



GINA 2014: обзор некоторых основных изменений

Н.М. Ненашева

Статья посвящена новой версии консенсуса “Глобальная инициатива по бронхиальной астме” (Global Initiative for Asthma, GINA 2014), в которой содержатся изменения и существенные дополнения в сравнении с предыдущими согласительными документами, имеющие, по мнению редакции, важное клиническое значение для практического врача.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ступенчатая терапия, GINA.

Введение

Бронхиальная астма (БА) по-прежнему является глобальной проблемой здравоохранения во всем мире. Распространенность БА начала резко увеличиваться с середины 1960-х годов в странах Западной Европы и Северной Америки, а с середины 1980-х годов – в странах Восточной Европы [1]. В связи с этим в 1993 г. по инициативе Национального института сердца, легких и крови США и Всемирной организации здравоохранения была создана рабочая группа из ведущих мировых экспертов, занимающихся БА. Итогом деятельности этой группы явилась программа “Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы” (Global Initiative for Asthma, GINA), предназначенная для развития взаимодействия между врачами, лечебными учреждениями и официальными инстанциями с целью распространения информации о подходах к диагностике и лечению БА, а также для того, чтобы обеспечить внедрение результатов научных исследований в стандарты лечения БА. Начиная с 2002 г. доклад рабочей группы (ассамблеи) GINA ежегодно пересматривается (публикуется на сайте www.ginasthma.org). Многие национальные рекомендации по диагностике и лечению БА, в том числе рекомендации Российского респираторного общества (РРО), базируются на принципах GINA [2]. Настоящая статья посвящена новой версии GINA 2014, содержащей изменения и существенные дополнения в сравнении с предыдущими докладами, кото-

рые, по мнению редакции, имеют важное клиническое значение для практического врача [3]. В рамках одной статьи невозможно равноценно осветить все изменения, поэтому надеемся, что это издание GINA будет переведено на русский язык. Кроме того, в данной статье не будут обсуждаться разделы, посвященные диагностике и лечению БА у детей, так как автор не является педиатром, а таким проблемам, как синдром сочетания/перекреста БА–хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и обострение БА, будут посвящены отдельные статьи.

Основные изменения в GINA 2014 касаются:

- определения заболевания;
- подтверждения диагноза БА, в том числе у пациентов, уже получающих лечение;
- практических инструментов оценки контроля симптомов и факторов риска неблагоприятных исходов БА;
- комплексного подхода к терапии БА, признающего основную роль ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), но также обеспечивающего индивидуализированную терапию с учетом характеристик пациента, факторов риска, предпочтений пациента и практических аспектов;
- акцента на максимальной пользе, которая может быть получена от доступных лекарственных препаратов при правильной технике их применения и адекватной приверженности лечению, что позволяет избежать увеличения объема (step up) терапии;
- континуума ведения пациента с ухудшением БА – от самоведения с использованием письменного плана действий при БА до первичной медицинской помощи или, при необходимости, скорой помощи.

Наталья Михайловна Ненашева – профессор кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва.



Таблица 1. Дифференциальный диагноз БА у взрослых, подростков и детей 6–11 лет (адаптировано из GINA 2014, Вох 1-3)

Возраст	Состояние	Симптомы
6–11 лет	Синдром хронического кашля, связанного с верхними дыхательными путями (синдром назального затека) Бронхоэктазы Первичная цилиарная дискинезия Врожденное заболевание сердца Бронхолегочная дисплазия Муковисцидоз	Чихание, зуд в носу, заложенность носа, желание “прочистить горло” Повторные инфекции, продуктивный кашель Повторные инфекции, продуктивный кашель, синуситы Сердечные шумы Преждевременные роды, симптомы с рождения Чрезмерный кашель и продукция слизи, гастроинтестинальные симптомы
12–39 лет	Синдром хронического кашля, связанного с верхними дыхательными путями (синдром назального затека) Дисфункция голосовых связок Гипервентиляция, дисфункция дыхания Бронхоэктазы Муковисцидоз Врожденное заболевание сердца Дефицит α_1 -антитрипсина Вдыхание инородного тела	Чихание, зуд в носу, заложенность носа, желание “прочистить горло” Одышка, свисты на вдохе (стридор) Головокружение, парестезии, ощущение нехватки воздуха, желание вздохнуть Повторные инфекции, продуктивный кашель Чрезмерный кашель и продукция слизи Сердечные шумы Одышка, семейная история ранней эмфиземы Внезапное развитие симптомов
40 лет и старше	Дисфункция голосовых связок Гипервентиляция, дисфункция дыхания ХОБЛ Бронхоэктазы Сердечная недостаточность Кашель, связанный с приемом лекарств Паренхиматозные заболевания легких Легочная эмболия Обструкция дыхательных путей центрального генеза	Одышка, свисты на вдохе (стридор) Головокружение, парестезии, ощущение нехватки воздуха, желание вздохнуть Кашель, мокрота, одышка при физической нагрузке, курение или экспозиция (вдыхание) вредных агентов Повторные инфекции, продуктивный кашель Одышка при физической нагрузке, непродуктивный кашель, изменение ногтевых фаланг по типу “часового стекла” Лечение ИАПФ Одышка при физической нагрузке, непродуктивный кашель, изменение ногтевых фаланг по типу “часового стекла” Внезапное развитие одышки, боль в груди Одышка, отсутствие ответа на бронходилататоры

Обозначения: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Пересмотрены стратегии эффективной адаптации и внедрения рекомендаций GINA для различных систем здравоохранения и социально-экономических условий, а также для доступных лекарственных препаратов. Кроме того, GINA 2014 включает две новые главы: главу 5, посвященную диагностике БА, ХОБЛ и синдрома сочетания, или перекреста БА и ХОБЛ (asthma–COPD overlap syndrome, ACOS), и главу 6, посвященную диагностике и лечению БА у детей ≤ 5 лет. Внесены существенные изменения в структуру и макет отчета, появились новые таблицы и блок-схемы для лучшей доступности ключевых положений в клинической практике. С целью оптимизации доклада, улучшения его практической полезности исходная информация, ранее включавшаяся в конечный документ, в настоящей версии включена в приложения, доступные на сайте GINA (www.ginasthma.org) [3].

