability validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists / M. Schartz, C. A. Sorkness, J. T. Li et al // *J Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – № 117. – P. 549 – 556.
110. Scichilone N. Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma / N. Scichilone, S. Battaglia, C. Sorino, et al // *Allergy.* – 2010. – № 65. – P. 897 – 902.
111. Siroux V. Severe asthma in the general population: Definition and prevalence / V. Siroux, I. Pin, C. Pison, F. Kauffmann // *Rev Mal Respir.* – 2004. – № 21. – P. 961 – 9.
112. Sood A. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women / A. Sood, X. Cui, C. Qualls et al // *Thorax.* – 2008. – № 63. – P. 877 – 882.
113. Sood A. Jr. Association between leptin and asthma in adults / A. Sood, E. S. Ford, C. A. Camargo // *Thorax.* – 2006. – № 61. – P. 300 – 305.
114. SteniusAarniala B. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study / B. SteniusAarniala, T. Poussa, J. Kvarnstrom et al // *Br. Med. J.* – 2000. – № 320. – P. 827 – 832.
115. Strackowski M. Plasma interleukin8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor α system / M. Strackowski, S. DzienisStrackowska, A. Stepien et al. // *J. Clin. Endocrinol.* – 2002. – № 87. – P. 4602 – 4606.

116. Sutherland E. R. Body mass and glucocorticoid response in asthma / E. R. Sutherland, E. Goleva, M. Strand et al // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – № 178. – P. 682 – 687.
117. Sutherland E. R. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma / E. R. Sutherland, E. Goleva , L.P. Jackson, et al // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – № 181(7). – P. 699 – 704.
118. Sutherland T. J. The association between obesity and asthma: interactions between systemic and airway inflammation / T. J. Sutherland, J. O. Cowan, S. Young et al // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – № 178. – P. 469 – 475.
119. Svensson K. ACQ – is five out of seven items acceptable in large clinical studies? / K. Svensson, A. C. Mork, E. F. Juniper // *Qual. Life Res.* – 2003. – № 12. – P. 771.
120. Thomas M. The asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline – defined asthma control: analysis of multinational cross-sectional survey / M. Thomas, S. Kay , J. Pike et al // *Prim. Care Respir. J.* – 2009. – № 18. – P. 41– 49.
121. Van Veen I. H. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma / I. H. Van Veen, A. Ten Brinke, P. J. Sterk et al. // *Allergy.* – 2008. – № 63. – P. 570 – 574.
122. Vollmer W. M. Association of asthma control with health care utilization and quality of life / W. M. Vollmer, L. E. Markson, E. O'Connor et al // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* – 1999. – № 160. – P. 1647 – 1652.
123. Von Mutius E. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III / E. Von Mutius, J. Schwartz, L. M. Neas et al // *Thorax.* – 2001. – № 56. – P. 835 – 838.

124. Ware J. E. SF36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek // The Health Institute, New England Medical Center. — Boston: Mass, 1993. — 198 p.
125. Webster J. C. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance / J. C. Webster, R. H. Oakley, C.M. Jewell et al // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — № 98. — P. 6865 – 6870.
126. Wolf A. M. Adiponectin induces the antiinflammatory cytokines ILL10 and ILL1RA in human leukocytes / A. M. Wolf, D. Wolf, H. Rumpold et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2004. — № 323. — P. 630 – 635.
127. Woodruff P.G. et al // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2009. — P. 388.