

Е.А. Вишнева¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.А. Алексеева^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2},
Ю.Г. Левина^{1, 2}, Н.И. Вознесенская^{1, 2}, А.Ю. Томилова^{1, 2}, Л.Р. Селимзянова¹, Е.А. Промыслова¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе

Контактная информация:

Вишнева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела стандартизации и клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (495) 967-14-12, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 01.04.2013 г., принята к печати: 24.07.2013 г.

Статья посвящена проблеме бронхиальной астмы у детей. Незрелость дыхательной и иммунной систем, особенности течения болезни, трудности при постановке диагноза и выборе средств доставки лекарственных средств, а также небольшое количество доказательных рекомендаций по лечению астмы у детей обуславливают тот факт, что немногие руководства касаются вопроса ведения детской астмы. Несмотря на то, что астма является наиболее распространенным хроническим заболеванием у детей, значительное количество пациентов не получают адекватного лечения, в связи с чем по-прежнему не могут контролировать свою болезнь. Авторами статьи в целях увеличения доступности, распространения и внедрения стандартной терапии детской астмы были проанализированы наиболее современные документы (ICON, GINA, PRACTALL, NAEPP, SIGN), касающиеся данного вопроса, и кратко изложены основные ключевые принципы достижения контроля над астмой.

Ключевые слова: бронхиальная астма, классификация, патогенез, клиническое течение, лечение, контроль болезни, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (4): 60–72)

Астма является серьезной проблемой общественного здравоохранения, насчитывая более 300 млн пациентов во всем мире [1]. Ее распространенность, особенно в урбанизированных регионах планеты, обусловлена изменениями образа жизни людей и экологией [2]. Учитывая прогнозируемый прирост городского населения в мире к 2025 г., по самым скромным под-

счетам, еще 100 млн человек пополнят ряды людей, уже страдающих от бронхиальной астмы. Являясь одной из наиболее распространенных хронических детских болезней, астма обуславливает не только крайне высокий уровень расходов здравоохранения на данную нозологию, но и значительное снижение качества жизни пациентов и членов их семей [3].

E.A. Vishneva¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, A.A. Alexeeva^{1, 2}, K.E. Ephendieva^{1, 2}, Y.G. Levina^{1, 2},
N.I. Voznesenskaya^{1, 2}, A.Y. Tomilova^{1, 2}, L.R. Selimzyanova¹, E.A. Promyslova¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² First Sechenov Moscow State Medical University, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

Infant Asthma: Key Principles of Control Attainment in the Modern Stage

The article is dedicated to the issue of bronchial asthma in children. Immaturity of respiratory and immune systems, peculiarities of the disease course, difficulty in establishing diagnosis and selecting delivery agents for drugs and a limited amount of evidence-based recommendations determine the current situation: only few guides touch upon the subject of child asthma management. Although asthma is the most widespread chronic disease in children, a significant number of patients do not receive adequate treatment, which is why they cannot control asthma. The authors of this article analyzed the most up-to-date documents (ICON, GINA, PRACTALL, NAEPP, SIGN) that touch upon this subject and briefly stated the key principles of attaining control over this nosology in order to increase availability, spread and introduction of standard therapy of infant asthma.

Key words: bronchial asthma, classification, pathogenesis, clinical course, treatment, disease control, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (4): 60–72)

Астма — наиболее распространенное заболевание нижних дыхательных путей у детей. Часто астма начинается в раннем возрасте и характеризуется различными вариантами течения (фенотипами), прогрессируя со временем или переходя в стадию ремиссии. Эпизоды свистящего дыхания у детей дошкольного возраста могут быть результатом множества различных состояний; к 7–8 годам примерно у половины дошкольников симптомы могут пройти вне зависимости от лечения. Тем не менее проявления астмы могут персистировать в течение всей жизни, особенно при наличии атопии и при тяжелом течении болезни.

Астма в детской популяции наиболее тесно связана с атопией, особенно в развитых странах; такие факторы, как табачный дым, аэрополлютанты и респираторные инфекции, могут не только спровоцировать обострение, но и внести вклад в заболеваемость, а в некоторых случаях и в смертность. В настоящее время первичная профилактика не разработана, предотвратить возникновение бронхиальной астмы невозможно. Однако, у большинства пациентов с установленным диагнозом проведение адекватной терапии, мониторинг и обучение позволяют не только достичь, но и постоянно поддерживать контроль над болезнью [4].

Тем не менее, несмотря на наличие различных руководств и согласительных документов по ведению астмы, значительное количество пациентов не получают адекватного лечения, в связи с чем по-прежнему не могут контролировать свою болезнь.

Ведение детей с бронхиальной астмой сопряжено с некоторыми затруднениями, которые обычно не возникают при лечении взрослых пациентов. Это связано с незрелостью дыхательной и иммунной системы, особенностями течения болезни, трудностями при постановке диагноза и выборе доставки лекарственных средств, а также с различным, иногда непредсказуемым откликом на лечение. Но главное — это небольшое количество доказательных рекомендаций по лечению астмы у детей. Неудивительно, что не многие руководства освещают вопрос ведения детской астмы: согласительные документы, содержащие клинические рекомендации, имеют существенные различия по таким вопросам, как область применения и методология, сфокусированность на местных, региональных или международных проблемах. Несомненно, что применение обычных систематических подходов к лечению могло бы значительно улучшить исходы, но распространение и внедрение этих способов лечения все еще представляет проблему.

В целях увеличения доступности, распространения и внедрения стандартной терапии именно детской астмы в статье проанализированы наиболее современные документы (ICON, GINA, PRACTALL, NAEP, SIGN) [5–9], касающиеся данного вопроса, и кратко изложены основные ключевые принципы достижения контроля над данной нозологией.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Основной определяющей дефиницией бронхиальной астмы является хроническое воспаление.

Существующие до настоящего момента определения имеют описательный характер: например, специфических типов клеток (тучные клетки, эозинофилы и т.д.), времени проявления симптомов (особенно ночью или рано утром), обратимости (частичная) или триггеров (вирусная инфекция, физическая нагрузка и воздействие аллерге-

на). Однако, роль и относительный вклад каждого из указанных дополнительных элементов могут быть оспорены: они не являются абсолютными (исключительными) признаками астмы.

Причинно-следственные связи между хроническим воспалением, гиперреактивностью бронхов и симптомами астмы еще предстоит выяснить.

Имеющиеся в настоящее время руководства по ведению бронхиальной астмы не имеют разграничений в определениях астмы у пациентов взрослого и детского возраста.

Таким образом, астма — это хроническое воспалительное заболевание, связанное с преходящей и изменяющейся обструкцией дыхательных путей и гиперреактивностью бронхов, проявляющееся повторяющимися эпизодами свистящего дыхания, кашля, одышки и чувства стеснения в груди.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Множество факторов, упоминающихся в классификации астмы, призваны учесть особенности течения и облегчить выбор препаратов базисной терапии. Закономерно выделение таких критериев в классификации астмы, как этиология, степень тяжести и уровень контроля, а также период болезни.