Глава 1

Данная глава включает определение, описание и диагноз БА. Этот раздел касается взрослых, подростков и детей 6 лет и старше. Обнов-

ленное определение заболевания следующее: БА является гетерогенным заболеванием, обычно характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей. Оно определяется историей респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. Это определение, принятое на основании консенсуса экспертов, подчеркивает гетерогенность БА в отношении различных фенотипов и эндотипов заболевания. Впервые в GINA приводятся фенотипы БА, которые довольно легко могут быть идентифицированы:

- **аллергическая БА:** наиболее легко распознаваемый фенотип, который часто начинается в детстве, связан с наличием аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая или лекарственная аллергия) в анамнезе или у родственников. У пациентов с этим фенотипом БА при исследовании индуцированной мокроты до лечения часто выявляется эозинофильное воспаление дыхательных путей. У больных с фенотипом аллергической



Таблица 2. Оценка БА у взрослых, подростков и детей 6–11 лет (адаптировано из GINA 2014, Box 2-1)

1. Оценка контроля БА – контроль симптомов и будущий риск неблагоприятных исходов
<ul style="list-style-type: none"> • Оценить контроль симптомов за последние 4 нед • Определить факторы риска обострения БА, фиксированной обструкции дыхательных путей или побочных эффектов лекарств • Измерить легочную функцию при постановке диагноза/начале терапии, через 3–6 мес после начала лечения препаратами для длительного контроля БА, в дальнейшем периодически измерения
2. Оценка лечения
<ul style="list-style-type: none"> • Документировать текущую степень терапии • Проверить технику ингаляции, приверженность лечению и побочные эффекты лекарств • Проверить наличие индивидуального письменного плана действий при БА • Спросить об отношении пациента к терапии и его целях лечения БА
3. Оценка коморбидных состояний
<ul style="list-style-type: none"> • Риниты, риносинуситы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, ночное апноэ, депрессия и тревога могут усугублять симптомы, снижать качество жизни больных и иногда ухудшать контроль БА

БА обычно наблюдается хороший ответ на терапию ИГКС;

- *неаллергическая БА*: у некоторых взрослых больных имеет место БА, не связанная с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у пациентов с этим фенотипом может быть нейтрофильным, эозинофильным или малогранулоцитарным. У таких пациентов часто отмечается не очень хороший ответ на ИГКС;
- *БА с поздним дебютом*: у некоторых пациентов, особенно у женщин, БА впервые возникает уже во взрослом возрасте. У таких больных аллергия чаще отсутствует, им требуются более высокие дозы ИГКС, или они являются относительно рефрактерными к терапии глюкокортикостероидами (ГКС);
- *БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей*: у пациентов с длительным анамнезом БА может возникать фиксированная обструкция дыхательных путей, которая, по видимому, формируется вследствие ремоделирования бронхиальной стенки;
- *БА у больных с ожирением*: у некоторых пациентов с ожирением и БА имеются выраженные респираторные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление.

Сведения о распространенности, заболеваемости, смертности, социальном и экономическом бремени БА перенесены в приложение к главе 1, а факторы, предрасполагающие к развитию БА, патофизиологические и клеточные механизмы БА приведены в приложениях к главам 2 и 3.

Далее в главе 1 GINA 2014 представлены принципы и методы диагностики БА, блок-схема постановки диагноза впервые выявленной БА, диагностические критерии БА у взрослых, подростков и детей ≥ 6 лет. Недавно опубликованы Федеральные клинические рекомендации РРО по диагностике и лечению БА, в которых с позиции доказательной медицины подробно рассмотрены вопросы диагностики БА, полностью

корреспондирующие с данными, приведенными в GINA 2014 [2].

Безусловное практическое значение имеет таблица дифференциального диагноза БА у взрослых, подростков и детей 6–11 лет, представленная в этой же главе (табл. 1).

Глава 2

Вторая глава посвящена оценке БА, включающей оценку контроля, состоящую из двух равноценных доменов (концепция, предложенная в GINA 2009): контроля симптомов (раньше назывался “текущий клинический контроль”) и оценки будущих рисков неблагоприятных исходов (обострений, фиксированной обструкции), также включающей оценку таких факторов, связанных с лечением, как техника ингаляции, приверженность терапии, побочные эффекты лекарств и коморбидные состояния.

Оценка контроля БА

В табл. 2 представлена оценка БА у взрослых, подростков и детей 6–11 лет.

В этой главе приводятся инструменты для оценки контроля симптомов БА у взрослых, подростков и детей 6–11 лет, которые представляют собой специальные вопросники и шкалы, позволяющие определить разные уровни контроля БА.

Простые скрининговые инструменты: могут быть использованы в первичном звене медицинской помощи для быстрого выявления пациентов, нуждающихся в более детальной оценке. Примером такого инструмента может служить вопросник Королевской коллегии врачей, состоящий из трех вопросов о нарушении сна, дневных симптомах и ограничении активности вследствие БА в предшествующий месяц [4]. Тридцатисекундный астма-тест также включает оценку пропущенных рабочих/учебных дней вследствие БА [5]. Эти вопросники в настоящее время не одобрены и не применяются в нашей стране.



Таблица 3. Оценка контроля БА у взрослых, подростков и детей по GINA (адаптировано из GINA 2014, Вох 2-2)

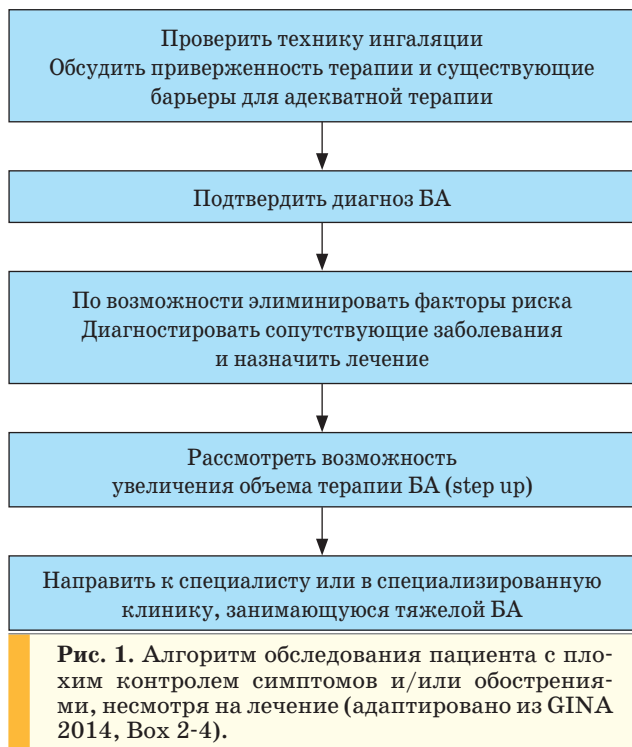
А. Контроль симптомов БА				
Показатели пациента за последние 4 нед		Уровень контроля БА		
		хорошо контролируемая	частично контролируемая	неконтролируемая
Дневные симптомы чаще чем 2 раза в неделю	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>	Ничего из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного
Ночные пробуждения из-за БА	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
Потребность в препарате для купирования симптомов чаще чем 2 раза в неделю	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
Любое ограничение активности из-за БА	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
Б. Факторы риска неблагоприятных исходов				
Следует оценивать факторы риска с момента постановки диагноза и периодически, особенно у пациентов с обострениями. Следует измерять ОФВ ₁ в начале терапии, спустя 3–6 мес лечения препаратами для длительного контроля с целью определения лучшей персональной легочной функции пациента, затем периодически для продолжения оценки риска				
<p>Потенциально модифицируемые независимые факторы риска обострений БА:</p> <ul style="list-style-type: none"> • неконтролируемые симптомы [7] • чрезмерное использование КДБА (>1 ингалятора 200 доз/мес) [8] • неадекватная терапия ИГКС: не назначались ИГКС; плохая приверженность лечению; неправильная техника ингаляции [9, 10] • низкий ОФВ₁ (особенно <60% должного) [11, 12] • существенные психологические или социально-экономические проблемы [13] • контакт с триггерами: курение, аллергены [12] • коморбидные состояния: ожирение, риносинуситы, подтвержденная пищевая аллергия [14–16] • эозинофилия мокроты или крови [17, 18] • беременность [19] <p>Другие важные независимые факторы риска обострений:</p> <ul style="list-style-type: none"> • интубация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу БА [20] • ≥1 тяжелого обострения за последние 12 мес [21] 		Наличие одного или более из этих факторов повышает риск обострений, даже если симптомы хорошо контролируются		
<p><i>Факторы риска развития фиксированной обструкции дыхательных путей</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие терапии ИГКС или недостаточная терапия [22] • Экспозиция табачного дыма, вредных химических, профессиональных агентов [23, 24] • Низкий исходный ОФВ₁, хроническая гиперсекреция слизи, эозинофилия мокроты или крови [23, 25] 				
<p><i>Факторы риска развития нежелательных побочных эффектов лекарств</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Системные: частое применение системных ГКС; длительное применение высоких доз ИГКС или применение сильнодействующих ИГКС; применение ингибиторов цитохрома Р450 [26] • Локальные: применение высоких доз ИГКС или сильнодействующих ИГКС, плохая техника ингаляции [26–28] 				
Обозначения: КДБА – короткодействующие β-агонисты, ОФВ ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.				

Категорические инструменты оценки контроля симптомов: примером является основанная на консенсусе экспертов оценка контроля симптомов по GINA. Эксперты GINA 2014 рекомендуют использовать эту классификацию контроля симптомов БА вместе с оценкой рисков обострений, развития фиксированной обструкции бронхов и побочных эффектов лекарственной терапии (табл. 3) с целью правильного выбора лечения.

Численные инструменты оценки контроля симптомов: в этих инструментах обеспечена специально разработанная шкала оценки симптомов БА в баллах, позволяющая определить хороший, пограничный уровень контроля или его

отсутствие. К указанным инструментам относятся прежде всего такие валидизированные вопросники, как тест по контролю БА – АСТ (Asthma Control Test) и вопросник по контролю БА – АСQ (Asthma Control Questionnaire), одобренные, хорошо известные и активно используемые врачами-специалистами нашей страны. Существуют специальные версии этих вопросников, разработанные для детей. Численные инструменты контроля более чувствительны к изменениям в контроле симптомов, чем категорические инструменты [6].

Большое внимание уделяется оценке риска неблагоприятных исходов БА (обострения, фиксированная обструкция и побочные эффекты ле-



карств, см. табл. 3), ибо показатель уровня контроля симптомов БА, хотя и является важным предиктором риска обострения, тем не менее недостаточен для полноценной оценки БА. Контроль симптомов БА может проводиться при помощи плацебо или фиктивного лечения, неправильного (изолированного) применения длительнодействующих β -агонистов (ДДБА), которые не влияют на воспаление; респираторные симптомы могут иметь место вследствие других заболеваний или состояний, в том числе тревоги и депрессии; у некоторых пациентов могут отмечаться небольшие симптомы, несмотря на низкую функцию легких [3]. Эксперты подчеркивают, что показатели уровня контроля симптомов БА и риска обострений не должны просто суммироваться, так как плохой контроль симптомов и развитие обострения могут иметь различные причины и требовать разных терапевтических подходов.

Роль функции легких в оценке контроля БА является существенной, хотя, как показывают результаты исследований у взрослых и детей, легочная функция не коррелирует строго с симптомами БА [29, 30]. Вместе с тем низкий объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), особенно $<60\%$ от должного, является строгим независимым предиктором риска обострений и снижения легочной функции независимо от частоты и выраженности симптомов. Незначительные симптомы при низком $ОФВ_1$ могут свидетельствовать об ограничениях в образе жизни или сниженном восприятии бронхиальной

обструкции. Нормальный или высокий $ОФВ_1$ у пациентов с частыми респираторными симптомами может означать наличие других причин развития этих симптомов (заболевание сердца, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или синдром назального затека, см. табл. 1). Персистирующая обратимость обструкции бронхов (увеличение $ОФВ_1$ на $>12\%$ и >200 мл от базального) у пациентов, принимающих препараты для длительного контроля, или применявших короткодействующие β -агонисты (КДБА) в течение 4 ч, или применявших ДДБА в течение 12 ч, свидетельствует о неконтролируемой БА.

Отмечается, что спирометрия не может быть выполнена адекватно у детей до 5 лет или даже старше, поэтому у них она менее полезна, чем у взрослых. У многих детей с неконтролируемой БА имеет место нормальная легочная функция в период между обострениями.

При регулярной ИГКС-терапии $ОФВ_1$ улучшается в течение нескольких дней и достигает плато в среднем через 2 мес [31]. Средний уровень снижения $ОФВ_1$ у некурящих здоровых взрослых составляет 15–20 мл/год, однако у некоторых больных БА может отмечаться более выраженное снижение функции легких и даже развиваться фиксированная (не полностью обратимая) обструкция дыхательных путей, факторы риска которой представлены в табл. 3 [32].

Измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ) рекомендуется в начале терапии для оценки ответа на лечение. Выраженные вариации ПСВ свидетельствуют о субоптимальном контроле БА и повышенном риске обострения. Длительный мониторинг ПСВ рекомендуется пациентам с тяжелой БА и больным с нарушенным восприятием бронхиальной обструкции.