Выделяют аллергическую и неаллергическую формы бронхиальной астмы, которые характеризуются специфическими клиническими и иммунологическими признаками. При неаллергическом варианте аллергенспецифические антитела при обследовании не выявляются, имеет место низкий уровень сывороточного иммуноглобулина (Ig) E, отсутствуют другие доказательства вовлечения иммунологических механизмов в патогенез заболевания. Однако, у некоторых пациентов, которые не могут быть охарактеризованы как атопики и не имеют сенсибилизации в раннем возрасте на распространенные аллергены, развитие IgE-опосредованной аллергии наступает позднее, при экспозиции высоких доз аллергенов, часто в сочетании с адьювантами, такими как табачный дым.

Классификация по тяжести/персистенции представляет определенную сложность, поскольку требует дифференциации между собственно тяжестью болезни, ответом на лечение и другими факторами, например приверженностью к терапии. С точки зрения тяжести, персистирующая астма обычно классифицируется как легкая, средней тяжести и тяжелая; по критерию персистенции выделяют интермиттирующее и персистирующее течение болезни. В зависимости от периода болезни выделяют обострение, ремиссию и контроль.

- Обострение — эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке, либо разные комбинации перечисленных симптомов. Вместе с тем наличие симптомов у пациентов с астмой может служить проявлением заболевания, а не обострением. Если же у пациента к имеющимся симптомам добавляется дополнительная (сверх имеющейся) потребность в бронхолитиках короткого действия, увеличивается количество дневных и ночных симптомов, появляется выраженная одышка, то констатируется обострение астмы, которое также необходимо классифицировать по степени тяжести.
- Ремиссия — полное отсутствие симптомов болезни на фоне отмены базисной противовоспалительной терапии. Стоит отметить, что у детей в пубертатном периоде иногда регистрируется спонтанная ремиссия заболевания.

- Контроль — купирование проявлений болезни на фоне базисной противовоспалительной терапии. Достижение контроля над болезнью на сегодняшний день определено экспертами ведущих мировых групп по борьбе с астмой [4–9] как основная цель лечения.

Уровень контроля является наиболее предпочтительным и общепринятым динамическим критерием (табл. 1). Компоненты контроля астмы включают текущие нарушения (симптомы, потребность в дополнительной терапии и препаратах скорой помощи, ограничения активности, легочную функцию у детей старше 5 лет) и будущий риск (обострения, побочные эффекты лечения). Уровни контроля являются показательными, определяя риск возникновения обострения. «Полный контроль» описывается как состояние без проявления активности заболевания на фоне назначенной базисной терапии [4].

Зарубежные рекомендации среди всех характеристик астмы выделяют также возраст (считая ключевыми возрастными точками 2; 5; 12 и 18 лет).

Несмотря на то, что в отдельных руководствах [7] предложено выделять фенотипы астмы в соответствии с причинно-значимым триггером (вирус-индуцированная, вызванная физической нагрузкой, вызванная аллергеном, неизвестного происхождения), возможность классификации астмы по фенотипам и эндотипам продолжает оставаться предметом дискуссии и требует дальнейшего исследования [10].

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Хроническое воспаление, гиперреактивность дыхательных путей и структурные изменения (ремоделирование), лежащие в основе астмы, сопряжены с увеличением количества тучных клеток, эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов, дендритных и других видов клеток.

Воспалительные и структурные (эпителиальные и гладкомышечные) клетки совместно производят цитокины, хемокины и цистеиновые лейкотриены — различные медиаторы, которые усиливают воспалительную реакцию и способствуют сужению и гиперреактивности дыхательных путей [11]. Гиперреактивность дыхательных путей связана с чрезмерным сокращением гладкой мускулатуры в ответ на неспецифические раздражители и вирусные инфекции, а в случае с пациентами, страдающими атопией, — в ответ на воздействие специфических аллергенов. Нейронные механизмы, инициированные воспалением, с высокой вероятностью также способствуют развитию гиперреактивности дыхательных путей [12].

Бронхиальная обструкция инициируется сочетанием отека, инфильтрации, повышенной секреции слизи, сокращения гладкой мускулатуры и сращивания эпителия. Эти изменения в значительной степени обратимы; однако, при развитии болезни сужение дыхательных путей может стать прогрессирующим и постоянным. Структурные изменения, ассоциированные с ремоделированием дыхательных путей, включают гиперплазию гладких мышц, гиперемию с повышенной васкуляризацией субэпителиальной ткани, утолщение базальной мембраны и субэпителиальное депонирование различных структурных белков, а также потерю нормальной растяжимости дыхательных путей [13]. Ремоделирование, первоначально подробно описанное при астме у взрослых, также присутствует у детей, по крайней мере, при тяжелом персистирующем течении [14, 15].

В настоящее время, несмотря на достигнутые успехи в понимании механизмов патогенеза астмы, к сожалению, в арсенале аллергологов нет успешных программ профилактики. Противоречивые результаты немногих интервенционных наблюдений не позволяют сформулировать четкие рекомендации. Во многих руководствах в качестве возможных триггеров упоминаются инфекции, воздействие микробов, стресс, аэрополлютанты, аллергены и табачный дым. Высокий уровень специфических антител (sIgE), в частности в раннем возрасте, представляет серьезный фактор риска развития астмы, особенно в развитых странах.

Такие потенциально профилактические мероприятия, как гипоаллергенная диета во время беременности или прием витамина D [16], требуют подтверждения; также активно исследуется вопрос использования препаратов, которые могли бы мобилизовать иммунные механизмы для первичной профилактики астмы (пероральные бактериальные иммуномодуляторы) [17].

В настоящее время единственным доказанным изменяемым фактором окружающей среды, который можно с уверенностью рекомендовать для первичной профилактики астмы, является ограничение контакта с табачным дымом в период беременности и новорожденности (уровень доказательности В).

ДИАГНОСТИКА

Ключевым моментом в диагностике бронхиальной астмы у детей является наличие в анамнезе повторяющихся эпизодов свистящего дыхания (обычно более трех). Типичный симптомокомплекс составляют повто-

Таблица 1. Уровни контроля бронхиальной астмы

Область	Компонент	Уровень контроля			
		Полный	Хороший	Частичный	Отсутствует
Текущие нарушения	Симптомы: день	Нет	≤ 2/нед	> 2/нед	Постоянно
	Симптомы: ночь/пробуждение	Нет	≤ 1/мес	> 1/мес	Еженедельно
	Необходимость резервной терапии	Нет	≤ 2/нед	> 2/нед	Ежедневно
	Ограничение активности	Нет	Нет	Некоторые	Предельные
	Легочная функция: ОФВ ₁ , ПСВ (прогнозируемые или лучшие личные показатели), %	> 80	≥ 80	60–80	< 60
Риск	Обострения (число в год)	0	1	2	> 2
	Побочные эффекты лечения	Нет		Различные	

Примечание. ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду, ПСВ — пиковая скорость выдоха.

Таблица 2. Диагностика астмы у детей

Анамнез
Повторяющиеся респираторные симптомы (свистящее дыхание, кашель, одышка, стеснение/заложенность в груди)
Обычно отмечаются ночью/ранним утром
Провоцируются физической нагрузкой, вирусной инфекцией, табачным дымом, пылью, контактом с животными (домашними питомцами), плесенью, сыростью, изменениями погоды, стрессом (смехом, плачем), аллергенами
Атопия в анамнезе (атопический дерматит, пищевая аллергия, аллергический ринит)
Астма или аллергические болезни в семейном анамнезе
Физикальное обследование
Аскультация легких: свистящие хрипы (иногда только при форсированном выдохе; удлинение выдоха)
Симптомы/признаки других атопических болезней (АР или/и АтД)
Оценка легочной функции (спирометрия с бронходилатационным тестом предпочтительнее теста ПСВ, который, тем не менее, также может использоваться)
Оценка атопии (кожное тестирование или определение титра специфических IgE антител в сыворотке крови валидизированным методом)
Исследования для исключения альтернативных диагнозов (например, рентген грудной клетки)
Пробная терапия
Оценка воспаления дыхательных путей (FENO, эозинофилы в мокроте)
Оценка гиперреактивности бронхов (неспецифические исследования бронхов: например, тест с метахолином, с физической нагрузкой)

Примечание. АР — аллергический ринит, АтД — атопический дерматит, ПСВ — пиковая скорость выдоха, FENO — концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе.

ряющиеся приступы кашля, свистящее дыхание, затрудненное дыхание или чувство стеснения в груди, вызванные различными триггерами (респираторной инфекцией, табачным дымом, контактом с животными или пылью и т.д.; физической нагрузкой, стрессом), которые проявляются в основном ночью или ранним утром (уровень доказательности А–В). Наличие атопии (аллергический ринит, пищевая аллергия или атопический дерматит) и отягощенный семейный анамнез подтверждают диагноз (табл. 2).

У детей в возрасте младше 2 лет могут также отмечаться шумное дыхание, рвота, связанная с кашлем; ретракция (втягивание груди); трудности с кормлением (стонущие звуки, вялое сосание); изменения частоты дыхания.

При диагностике астмы, кроме подтверждения наличия эпизодических симптомов обратимой обструкции дыхательных путей, необходимо исключить другие состояния (табл. 3). Учитывая, что симптомы астмы не являются патогномоничными и могут сопровождать различные патологические процессы, большое значение имеет дифференциальный диагноз как с распространенными детскими болезнями, так и с длинным списком редких нозологий (см. табл. 3).

Оценка легочной функции

Показатели внешнего дыхания используются как для диагностики, так и для мониторинга астмы. Важно помнить, что нормальные результаты не исключают диагноза астмы, особенно в случае интермиттирующей или легкой формы течения. Определение показателей при наличии симптомов может повысить чувствительность диагностического теста.

Спирометрия рекомендуется для детей достаточно взрослых, чтобы правильно выполнить исследование, т.е. не только провести маневр форсированного выдоха, но и повторить его (минимальный возраст 4–6 лет). Диагностически значимые показатели в настоящее время

Таблица 3. Дифференциальный диагноз астмы у детей

Инфекционные и иммунологические нарушения
Аллергический бронхолегочный аспергиллез
Анафилаксия
Бронхиолит
Иммунодефицит
Рецидивирующие инфекции дыхательных путей
Ринит
Синусит
Саркоидоз
Туберкулез
Патологии бронхов
Бронхоэктазия
Бронхолегочная дисплазия
Кистозный фиброз
Первичная цилиарная дискинезия
Механическая обструкция
Врожденные пороки развития
Увеличенные лимфоузлы или опухоль
Аспирация инородного тела
Ларингомалация / трахеомалация
Сосудистые кольца или врожденная фиброэластическая мембрана гортани
Дисфункция голосовых связок
Патология других органов и систем
Врожденный порок сердца
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Нервно-мышечные расстройства (что приводит к аспирации)
Психогенный кашель

не отличаются от таковых у взрослых (ОФВ₁: 80% прогнозируемого значения, обратимый после бронходилатации на $\geq 12\%$, 200 мл, или $\geq 10\%$ прогнозируемого значения).

У детей в возрасте до 5 лет рекомендуется использовать более новые исследования легочной функции, требующие меньших навыков и минимального взаимодействия (осциллометрия или специфическое сопротивление дыхательных путей) [18].

Измерения пиковой скорости выдоха (ПСВ), включая обратимость и вариабельность, могут также помочь в подтверждении предполагаемого диагноза у детей, способных правильно выполнить исследования. Однако, его измерение имеет большее значение при мониторинге, чем при постановке диагноза.

Оценка гиперреактивности и воспаления дыхательных путей

Провокационные пробы с использованием ингаляционного метахолина, гистамина, маннитола, гипертонического раствора или холодного воздуха применяются у взрослых пациентов для подтверждения/исключения диагноза астмы. Определение гиперреактивности дыхательных путей у детей с оговорками поддерживается большинством руководств по астме, однако не имеет достаточной точности, поскольку ингаляционная доза не корректируется в соответствии с ростом/весом/возрастом пациента.

Физическую нагрузку также можно использовать для оценки гиперреактивности дыхательных путей, но стандартизация исследования представляет сложность у детей разных возрастов. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе может стать полезным диагностическим инструментом для обнаружения эозинофильного воспаления дыхательных путей, прогностическим показателем мониторинга астмы и определения приверженности терапии кортикостероидами [4]. Определение эозинофилов мокроты, возможно, и представляет перспективу, но в настоящее время не имеет достаточных доказательств для применения в клинической практике.

Оценка атопии

Исключать атопию следует у всех детей при наличии подозрения на диагноз астмы. Выявление специфической аллергической сенсibilизации может подтвердить диагноз, определить триггеры, воздействие которых возможно ограничить; кроме того, оно имеет прогностическую ценность при определении персистенции [20]. Могут быть использованы как методы *in vivo* (кожное тестирование), так и *in vitro* (sIgE) в зависимости от простоты проведения исследования, стоимости, точности и других параметров.

Существуют различия в подходе к диагностике астмы в зависимости от возраста. В дополнение к недостаточному количеству объективных диагностических параметров у пациентов в возрасте до 2–3 лет, слабый отклик на назначенную терапию и вариабельность течения болезни зачастую делают диагноз предварительным. При неопределенности диагноза, особенно у детей в возрасте до 5 лет, рекомендуется проведение короткого пробного курса терапии (3 мес) ингаляционными кортикостероидами. Значительные улучшения во время периода лечения и ухудшение после завершения терапии подтверждают диагноз астмы, хотя отсутствие эффекта не исключает диагноз полностью (уровень доказательности D).

Многообразие детской астмы общепризнано, но конкретные диагностические требования для различных фенотипов (за исключением астмы, вызванной физической нагрузкой) не разработаны.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Основной целью терапии бронхиальной астмы является достижение контроля над болезнью, включая максимальное снижение риска развития возможных обострений в будущем. Комплексный подход к лечению включает целый ряд компонентов: обучение пациентов и их родителей, выявление и ограничение воздействия триггеров, применение соответствующих препаратов по правильно составленному плану (фармакотерапия), а также регулярный мониторинг [4–9, 18]. Каждый элемент играет важную роль в достижении успеха.

ОБУЧЕНИЕ

Обучение пациентов и членов их семей — постоянный процесс, призванный научить достижению и сохранению контроля над болезнью; взаимодействие больного с врачом в целях достижения комплаентности и приверженности назначенному плану терапии.