Оценка тяжести БА в клинической практике

Тяжесть БА оценивается ретроспективно исходя из необходимого для контроля симптомов и обострений объема терапии. Оценка может быть проведена, когда пациент получает лечение препаратами для длительного контроля в течение нескольких месяцев и есть возможность снизить объем терапии с целью определения минимального ее объема, являющегося эффективным. Тяжесть БА не статичная характеристика, и она может изменяться на протяжении месяцев и лет.

Как определить тяжесть БА, когда пациент в течение нескольких месяцев находится на регулярной контролирующей терапии:

- легкая БА – это БА, которая хорошо контролируется с помощью терапии ступеней 1 и 2, т.е. при изолированном применении КДБА по



потребности, или совместно с низкими дозами ИГКС, или с антилейкотриеновыми препаратами (АЛП), или с кромонами;

- *среднетяжелая БА* – это БА, которая хорошо контролируется с помощью терапии ступени 3, т.е. низких доз ИГКС/ДДБА;
- *тяжелая БА* – это БА, требующая терапии ступеней 4 и 5, т.е. использования высоких доз ИГКС/ДДБА, для того чтобы сохранить контроль, или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию.

Как различить неконтролируемую и тяжелую БА?

Необходимо исключить наиболее часто встречающиеся проблемы, прежде чем будет рассмотрен диагноз тяжелой БА:

- плохая техника ингаляции (до 80% больных);
- низкая приверженность лечению;
- неправильный диагноз БА;
- сопутствующие заболевания и состояния;
- продолжающийся контакт с триггером.

Экспертами предложен алгоритм обследования пациента с плохим контролем симптомов и/или обострениями, несмотря на лечение (рис. 1).

Глава 3

Данная глава, посвященная лечению БА с целью достижения контроля симптомов и уменьшения рисков неблагоприятных исходов, разделена на четыре части:

- *часть А* – основные принципы лечения БА;
- *часть В* – лекарственные препараты и стратегии для контроля симптомов и уменьшения рисков:
 - лекарственные препараты;
 - устранение модифицируемых факторов риска;
 - нефармакологическое лечение и стратегии;
- *часть С* – образование пациентов, навыки самоуправления:
 - информация, навыки ингаляции, приверженность лечению, индивидуальный план действий при БА, самоконтроль, регулярные осмотры;
- *часть D* – лечение БА у пациентов с коморбидными состояниями и особыми популяций больных.

Основные цели длительной терапии БА:

- достижение хорошего контроля симптомов и поддержание нормального уровня активности;
- минимизация рисков будущих обострений, фиксированной обструкции бронхов и побочных эффектов лечения.

Для достижения этих целей необходимы партнерские отношения между пациентом и ра-



Рис. 2. Цикл лечения БА, основанный на контроле (адаптировано из GINA 2014, Вох 3-2).

ботниками здравоохранения; стратегиям развития этих отношений уделяется большое внимание в части А.

На рис. 2 представлен цикл лечения БА, основанный на контроле. Он включает оценку диагноза, контроля симптомов и факторов риска, техники ингаляции, приверженности пациента лечению и его предпочтений; подбор терапии (в том числе фармакологические и нефармакологические стратегии); оценку/варианты ответа на проводимые лечебные мероприятия.

Концепция лечения БА на основании контроля, предложенная в GINA 2006, поддерживается дизайном большинства рандомизированных клинических исследований: выявляют пациентов с плохим контролем симптомов при наличии или отсутствии факторов риска обострений и изменяют лечение с целью достижения контроля. Для многих пациентов контроль симптомов является хорошим ориентиром в снижении риска обострений [33]. На первоначальном этапе применения ИГКС для терапии БА отмечалось выраженное улучшение контроля симптомов, легочной функции, снижение количества обострений и смертельных исходов. Однако с появлением новых лекарственных препаратов ИГКС/ДДБА и особенно новых режимов их применения (ИГКС/формотерол в режиме единого ингалятора для



Таблица 4. Рекомендованные варианты для начальной контролирующей терапии у взрослых и подростков (адаптировано из GINA 2014, Вох 3-4)

Имеющиеся симптомы	Предпочтительная контролирующая терапия
Симптомы БА или потребность в КДБА реже чем 2 раза в месяц; нет пробуждений из-за БА за последний месяц; нет факторов риска обострений (см. табл. 3, раздел Б); не было обострений за последний год	Нет контролирующей терапии (уровень доказательности D)*
Нечастые симптомы БА, но у пациента имеется один или более факторов риска обострений (см. табл. 3, раздел Б); низкая легочная функция или обострение, потребовавшее назначения системных ГКС, за последний год, или лечение в отделении интенсивной терапии	Низкие дозы ИГКС** (уровень доказательности D)*
Симптомы БА или потребность в КДБА с частотой от 2 раз в месяц до 2 раз в неделю или пробуждения из-за БА 1 раз или чаще в последний месяц	Низкие дозы ИГКС** (уровень доказательности B)*
Симптомы БА или потребность в КДБА чаще чем 2 раза в неделю	Низкие дозы ИГКС** (уровень доказательности A) Другие, менее эффективные варианты: АЛП или теофиллины
Симптомы БА беспокоят большинство дней, или отмечаются пробуждения из-за БА 1 раз в неделю или чаще, особенно если имеется любой фактор риска (см. табл. 3, раздел Б)	Средние/высокие дозы ИГКС*** (уровень доказательности A) или низкие дозы ИГКС/ДДБА (уровень доказательности A)
Дебют с тяжелой неконтролируемой БА или с обострения	Короткий курс пероральных ГКС и начать регулярную контролирующую терапию с: <ul style="list-style-type: none"> • высоких доз ИГКС (уровень доказательности A) или • средних доз ИГКС/ДДБА[#] (уровень доказательности D)
<p>* Эти рекомендации отражают свидетельства о возможности наличия хронического воспаления дыхательных путей при БА, даже когда симптомы редки; известна польза применения низких доз ИГКС в уменьшении серьезных обострений у широкой популяции больных БА, и имеется недостаточное количество больших клинических исследований, в которых сравнивался бы эффект применения ИГКС и применения только КДБА по потребности в отношении обострений в этих популяциях больных.</p> <p>** Соответствует ступени 2 (см. табл. 5).</p> <p>*** Соответствует ступени 3 (см. табл. 5).</p> <p>[#] Не рекомендуется для начальной терапии у детей 6–11 лет.</p>	

поддерживающей терапии и купирования симптомов) и началом их использования у пациентов с тяжелой БА возникла такая проблема, как возможность диссонанса в ответе в отношении контроля симптомов и влияния на обострения БА. У некоторых пациентов, несмотря на хороший контроль симптомов, продолжают развиваться обострения, а у пациентов с продолжающимися симптомами при увеличении дозы ИГКС могут возникать побочные эффекты. Поэтому экспертами подчеркивается важность учета обоих доменов контроля БА (контроля симптомов и оценки будущих рисков) для выбора терапии БА и оценки ответа на лечение.