В процессе обучения специалист должен изложить необходимую пациенту и членам его семьи информацию о природе заболевания и необходимости постоянной терапии (даже при отсутствии выраженных симптомов болезни), элиминационных мероприятиях, основах фармакотерапии и различных типах препаратов (базисных и «скорой помощи»). Образование пациента включает регулярный контроль техники использования лекарственных средств, обучение мониторингу симптомов астмы, пикфлоуметрии (у детей старше 5 лет) и ведению дневника самоконтроля.

Обучение пациента самостоятельному контролю болезни — неотъемлемая часть процесса (уровень доказательности A), однако необходима стратификация образовательных программ в зависимости от возраста (участие детей старшего возраста в достижении контроля над астмой).

Оптимальным является составление персонализированного письменного плана, включающего как ежедневный режим применения препаратов базисной терапии, так и специфические инструкции по раннему выявлению и соответствующему лечению обострений (уровень доказательности B). Навыки интерпретации симптомов имеют первостепенное значение, так же, как использование значений мониторинга ПСВ в качестве косвенного показателя текущего состояния (уровень доказательности A).

Первичное обучение необходимо дополнять другими образовательными мероприятиями (занятия в Астма-школе). Одной из перспективных альтернатив является использование обучающих компьютерных программ и Интернет-ресурсов, особенно для детей старшего возраста и подростков (уровень доказательности B) [19].

ОГРАНИЧЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТРИГГЕРОВ

Возникновение симптомов и развитие обострений астмы провоцируют различные специфические и неспецифические раздражители [18]. Естественно, что ограничение их воздействия на организм пациента может оказывать влияние на снижение активности болезни. Все элиминационные мероприятия должны иметь персонализированный характер, их проведение рентабельно

и эффективно только в случае тщательного предварительного аллергологического обследования, включая анамнез для оценки клинической значимости, кожное тестирование и/или определение титра IgE (уровень доказательности В). Аллергены внутри помещений (пылевые клещи, домашние питомцы, тараканы и плесневые грибы) считаются основными триггерами и являются целью специфических вмешательств (уровень доказательности В–D в зависимости от аллергена и процедуры). Полная элиминация аллергенов обычно невозможна, а некоторые мероприятия влекут за собой значительные расходы и неудобства и обладают зачастую лишь ограниченной эффективностью.

С внешними аллергенами справиться еще сложнее, единственным рекомендуемым подходом может быть нахождение внутри помещений в течение определенных периодов времени (при пылевой сенсibilизации). Положительный эффект имеет отказ от курения и ограничение контакта с табачным дымом у детей, страдающих астмой (уровень доказательности С).

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Контролирование болезни при применении наименьшего количества лекарственных препаратов — основная задача фармакотерапии астмы [4].

При первоначальном осмотре, в особенности если пациент не получал противоастматических препаратов ранее, можно оценить тяжесть болезни. В дальнейшем фармакологическая терапия подбирается путем ступенчатого подхода в соответствии с уровнем контроля; при этом необходимо дифференцировать текущее состояние и риск развития обострения.

В том случае если, несмотря на правильную технику ингаляции, соблюдение элиминационных мероприятий, купирование симптоматики сопутствующих заболеваний (например, аллергического ринита) при подтвержденном диагнозе астмы, контроль не достигнут через 1–3 мес, следует рассмотреть возможность перехода на следующую ступень лечения. Когда контроль достигнут и сохраняется в течение как минимум трех месяцев, можно рассмотреть возможность перехода на предыдущий этап лечения (уровень доказательности А–В).

Классы лекарственных препаратов и их характеристики

Лекарственные средства, применяемые для фармакотерапии астмы можно разделить на два больших класса в зависимости от цели их назначения: препараты для быстрого облегчения острых состояний (симптоматические, препараты «скорой помощи») и средства

для долгосрочного контроля над болезнью (средства базисной поддерживающей/противовоспалительной терапии).

Препараты, применяемые для быстрого облегчения острых симптомов

Препараты данной группы быстро (в течение нескольких минут) купируют симптомы астмы путем бронходилатации. Применение ингаляционных агонистов β_2 -адренорецепторов короткого действия (короткодействующих β_2 -агонистов, КДБА), чаще всего, сальбутамола, в качестве препаратов «скорой помощи» первой линии единогласно рекомендуется детям всех возрастов (уровень доказательности А).

Кроме КДБА, к этой группе препаратов относятся антихолинергические препараты, зуфиллин (амиофиллин) и пероральные короткодействующие β_2 -адреномиметики. По сравнению с другими препаратами, облегчающими симптомы, КДБА оказывают более быстрое и сильное воздействие на гладкую мускулатуру дыхательных путей, обладают наиболее благоприятным профилем безопасности; их наиболее частыми побочными эффектами являются дозозависимый самопроходящий тремор и тахикардия. Применение пероральных КДБА не рекомендуется. Противохолинергические средства, в особенности ипратропия бромид, являются препаратами второй линии, но они менее эффективны, чем КДБА.

Препараты данной группы обычно назначаются «по требованию»; частое или длительное применение свидетельствует о необходимости пересмотреть базисную терапию. Регулярное назначение и применение данных средств может сопровождаться развитием тяжелых, в том числе жизнеугрожающих, обострений.

Препараты, применяемые для долгосрочного контроля астмы (базисной терапии)

Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) в качестве препаратов для ежедневного контроля персистирующей астмы облегчают симптомы и улучшают легочную функцию, уменьшают потребность в препаратах «скорой помощи», снижают частоту обострений, количество госпитализаций по поводу обострений астмы у детей всех возрастов и улучшают качество жизни [18]. Благодаря противовоспалительной активности ИКС являются наиболее эффективными препаратами и составляют первую линию терапии для контроля над бронхиальной астмой любой степени тяжести в виде монотерапии или в составе комбинации (уровень доказательности А).

У пациентов, ранее не получавших лечения, стартовую терапию ИКС начинают низкими дозами (табл. 4). Более

Таблица 4. Ингаляционные кортикостероиды и их начальные (минимальные) дозы*

Лекарственный препарат	Минимальная суточная доза, мкг
Беклометазона дипропионат ГФА	100
Будесонид	100
Будесонид (для ингаляций через небулайзер)	250
Циклесонид	80
Флутиказона пропионат ГФА	100
Мометазона фураат	100

Примечание. ГФА — гидрофторалкановый пропеллент, * — средние дозы препаратов в два раза превышают начальные, максимальные — в четыре раза.

80% клинического эффекта достигается при применении низких и средних доз, поэтому при их неэффективности (особенно при совместном применении с другими средствами базисной терапии, например β_2 -агонистами длительного действия) необходимо повторно оценить технику ингаляции, приверженность пациента/родителей выполнению врачебных рекомендаций и провести ревизию диагноза.

Следует отметить, что в настоящее время нет убедительных доказательств эффективности применения ИКС в низких дозах в качестве поддерживающей терапии для профилактики интермиттирующего свистящего дыхания, спровоцированного вирусными инфекциями, у детей раннего возраста.

После достижения контроля пациентам следует постепенно снижать дозу до минимальной эффективной; оптимальная поддерживающая доза определяется индивидуально.

Нежелательные побочные эффекты применения ИКС продолжают оставаться предметом тщательных наблюдений и исследований. Доказано, что риск развития субкапсулярной катаракты или снижения минеральной плотности костей в детстве очень низкий. Влияние на конечный рост, особенно среди более чувствительных подгрупп пациентов, принимающих большие дозы ИКС, требует дальнейших исследований. При одновременной терапии астмы, аллергического ринита и атопического дерматита следует принимать во внимание общую стероидную нагрузку.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР).

Среди модификаторов лейкотриена монтелукаст (Сингуляр) используется во всем мире; зафирлукаст и пранлукаст — упоминаются лишь в некоторых руководствах.

АЛТР эффективны не только для облегчения симптомов и улучшения легочной функции, но и профилактики обострений в любом возрасте [21] (уровень доказательности А), включая обострения, спровоцированные вирусной инфекцией у детей в возрасте 2–5 лет. Среди остальных препаратов базисной терапии АЛТР обеспечивают наиболее эффективную защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой [22].

АЛТР рекомендованы как препараты второго выбора после ИКС в низких дозах, иногда как альтернативная терапия первой линии [4, 7, 23] на Ступени 1 (рис.); кроме того, АЛТР используют в качестве дополнительного средства на последующих этапах терапии.

Особенно эффективны антагонисты лейкотриеновых рецепторов у пациентов, страдающих сопутствующим аллергическим ринитом. Монтелукаст практически не вызывает нежелательных явлений. При применении других препаратов (например, зафирлукаста) следует контролировать признаки дисфункции печени.

Необходимо отметить, что рекомендации основаны на многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, доказавших эффективность и хорошую переносимость оригинального препарата [24–27].

Длительно действующие агонисты β_2 -адренорецепторов (ДДБА). Препараты данной группы представляют сальметерол и формотерол, оказывающие длительное бронхорасширяющее действие.

ДДБА следует назначать только в комбинации с ИКС. У детей старшего возраста и у взрослых комбинации ИКС + ДДБА продемонстрировали лучшую эффективность, чем монотерапия ИКС в более высоких дозах [28].

В настоящее время доказательная база эффективности комбинаций ИКС + ДДБА у маленьких детей недостаточна, с чем связано ограничение в рекомендациях детям младше 5 лет [5, 29]. В различных руководствах комбинированные ИКС + ДДБА рекомендуются в качестве предпочтительного лечения у детей старше 5 лет [5, 9, 23], старше 12 лет [8] или в любом возрасте [30].

Терапия комбинированным препаратом в одном ингаляторе более эффективна по сравнению с использованием двух отдельных ингаляторов и рекомендуется для повышения комплаенса и приверженности терапии. Вместе с тем данный подход снижает вероятность чрезмерного применения ДДБА и недостаточного использования ИКС, предупреждая возможность развития серьезных нежелательных эффектов.

Кромоны. Кромогликат и недокромил натрия, модулируя высвобождение медиаторов тучных клеток и накопление эозинофилов, развивают слабое противовоспалительное действие. По эффективности они уступают низким дозам ИКС, в связи с чем нежелательно их использование ни в качестве стартовой базисной терапии, ни в комбинациях с ДДБА.

Таким образом, роль кромонов в базисной терапии у детей, несмотря на хороший профиль безопасности, ограничена в связи с отсутствием доказательств их эффективности.

Теofilлин — наиболее используемый метилксантин; обладает бронхорасширяющими свойствами и легким противовоспалительным действием. Однако, использование теofilлина у детей проблематично из-за возможности тяжелых, быстро возникающих (сердечная аритмия, судороги, остановка дыхания, смерть) и отсроченных (нарушение поведения, проблемы в обучении и пр.) побочных эффектов. В связи с этим требуется мониторинг концентрации препарата в крови [31]. При назначении теofilлина необходимо помнить, что тяжелым проявлениям токсичности не всегда предшествуют легкие; из-за особенностей фармакокинетики клиренс теofilлина может снижаться при повышении температуры тела и при приеме большого количества препаратов, что в свою очередь может привести к нежелательным явлениям при применении ранее безопасных доз.

Комбинация теofilлин + ИКС менее эффективна, чем ДДБА + ИКС (уровень доказательности В). Таким образом, применение теofilлина в качестве препарата базисной терапии второй линии допустимо лишь в случаях, когда другие варианты терапии недоступны [31].

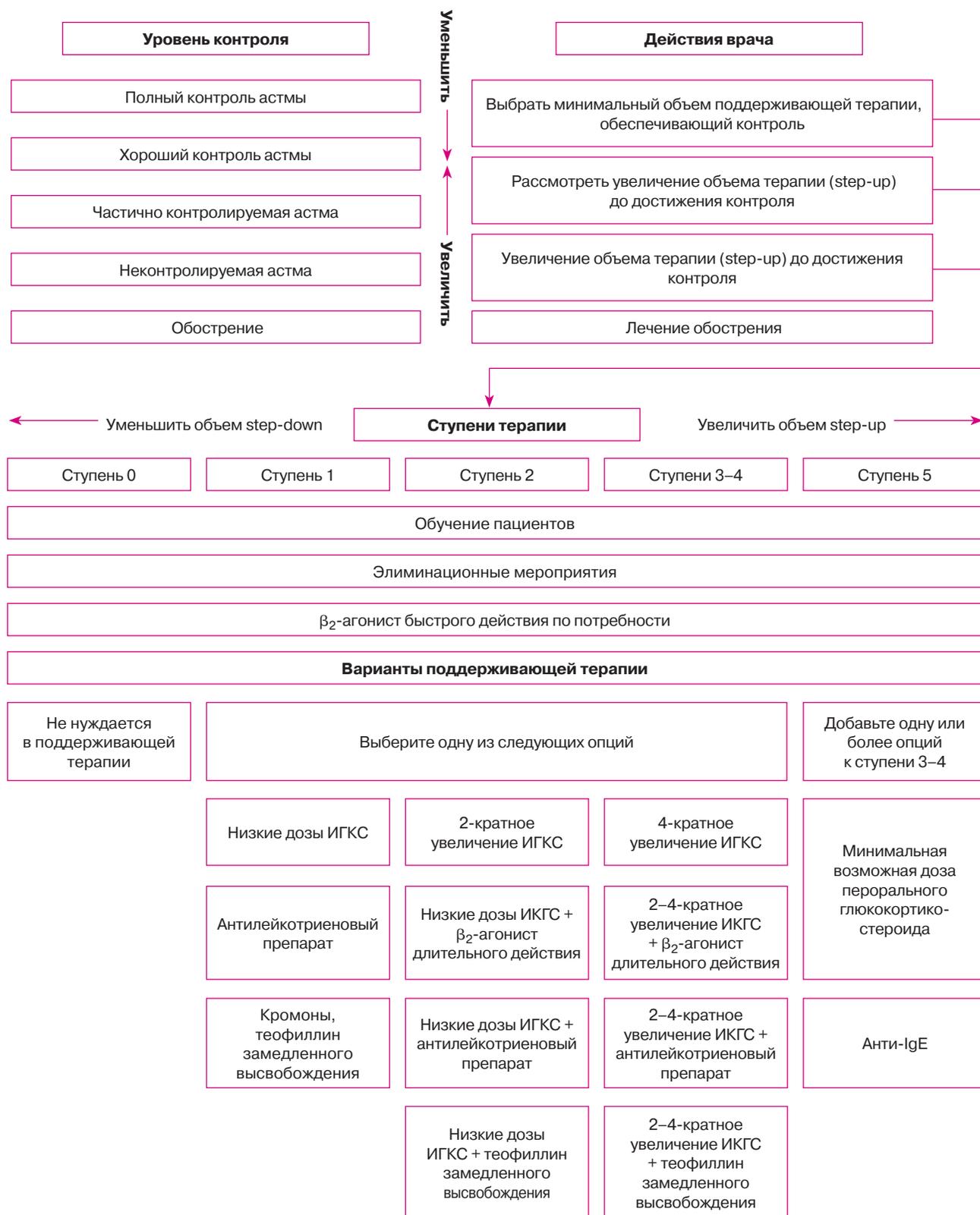
Омализумаб — (антитела к IgE) показан детям с аллергической персистирующей астмой, плохо контролируемой другими препаратами (уровень доказательности В). Он значительно облегчает симптомы и снижает количество обострений, улучшает качество жизни и, в меньшей степени, легочную функцию [32].