Что касается альтернативных стратегий для подбора терапии БА, таких как исследование индуцированной мокроты и измерение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе, отмечается, что в настоящее время эти стратегии не рекомендованы для применения в общей популяции больных БА и могут использоваться (прежде всего исследование мокроты) у пациентов с тяжелой БА в специализированных центрах.

Лекарственные препараты для лечения БА разделяются на три категории:

- *препараты для контроля симптомов*: применяются для регулярного поддерживающего

лечения. Они уменьшают воспаление дыхательных путей, контролируют симптомы и редуцируют будущие риски обострений и снижения функции легких;

- *препараты, купирующие симптомы (скорой помощи)*: ими обеспечиваются все больные БА для применения по необходимости, при возникновении симптомов затрудненного дыхания, включая периоды ухудшения и обострения БА. Они также рекомендуются для профилактического использования перед физической нагрузкой. Уменьшение потребности в этих препаратах (а в идеале полное ее отсутствие) является важной целью и мерой успеха лечения БА;
- *препараты дополнительной терапии для больных тяжелой БА*: могут применяться, когда у пациента имеются персистирующие симптомы и/или обострения, несмотря на лечение высокими дозами препаратов для контроля симптомов (обычно высокие дозы ИГКС и ДДБА) и устранение модифицируемых факторов риска.

Более подробное описание лекарственных препаратов, применяемых для лечения БА, перенесено в приложение к главе 5 (доступно на сайте www.ginasthma.org).



Таблица 5. Ступенчатый подход к контролю симптомов и минимизации будущих рисков БА (адаптировано из GINA 2014, Вох 3-5)

Предпочтительный выбор контролирующей терапии	Ступень 1	Ступень 2: низкие дозы ИГКС	Ступень 3: низкие дозы ИГКС/ДДБА*	Ступень 4: средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА	Ступень 5: назначить добавочную терапию, например анти-IgE
Другие варианты контролирующей терапии	Рассмотреть низкие дозы ИГКС	Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛП); низкие дозы теофиллина*	Средние/высокие дозы ИГКС; низкие дозы ИГКС + АЛП или ИГКС + теофиллин*	Высокие дозы ИГКС + АЛП или ИГКС + теофиллин*	Добавить низкие дозы пероральных ГКС
Купирование симптомов	КДБА по потребности		КДБА по потребности или низкие дозы ИГКС/формотерола**		
<p><i>Не забудьте:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • образовывать пациента и обеспечить информацией (индивидуальный план действий при БА, самоконтроль, регулярные осмотры) • проводить лечение сопутствующих заболеваний и факторов риска, например, таких как курение, ожирение, депрессия • посоветовать нефармакологические методы лечения и стратегии, например, такие как физическая активность, снижение массы тела, меры по избеганию контактов с аллергенами и триггерами • рассмотреть переход на ступень вверх (step up), если не контролируются симптомы и есть риски обострений и других неблагоприятных исходов, но вначале проверить правильность диагноза, технику ингаляции и приверженность терапии • рассмотреть переход на ступень вниз (step down), если симптомы контролируются на протяжении 3 мес + низкий риск обострений <p>Прекращение лечения ИГКС не рекомендуется</p>					
<p>* Для детей 6–11 лет теофиллин не рекомендуется и предпочтительным выбором контролирующей терапии на ступени 3 являются средние дозы ИГКС.</p> <p>** Низкие дозы ИГКС/формотерола в качестве препарата, купирующего симптомы, для пациентов, которым предписаны низкие дозы будесонида/формотерола или низкие дозы беклометазона/формотерола в качестве единственного – поддерживающего/контролирующего и облегчающего/купирующего симптомы.</p>					

В табл. 4 представлены рекомендованные варианты для начальной контролирующей терапии БА у взрослых и подростков.

В табл. 5 представлена рекомендованная ступенчатая терапия БА, принципы которой остались прежними, но в нее внесены некоторые дополнения, касающиеся возможности применения низких доз ИГКС уже на ступени 1, а также возможности использовать комбинацию ИГКС/формотерол в качестве препарата для купирования симптомов.

Ступень 1: препараты, купирующие симптомы, по потребности

Предпочтительный выбор: КДБА по потребности. Короткодействующие β -агонисты высокоэффективны для быстрого облегчения симптомов БА (уровень доказательности А), однако этот вариант лечения может применяться только у пациентов с очень редкими (<2 раз в месяц) дневными симптомами короткой продолжительности (несколько часов), у которых отсутствуют ночные симптомы и отмечается нормальная функция легких. Более частые симптомы БА или наличие факторов риска обострения, таких как сниженный ОФВ₁ (<80% от лучшего персонального или должного) или обострение в предшествующие 12 мес, указывают на необходимость регулярной контролирующей терапии (уровень доказательности В).

Другие варианты. Регулярная терапия низкими дозами ИГКС в дополнение к КДБА по по-

требности должна быть рассмотрена для пациентов с риском обострений (уровень доказательности В).

Другие варианты, не рекомендованные для рутинного применения. Антихолинергические препараты, такие как ипратропий, теофиллины короткого действия, пероральные КДБА, не рекомендуются для рутинного применения в силу медленного наступления эффекта, а пероральные КДБА и теофиллины еще и из-за высокого риска побочных эффектов.

Быстродействующий ДДБА формотерол эффективен в купировании симптомов так же, как КДБА, но регулярное или частое применение ДДБА без ИГКС категорически не рекомендуется вследствие риска обострений (уровень доказательности А).

Ступень 2: низкие дозы препаратов для длительного контроля плюс препараты, купирующие симптомы, по потребности

Предпочтительный выбор: регулярное применение низких доз ИГКС плюс КДБА по потребности. Лечение низкими дозами ИГКС редуцирует симптомы БА, повышает функцию легких, улучшает качество жизни, уменьшает риск обострений, госпитализаций и смертельных исходов из-за БА (уровень доказательности А).