Стратегии фармакотерапии при астме

Особенности фармакотерапии астмы обусловлены возрастными различиями: необходимо помнить о возможном слабом ответе на лечение у детей раннего возраста и влиянии комплаенса на приверженность терапии у подростков [4–9].

Препараты для быстрого облегчения симптомов (обычно КДБА) должны быть доступны всем пациентам, страдающим астмой, вне зависимости от возраста, тяжести или контроля. С другой стороны, их частое применение

Рис. Схема ступенчатой терапии астмы



ние указывает на отсутствие контроля и необходимость перехода на следующую ступень базисной терапии.

Выделяют пять ступеней базисной терапии (см. рис.); общим для всех является применение препаратов для облегчения симптомов по потребности. Номер каждой

ступени соответствует количеству препаратов или уровню рекомендуемой дозы ИКС.

Ступень 0: предназначена для пациентов, которым не требуется назначение базисной терапии, а частота симптомов соответствует хорошо контролируемой астме.

Степень 1: предполагает применение одного препарата базисной терапии. ИКС в низких дозах является предпочтительным вариантом (уровень доказательности А); на этом этапе в качестве альтернативы [4–9] или даже предпочтительного варианта [30] рекомендуются антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) [7, 23]. В целом ИКС более эффективны, чем АЛТР, в прямом сравнении [33], однако некоторые пациенты лучше отвечают на АЛТР, особенно дети младшего возраста и больные с менее выраженной атопией [34]. Кромоны и теofilлины замедленного высвобождения могут использоваться только в случае крайней необходимости (по причине низкой эффективности первых и высокой частоты нежелательных явлений вторых) при невозможности назначения ИКС или антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

Степень 2: в случае неэффективности терапии предыдущей степени необходимо увеличить дозу ИКС до средней (2-кратное увеличение низких доз) либо добавить второй препарат. Возможны комбинации ИКС в низких дозах с ДДБА либо АЛТР. Все имеющиеся к настоящему времени руководства предлагают использовать одни и те же возможные варианты терапии, некоторые расхождения существуют лишь в возрастных рекомендациях. По причине недостаточного количества доказательств безопасного использования ДДБА у детей младшей возрастной группы в возрасте до 5 лет предпочтительным подходом является повышение дозы ИКС либо комбинация ИКС + АЛТР [7]. У детей старшего возраста [6, 9, 23, 29] предлагается применять комбинацию ИКС + ДДБА.

Индивидуальный ответ на препарат может отличаться [34], что подтверждает роль определенной гибкости при выборе варианта лечения и возможности выбрать другую стратегию, если первая оказалась неудачной.

Еще одним вариантом терапии этой степени является комбинация ИКС в низкой дозе и теofilлина замедленного высвобождения. Стратегия не исследовалась у детей в возрасте ≤ 5 лет и может применяться только при невозможности использования других подходов к терапии с учетом риска развития нежелательных явлений.

Ступени 3–4: представляют собой усиление терапии предыдущих этапов путем применения дополнительных препаратов и/или дальнейшего повышения дозы ИКС. К ингаляционным стероидам в средних дозах добавляют ДДБА или АЛТР (в исключительных случаях теofilлин), либо дозу ИКС увеличивают до высоких [4, 8, 23]. Некоторые руководства рассматривают на этом этапе применение омализумаба [8].

Степень 5: предназначена для пациентов, у которых, несмотря на применение максимальной дозы ингаляционных кортикостероидов и дополнительных препаратов,

достичь контроля не удастся. На данном этапе Глобальной стратегией по астме (GINA) рекомендуется назначение омализумаба, который может стать важным фактором достижения контроля над болезнью. Добавление пероральных кортикостероидов применяется в качестве последней меры, лишь в очень тяжелых случаях, т.к. сопровождается развитием выраженных побочных эффектов.

Возможность перехода на следующую или предыдущую степень терапии следует оценивать через регулярные интервалы времени в зависимости от тяжести течения астмы. Следует учитывать приверженность рекомендациям, соблюдение требований элиминации триггеров и полностью исключить альтернативный диагноз. Необходим тщательный мониторинг и своевременная коррекция дозировок препаратов, либо терапевтической стратегии в целом (см. рис.).

Средства доставки

Для достижения успеха в контроле над астмой необходимо не только выбрать препарат базисной терапии, но и правильно подобрать систему доставки лекарственного средства (табл. 5) [4, 35]. Обучение пациента и родителей технике ингаляции имеет ключевое значение. Подбор проводится индивидуально, с учетом способности пациента использовать устройство, его предпочтений, а также стоимости оборудования.

Средства доставки подразделяются на три категории: дозированные аэрозольные ингаляторы под давлением (ДАИ) и активируемые вдохом, порошковые ингаляторы (ДПИ) и небулайзеры. Не существует надежных свидетельств значительных различий в эффективности между разными типами устройств; вместе с тем каждый тип имеет определенные преимущества и ограничения.

После ингаляции лекарственных средств с использованием ДПИ и ДАИ, активируемых вдохом, рекомендуется прополоскать полость рта для исключения риска развития местного кандидоза, а также уменьшения возможности всасывания ингаляционных препаратов в системный кровоток.

Иммунотерапия

Аллергенспецифическая иммунотерапия (СИТ) направлена на развитие устойчивой клинической толерантности у пациентов с симптомами, спровоцированными аллергенами. Облегчая проявления астмы, она ведет к снижению гиперреактивности дыхательных путей и потребности в препаратах базисной терапии (уровень доказательности А–В). Этот наиболее патогенетический тип лечения при аллергической астме имеет преимущества перед фармакотерапией [36, 37]: клинические

Таблица 5. Система доставки лекарственных средств

Возраст	Система доставки
0–5 лет	Дозированный аэрозольный ингалятор. Используется со спейсером с антистатическим покрытием с лицевой маской (либо с мундштуком, как только ребенок сможет им пользоваться)
Старше 5 лет	Дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером с антистатическим покрытием с мундштуком Дозированный аэрозольный ингалятор, активируемый вдохом (если пациент обладает навыком правильного использования) Дозированный порошковый ингалятор
Небулайзер применяется в любом возрасте, требует наименьшего сотрудничества со стороны пациента, гарантируя эффективность терапии (что особенно актуально при купировании обострений) Это средство доставки второго выбора, т.к. отличается размерами и стоимостью	

эффекты СИТ сохраняются после прекращения терапии. Еще один важный аспект — профилактическое действие против перехода аллергического ринита в астму и развития повышенной чувствительности к дополнительным аллергенам.

Однако, СИТ не рекомендуется при тяжелой астме из-за высокого риска развития системных реакций. Кроме того, на сегодняшний день есть разногласия по возрастным ограничениям; руководство PRACTALL предполагает, что СИТ можно проводить с 3 лет [36], при этом GINA указывает на недостаток доказательной базы по данному вопросу. Очевидно, что необходимы дополнительные исследования, которые позволят дать четкие рекомендации.

Аллергенспецифическую иммунотерапию должен проводить специалист аллерголог-иммунолог. Подбор препарата и пути введения осуществляются специалистом индивидуально. Сублингвальная иммунотерапия более предпочтительна для детей, безболезненна и удобна с позиции пути введения, что дает возможность применять этот метод в домашних условиях, и имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с подкожной иммунотерапией [37].

МОНИТОРИНГ

Пациентам с астмой рекомендуется регулярное наблюдение специалистом: каждые 3 мес для пациентов, получающих ежедневную базисную терапию; после обострения требуется более короткий интервал времени (уровень доказательности D). Приемлемым считается только минимальное проявление симптомов.

Спирометрия — надежная мера мониторинга функции легких у детей, способных выполнить соответствующий тест (уровень доказательности B). Измерение пиковой скорости выдоха рекомендуется как вариант оценки контроля и мониторинга в домашних условиях (уровень доказательности B).

Важная роль отводится контролю приверженности терапии и техники ингаляций [38]. Самоконтроль

в домашних условиях (например, симптомы, ПСВ) — неотъемлемая часть персонального плана лечения. В случае отмены базисной терапии мониторинг следует продолжать.

Дополнительно проводится определение качества жизни [8, 9, 23] (уровень доказательности C) и нежелательных явлений терапии [7–9, 23]. Продолжаются исследования по возможности использования определения концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе [39] для контроля приверженности терапии и раннего выявления обострений болезни.

ОБОСТРЕНИЯ АСТМЫ (ПРИСТУПЫ, ЭПИЗОДЫ)

Исключительное значение обострений обусловлено не только экстренными вызовами и госпитализацией, но и в отдельных случаях смертельным исходом [40]. В то время как предложены подробные критерии оценки степени тяжести (табл. 6), объективных критериев для определения обострения и/или его дифференциации от отсутствия контроля не существует.

С учетом современного подхода определение обострения астмы можно сформулировать следующим образом: острый или подострый эпизод прогрессирующего ухудшения состояния, обусловленного обструкцией дыхательных путей.

Выделяют острый, или подострый, и прогрессирующий характер нарастания проявлений; выявление степени сужения дыхательных путей предпочтительнее, чем общепринятая оценка симптомов.

Обострения могут различаться по остроте: от легких до фатальных; как правило, их разделяют на три или четыре категории: от легких до угрожающих жизни. Тяжесть оценивается на основании клинической картины или объективных показателей (см. табл. 6). Однако, такую классификацию сложно применять у младенцев и детей дошкольного возраста при отсутствии оценки легочной функции.

Лечение обострений может проводиться в различных условиях в зависимости от тяжести состояния и доступ-

Таблица 6. Оценка тяжести обострений

Симптомы	Степень тяжести обострения			
	Легкое	Умеренное	Тяжелое	Очень тяжелое
Свистящее дыхание	Переменное	От умеренного до громкого	Громкое как при вдохе, так и при выдохе	Часто тихое
Удушье	При ходьбе	В состоянии покоя	В состоянии покоя/при сидении прямо	
Оценка способности говорить (речь)	Предложения	Фразы	Слова	Неспособность говорить
Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания	Нет	Часто	Заметное	Парадоксальное
Уровень сознания	Без изменений	Без изменений	Возбужденность/ спутанность	
Частота дыхания	Немного повышена	Повышена	Сильно повышена	Не определяется
Пульс	< 100	< 140 (в зависимости от возраста)	> 140	Брадикардия
ПСВ (% от прогнозируемого или лучшего личного показателя)	> 60–70	40–70	< 40	< 25
Насыщение крови кислородом, SaO ₂ (% в потоке воздуха)	> 94–95	90–95	< 90	
Газы артериальной крови, PCO ₂ (мм рт. ст.)	< 42	< 42	≥ 42	

Таблица 7. Терапия обострений астмы

Бронходилатация:
Ингаляционный сальбутамол, 2–6 ингаляций; или через небулайзер в дозе 2,5–5 мг, каждые 20 мин в течение первого часа и затем в зависимости от реакции на терапию
Ипратропия бромид, 2–8 ингаляций или через небулайзер в дозе 2,5–5 мг (можно добавить к сальбутамолу)
При отсутствии эффекта ребенка необходимо госпитализировать
Дополнительный кислород:
Целевое значение насыщения кислородом > 95%
Системные кортикостероиды:
Преднизолон перорально, 1–2 мг/кг в сут, обычно в течение 3–5 дней
В больнице или в отделении интенсивной терапии, по необходимости, рассматривают: β_2-агонисты в/в; аминофиллин в/в; смесь гелия и кислорода

ности медицинских услуг: дома, амбулаторно, бригадой скорой помощи, в отделении стационара или интенсивной терапии (табл. 7).

Бронходилатация — первая цель терапии обострений (уровень доказательности А). Мероприятия следует начинать еще в домашних условиях (часть плана действий при астме); в отделении скорой помощи — сразу после оценки степени тяжести. Рекомендуется сальбутамол от 2 до 6 ингаляций (200–600 мкг) каждые 20 мин в течение первого часа с помощью дозированного ингалятора со спейсером (возможно использование небулайзера). Дополнительное использование ипратропия бромида может облегчить клинические симптомы (уровень доказательности А–В). Оценку состояния проводят в течение первого часа: если отклик на терапию неудовлетворительный, пациента следует госпитализировать (если он находится дома) и применить ему следующий уровень терапии.

Дополнительный кислород необходим для коррекции гипоксемии (уровень доказательности А), параллельно проводят мониторинг насыщения крови кислородом (SaO₂). При тяжелых обострениях требуется контроль уровня газов в артериальной крови (PCO₂).

Системные кортикостероиды, предпочтительно пероральные, наиболее эффективны, если их применение начать на ранней стадии обострения (уровень доказательности А). Рекомендованная доза преднизолона составляет 1–2 мг/кг в сут, вплоть до 20 мг у детей в возрасте до 2 лет и 30–60 мг у детей старшего возраста, в течение 3–5 дней (продолжительность применения менее 7 дней минимизирует вероятность развития нежелательных явлений; препарат отменяют одномоментно, т.к. постепенное снижение дозы не оправдано). Ингаляционные стероиды в очень высоких дозах могут

также быть эффективными либо в период обострения, либо в профилактических целях после острой респираторной инфекции [41, 42]. Существуют также некоторые доказательства профилактического эффекта монтелукаста [43]; тем не менее в настоящее время его применение в данных целях не рекомендуется.