Другие варианты. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛП) менее эффективны, чем



ИГКС (уровень доказательности А). Они могут применяться в качестве начальной контролирующей терапии у некоторых пациентов, которые не могут или не хотят применять ИГКС, у пациентов, отмечающих выраженные побочные эффекты от ИГКС, а также у больных с сопутствующим аллергическим ринитом (уровень доказательности В).

У взрослых или подростков, не применявших ранее контролирующую терапию, комбинация низких доз ИГКС/ДДБА в качестве начальной поддерживающей терапии для длительного контроля редуцирует симптомы и улучшает функцию легких в сравнении с монотерапией низкими дозами ИГКС. Однако эта терапия более дорогостоящая и не имеет предпочтений в отношении снижения риска будущих обострений в сравнении с монотерапией ИГКС (уровень доказательности А).

У пациентов с изолированной сезонной аллергической БА, например обусловленной аллергией к пыльце березы, ИГКС следует начать применять немедленно с момента появления симптомов и продолжать применять в течение 4 нед после окончания сезона цветения (уровень доказательности D).

Варианты, не рекомендованные для рутинного применения. Теофиллины замедленного высвобождения имеют низкую эффективность при БА (уровень доказательности В) и характеризуются высокой частотой побочных эффектов, которые при применении высоких доз могут быть жизнеугрожающими.

Кромоны (недокромил натрия и кромогликат натрия) имеют высокую безопасность, но низкую эффективность (уровень доказательности А), кроме того, ингаляторы для этих лекарственных препаратов необходимо ежедневно промывать, чтобы избежать их блокирования.

Ступень 3: один или два контролирующего препарата плюс препарат, купирующий симптомы, по потребности

Предпочтительный выбор (взрослые/подростки): комбинация низких доз ИГКС/ДДБА как поддерживающая терапия плюс КДБА по потребности или комбинация низких доз ИГКС/формотерол (будесонид или беклометазон) в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов по потребности.

Предпочтительный выбор (дети 6–11 лет): средние дозы ИГКС плюс КДБА по потребности. В нашей стране зарегистрировано абсолютное большинство комбинированных препаратов ИГКС/ДДБА: флутиказона пропионат/салмете-

рол, будесонид/формотерол, беклометазон/формотерол, мометазон/формотерол, флутиказона фуоат/вилантерол. Добавление ДДБА к той же самой дозе ИГКС обеспечивает дополнительное снижение симптомов и улучшение легочной функции с уменьшением риска обострений (уровень доказательности А). У пациентов групп риска ИГКС/формотерол в качестве единого ингалятора значительно редуцирует обострения и обеспечивает такой же уровень контроля БА при относительно низких дозах ИГКС в сравнении с фиксированными дозами ИГКС/ДДБА в качестве поддерживающей терапии + КДБА по потребности или в сравнении с высокими дозами ИГКС + КДБА по потребности (уровень доказательности А). Режим единого ингалятора (для поддерживающей терапии и купирования симптомов) зарегистрирован и одобрен в нашей стране пока только для препарата будесонид/формотерол.

Другие варианты. Одним из таких вариантов у взрослых и подростков может быть повышение доз ИГКС до средних, но эта стратегия менее эффективна, чем добавление ДДБА (уровень доказательности А). Другие варианты, тоже менее эффективные в сравнении с ИГКС/ДДБА, – комбинация низких доз ИГКС с АЛП (уровень доказательности А) или комбинация низких доз ИГКС с теофиллинами замедленного высвобождения (уровень доказательности В).

Ступень 4 : два или больше препаратов контролирующей терапии плюс препарат, купирующий симптомы, по потребности

Предпочтительный выбор (взрослые/подростки): комбинация низких доз ИГКС/формотерол в качестве единого ингалятора или комбинация средних доз ИГКС/ДДБА плюс КДБА по потребности.

Предпочтительный вариант для детей 6–11 лет: направить к специалисту для проведения экспертной оценки и получения рекомендаций.

Здесь в комментариях экспертов наблюдается некоторое разногласие с основной таблицей ступенчатой терапии (см. табл. 5), в которой в качестве предпочтительного варианта указываются средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА, а не комбинация низких доз ИГКС/формотерола в качестве единого ингалятора или комбинация средних доз ИГКС/ДДБА плюс КДБА по потребности. Вероятно, объяснение этому можно найти в дальнейшем комментарии к ступени 4, в котором говорится, что выбор терапии на ступени 4 зависит от выбора на ступени 3 и следует проверить тех-



нику ингаляции, приверженность лечению, контакт с триггерами и еще раз подтвердить диагноз БА, прежде чем увеличивать объем терапии.

Кроме того, отмечается, что у взрослых и подростков с БА, имеющих ≥ 1 обострения в предшествующий год, комбинация низких доз ИГКС/формотерола в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов является более эффективной в уменьшении обострений, чем те же самые дозы ИГКС/ДДБА в качестве постоянной поддерживающей терапии фиксированными дозами или более высокие дозы ИГКС (уровень доказательности А). Этот режим может быть назначен начиная с низких доз ИГКС/формотерола на ступени 3, а на ступени 4 поддерживающие дозы ИГКС могут быть увеличены до средних. Также и у пациентов, получающих низкие дозы ИГКС/ДДБА в режиме фиксированного дозирования плюс КДБА по потребности и не достигающих адекватного контроля, доза ИГКС в комбинации ИГКС/ДДБА может быть увеличена до средней.

Другие варианты. Комбинация высоких доз ИГКС/ДДБА может быть рассмотрена у взрослых и подростков, но увеличение дозы ИГКС в основном приносит небольшую дополнительную пользу (уровень доказательности А) и повышает риск нежелательных побочных эффектов. Применение высоких доз ИГКС рекомендуется только на период 3–6 мес, когда контроль БА не может быть достигнут при средних дозах ИГКС плюс ДДБА и/или третий препарат для контроля симптомов (АЛП или теофиллины замедленного высвобождения; уровень доказательности В).

Для средних и высоких доз будесонида эффективность может быть повышена путем увеличения кратности дозирования до 4 раз в день (уровень доказательности В), но поддержание приверженности такому режиму может быть проблематичным. Для других ИГКС подходит кратность дозирования 2 раза в день (уровень доказательности D). Другие варианты препаратов этой ступени лечения БА для взрослых и подростков, которые могут быть добавлены к средним или высоким дозам ИГКС, но менее эффективны, чем ДДБА, – это АЛП (уровень доказательности А) и теофиллин замедленного высвобождения (уровень доказательности В).

Ступень 5: самый высокий уровень терапии и/или дополнительное лечение

Предпочтительный выбор: направить пациента к специалисту для обследования и рассмотрения дополнительной терапии. Больной с персистирующими симптомами или обострениями БА, несмотря на правильную технику ингаляции и

хорошую приверженность лечению, соответствующему ступени 4, должен быть направлен к специалисту, занимающемуся оценкой и лечением тяжелой БА (уровень доказательности D).

Варианты лечения:

- анти-IgE-терапия (омализумаб): может быть предложена больным среднетяжелой и тяжелой аллергической БА, которая не контролируется с помощью лечения, соответствующего ступени 4 (уровень доказательности А);
- терапия, основанная на анализе индуцированной мокроты: может быть рассмотрена для больных с персистирующими симптомами и/или обострениями, несмотря на высокие дозы ИГКС или ИГКС/ДДБА, лечение может подбираться на основании эозинофилии ($>3\%$) индуцированной мокроты. У больных тяжелой БА эта стратегия ведет к редукции обострения и/или снижению дозы ИГКС (уровень доказательности А);
- бронхиальная термопластика (в РФ не зарегистрирована): может быть рассмотрена для некоторых пациентов с тяжелой БА (уровень доказательности В). Доказательства эффективности ограничиваются отдельными наблюдениями, и неизвестен долгосрочный эффект;
- добавление низких доз пероральных ГКС ($\leq 7,5$ мг/сут по преднизолону): может быть эффективно у некоторых пациентов с тяжелой БА (уровень доказательности D), но часто связано с существенными побочными эффектами (уровень доказательности В), поэтому этот вариант может рассматриваться только для взрослых больных с плохим контролем симптомов и/или частыми обострениями, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошую приверженность лечению, соответствующему ступени 4, и после исключения других усугубляющих факторов. Пациенты должны быть осведомлены о вероятных побочных эффектах, необходимо осуществлять тщательный мониторинг в отношении развития ГКС-индуцированного остеопороза, должно быть назначено соответствующее профилактическое лечение.

Оценка ответа на лечение и подбор терапии

Как часто больные БА должны посещать врача. Частота визитов к врачу зависит от начального уровня контроля БА, отмечавшегося у пациента, ответа на терапию, дисциплинированности больного и его участия в лечении. В идеале оценка пациента должна быть проведена врачом через 1–3 мес от начала контролирующего лечения и затем проводится каждые 3–12 мес. Пос-



Таблица 6. Варианты снижения объема терапии у больных с контролируемой БА в зависимости от получаемого объема лечения (адаптировано из GINA 2014, Box 3-7)

Степень терапии	Получаемые препараты и дозы	Варианты снижения (step down)	Уровень доказательности
5-я	Высокие дозы ИГКС/ДДБА + пероральные ГКС Высокие дозы ИГКС/ДДБА + другая добавочная терапия	<ul style="list-style-type: none"> Продолжить прием высоких доз ИГКС/ДДБА и уменьшить дозу пероральных ГКС Использовать исследование индуцированной мокроты для уменьшения дозы пероральных ГКС Перейти на прием пероральных ГКС через день Заменить пероральные ГКС на высокие дозы ИГКС Направить на консультацию к эксперту 	D B D D D
4-я	Средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА для поддерживающей терапии Средние дозы ИГКС/формотерола в режиме единого ингалятора Высокие дозы ИГКС + другой препарат контролирующей терапии	<ul style="list-style-type: none"> Продолжить прием ИГКС/ДДБА с 50% редукцией дозы ИГКС, используя доступные формы Отмена ДДБА ведет к ухудшению состояния Уменьшить дозу ИГКС/формотерола до низкой и продолжить применение поддерживающей терапии 2 раза в день и для купирования симптомов по потребности Уменьшить дозу ИГКС на 50% и продолжить применение второго контролирующего препарата 	B A D B
3-я	Низкие дозы ИГКС/ДДБА для поддерживающей терапии Низкие дозы ИГКС/формотерола в режиме единого ингалятора Средние или высокие дозы ИГКС	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшить дозу ИГКС/ДДБА до однократного приема в день Отмена ДДБА ведет к ухудшению состояния Уменьшить применение ИГКС/формотерола в качестве поддерживающей терапии до однократного в день и продолжить по потребности для купирования симптомов Уменьшить дозу ИГКС на 50% 	D A C B
2-я	Низкие дозы ИГКС Низкие дозы ИГКС или АЛП	<ul style="list-style-type: none"> Однократно в день (будесонид, циклесонид, мометазон) Рассмотреть возможность отмены контролирующих препаратов, только если симптомы отсутствуют на протяжении 6–12 мес и у пациента нет факторов риска неблагоприятных исходов (см. табл. 3, раздел Б). Обеспечить пациента индивидуальным планом действий и проводить тщательное наблюдение Полное прекращение приема ИГКС у взрослых больных не рекомендуется, так как повышается риск обострения 	A D A

ле обострения визит должен быть назначен через 1 нед для оценки состояния.

Увеличение объема терапии (step up). Бронхиальная астма варибельное заболевание, поэтому периодически возникает потребность в коррекции терапии врачом или самим пациентом:

- *step up на продолжительный (по крайней мере 2–3 мес) период:* у некоторых пациентов может отсутствовать адекватный ответ на начальное лечение, и в случае правильного диагноза, правильной техники ингаляции, хорошей приверженности лечению, элиминации триггерных факторов и контроля сопутствующих заболеваний должно быть назначено лечение, соответствующее более высокой ступени (см. табл. 5). Ответ на усиленное лечение должен быть оценен через 2–3 мес. В случае отсутствия эффекта следует вернуться к предыдущей ступени и рассмотреть альтернативные возможности лечения или необходимость обследования и консультации специалиста;
- *step up на короткий (1–2 нед) период:* необходимость в краткосрочном увеличении поддерживающей дозы ИГКС может возникнуть в период вирусных респираторных инфекций или

сезонного цветения растений. Это увеличение объема терапии пациент может провести самостоятельно в соответствии с имеющимся у него индивидуальным планом действия при БА или по назначению врача;

- *каждодневная корректировка:* у пациентов, которым назначен ИГКС/формотерол (в РФ – будесонид/формотерол) в режиме единого ингалятора, дополнительные ингаляции будесонида/формотерола проводятся в зависимости от наличия симптомов на фоне постоянной поддерживающей терапии рекомендованными дозами ИГКС/формотерола.

Уменьшение объема терапии (step down). После того как контроль БА достигнут и поддерживается на протяжении 3 мес, а функция легких достигла плато, объем терапии БА во многих случаях может быть успешно уменьшен без потери контроля заболевания.

Цели уменьшения объема терапии БА:

- определить минимально необходимое эффективное лечение для поддержания контроля и редукции риска обострений, что позволит минимизировать стоимость лечения и риск побочных эффектов;



Рис. 3. Алгоритм терапии персистирующей БА с применением молекулы мометазона фууроата (МФ) [34]. ФОР – формотерол.

• поощрять пациента продолжать регулярный прием препаратов. Пациенты часто экспериментируют с интермиттирующим применением лечения, чтобы сэкономить деньги или избежать нежелательных побочных эффектов, поэтому целесообразно разъяснить, что возможность использования минимально необходимого объема терапии может быть достигнута только при регулярном применении терапии.

Снижение дозы ИГКС на 25–50% с трехмесячным интервалом, как правило, является подходящим и безопасным у большинства пациентов с контролируемой БА.

В табл. 6 представлены различные варианты снижения объема терапии у больных с контролируемой БА в зависимости от получаемого объема лечения.

Таким образом, большинство взрослых больных с персистирующей БА нуждаются в длительном постоянном применении ИГКС или ИГКС/ДДБА, что диктует необходимость использования более современных молекул, характеризующихся высокой эффективностью, безопасностью, удобным лечебным режимом и легкостью ингаляции. Примером такой молекулы может служить мометазона фууроат, как в качестве монопрепарата ИГКС (Асманекс Твистхейлер), так и в виде комбинированного препарата ИГКС/ДДБА – мометазона фууроата/формотерола (Зенхейл). Доступность разных вариантов дозирования этих препаратов и наличие устройств доставки, снабженных счетчиком доз,

обеспечивают возможность выбора оптимального режима терапии персистирующей БА любой степени тяжести у подростков с 12 лет и взрослых и позволяют проводить ступенчатую терапию БА в рамках одной молекулы (мометазона фууроата), что упрощает и оптимизирует лечение, способствуя более высокому уровню контроля заболевания (рис. 3) [34].

Заключение

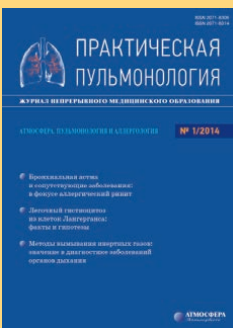
В новой версии GINA 2014 в главах, посвященных определению, оценке БА, в том числе оценке тяжести и контроля, ступенчатой терапии, подчеркивается гетерогенность этого заболевания и указываются фенотипы, идентификация которых не вызывает затруднений и может быть полезной для выбора терапии; делается акцент на важности оценки факторов риска неблагоприятных исходов БА, определяющих наравне с контролем симптомов объем фармакотерапии; основным принципом лечения БА является ступенчатый подход с увеличением объема терапии при отсутствии контроля и/или наличии факторов риска обострений и снижением объема терапии при достижении и сохранении стабильного контроля и отсутствии факторов риска. В целом следует отметить более практичный характер построения GINA 2014, содержащей лаконичные и понятные таблицы (дифференциального диагноза БА, оценки контроля и факторов риска, выбора начальной контролирующей терапии и выбора варианта снижения объема терапии), критерии определения тяжести заболевания в



клинической практике, комментарии к разным вариантам ступенчатого лечения БА и алгоритм действий при отсутствии контроля.

Список литературы

- Masoli M. et al. // Allergy. 2004. V. 59. P. 469.
- Чучалин А.Г. и др. // Пульмонология. 2014. № 2. С. 11.
- GINA 2014 // www.ginasthma.org
- Pinnock H. et al. // Prim. Care Respir. J. 2012. V. 21. P. 288.
- Ahmed S. et al. // Can. Respir. J. 2007. V. 14. P. 105.
- O'Byrne P.M. et al. // Eur. Respir. J. 2010. V. 36. P. 269.
- Haselkorn T. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. V. 124. P. 895.
- Suissa S. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994. V. 149. P. 604.
- Ernst P. et al. // JAMA. 1992. V. 268. P. 3462.
- Melani A.S. et al. // Respir. Med. 2011. V. 105. P. 930.
- Fuhlbrigge A.L. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. V. 107. P. 61.
- Osborne M.L. et al. // Chest. 2007. V. 132. P. 1151.
- Sturdy P.M. et al. // Thorax. 2002. V. 57. P. 1034.
- Fitzpatrick S. et al. // Clin. Exp. Allergy. 2012. V. 42. P. 747.
- Bousquet J. et al.; World Health Organization, GA(2)LEN, AllerGen // Allergy. 2008. V. 63. Suppl. 86. P. 8.
- Burks A.W. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. V. 129. P. 906.
- Belda J. et al. // Chest. 2001. V. 119. P. 1011.
- Ulrik C.S. // Clin. Exp. Allergy. 1995. V. 25. P. 820.
- Murphy V.E. et al. // Thorax. 2006. V. 61. P. 169.
- Turner M.O. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 157. P. 1804.
- Miller M.K. et al. // Respir. Med. 2007. V. 101. P. 481.
- O'Byrne P.M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. V. 179. P. 19.
- Lange P. et al. // N. Engl. J. Med. 1998. V. 339. P. 1194.
- Baux X. et al. // Eur. Respir. J. 2012. V. 39. P. 529.
- Ulrik C.S. // Eur. Respir. J. 1999. V. 13. P. 904.
- Raissy H.H. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. V. 187. P. 798.
- Foster J.M. et al. // Respir. Med. 2006. V. 100. P. 1318.
- Roland N.J. et al. // Chest. 2004. V. 126. P. 213.
- Kerstjens H.A. et al. // Thorax. 1994. V. 49. P. 1109.
- Brand P.L. et al. // Thorax. 1999. V. 54. P. 103.
- Reddel H.K. et al. // Eur. Respir. J. 2000. V. 16. P. 226.
- Kohansal R. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. V. 180. P. 3.
- Haldar P. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. V. 178. P. 218.
- Ненашева Н.М. // Вестн. семейн. мед. 2014. № 1. С. 12.



Продолжается подписка на журнал непрерывного медицинского образования

“ПРАКТИЧЕСКАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ”

Журнал выходит 4 раза в год **ВМЕСТО** журнала “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 440 руб., на один номер – 220 руб. Подписной индекс 81166.



Продолжается подписка на журнал, предназначенный в помощь практическому врачу для проведения образовательных мероприятий:

“АСТМА И АЛЛЕРГИЯ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 300 руб., на один номер – 150 руб. Подписной индекс 45967.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Редакционную подписку на эти и любые другие журналы издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51