Дополнительные меры, применяемые в отделении интенсивной терапии, включают непрерывное вдыхание β_2 -агонистов, внутривенное введение бронходилататоров, таких как сальбутамол и аминофиллин (уровень доказательности В). Применения магния сульфата или смеси гелия с кислородом у детей не имеет достаточного количества доказательств эффективности, но их использование возможно в случае отсутствия отклика на предыдущие способы лечения.

Несмотря на значимое продвижение в понимании различных аспектов детской астмы и прилагаемые усилия по созданию руководств по ее лечению, большое количество пациентов по-прежнему не могут контролировать свою астму, по всей вероятности, вследствие неадекватного лечения [44, 45]. Независимо от некоторых минимальных различий конкретных рекомендаций, все основные документы указывают на одни и те же ключевые принципы и в большинстве случаев демонстрируют согласованность подходов к их выбору. Тем не менее их применение и доступ к стандартной противоастматической терапии для детей остается проблематичным.

Освещенные в статье ключевые моменты имеют цель увеличения доступности и содействия распространению основных принципов терапии астмы у детей. Внедрение согласованных современных рекомендаций, основанных на доказательной базе, поможет повысить качество жизни детей, страдающих астмой, и облегчить бремя этой современной эпидемии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baiz N., Annesi-Maesano I. Is the asthma epidemic still ascending? *Clin Chest Med.* 2012; 33 (3): 419–29. Doi: 10.1016/j.ccm.2012.06.001. Epub 2012 Jul 18.
2. Global Atlas of Asthma Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2013. Available from: <http://www.eaaci.org>
3. Trends in Asthma Prevalence, Health Care, and Mortality in the United States, 2001–2010. *CDC.* May 2012. Available from: <http://www.aaaai.org>
4. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Бронхиальная астма у детей младше 8 лет: как снизить частоту обострений и госпитализаций? *Педиатрическая фармакология.* 2009; 6 (1): 51–54.
5. From the Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. Global Initiative for Asthma (GINA). 2009. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
6. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). 2011. Available from: <http://www.ginasthma.org>

7. Bacharier L. B., Boner A., Carlsen K. H., Eigenmann P. A., Frischer T., Gotz M. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008; 63: 5–34.
8. National Asthma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US). 2007. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232>, accessed May 20, 2013.
9. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma: A National Clinical Guideline. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2011. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html>
10. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J. C. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012; 67: 835–846.
11. Hamid Q., Tulic M. Immunobiology of asthma. *Annu Rev Physiol*. 2009; 71: 489–507.
12. Joos G. F. The role of neuroeffector mechanisms in the pathogenesis of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001; 1: 134–143.
13. Fixman E. D., Stewart A., Martin J. G. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma. *Eur Respir J*. 2007; 29: 379–389.
14. Malmstrom K., Pelkonen A. S., Malmberg L. P., Sarna S., Lindahl H., Kajosaari M. et al. Lung function, airway remodelling and inflammation in symptomatic infants: outcome at 3 years. *Thorax*. 2011; 66: 157–162.
15. Bossley C. J., Fleming L., Gupta A., Regamey N., Frith J., Oates T. et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T (H)2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 974–982.
16. Bozzetto S., Carraro S., Giordano G., Boner A., Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy*. 2012; 67: 10–17.
17. Martinez F. D. New insights into the natural history of asthma: primary prevention on the horizon. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 939–945.
18. Аллергия у детей: от теории — к практике. Под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России. 2010–2011. 668 с.
19. Баранов А. А., Вишнева Е. А., Намазова-Баранова Л. С. Телемедицина — перспективы и трудности перед новым этапом развития. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (3): 6–11.
20. Lodrup Carlsen K. C., Soderstrom L., Mowinckel P., Haland G., Pettersen M., Munthe Kaas M. C. et al. Asthma prediction in school children; the value of combined IgE-antibodies and obstructive airways disease severity score. *Allergy*. 2010; 65: 1134–1140.
21. Price D., Musgrave S. D., Shepstone L., Hillyer E. V., Sims E. J., Gilbert R. F. et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1695–1707.
22. Stelmach I., Grzelewski T., Majak P., Jerzynska J., Stelmach W., Kuna P. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 383–389.
23. Asthma Management Handbook. National Asthma Council Australia, Melbourne, 2006. Available from: <http://www.nationalasthma.org.au/handbook>
24. Price D., Musgrave S. D., Shepstone L., Hillyer E. V., Sims E. J., Gilbert R. F. et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1695–1707.
25. Garcia Garcia M. L., Wahn U., Gilles L., Swern A., Tozzi C. A., Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6-to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics*. 2005; 116: 360–369.
26. Stelmach I., Grzelewski T., Majak P., Jerzynska J., Stelmach W., Kuna P. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 383–389.
27. Pelkonen A. S., Malmstrom K., Sarna S., Kajosaari M., Klemola T., Malmberg L. P., Makela M. J. The effect of montelukast on respiratory symptoms and lung function in wheezy infants. *Eur Respir J*. 2013 Mar; 41 (3): 664–70. Doi: 10.1183/09031936.00173411. Epub 2012 Jul 12.
28. Ducharme F. M., Ni Chroinin M., Green-stone I., Lasserson T. J. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010: CD005533.
29. Ducharme F. M., Ni Chroinin M., Green-stone I., Lasserson T. J. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010: CD005535.
30. Nishimuta T., Kondo N., Hamasaki Y., Morikawa A., Nishima S. Japanese guideline for childhood asthma. *Allergol Int*. 2011; 60: 147–169.
31. Куличенко Т. В., Намазова-Баранова Л. С., Торшхоева Р. М., Лукина О. Ф., Вишнева Е. А. Анти-IgE-терапия тяжелой бронхиальной астмы у детей: двухлетний опыт. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7(3): 57–65.
32. Куличенко Т. В., Баранов А. А., Абелевич М. М., Балашова Е. В., Вишнева Е. А. и др. Обобщенный анализ применения моноклональных антител к IgE в лечении бронхиальной астмы у детей в РФ. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (2): 50–56.
33. Busse W., Raphael G. D., Galant S., Kalberg C., Goode-Sellers S., Srebro S. et al. Low-dose fluticasone propionate compared with montelukast for first-line treatment of persistent asthma: a randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 461–468.
34. Szefer S. J., Phillips B. R., Martinez F. D., Chin-chilli V. M., Lemanske R. F., Strunk R. C. et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 233–242.
35. Laube B. L., Janssens H. M., de Jongh F. H., Devadason S. G., Dhand R., Diot P. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011; 37: 1308–1331.
36. Burks A. W., Calderon M. A., Casale T., Cox L., Demoly P., Jutel M. et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 1288–1296.
37. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. European Declaration on Allergen Immunotherapy. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2011. Available from: eaaci.net.
38. Minai B. A., Martin J. E., Cohn R. C. Results of a physician and respiratory therapist collaborative effort to improve long-term metered-dose inhaler technique in a pediatric asthma clinic. *Respir Care*. 2004; 49: 600–605.
39. van der Valk R. J., Baraldi E., Stern G., Frey U., de Jongste J. C. Daily exhaled nitric oxide measurements and asthma exacerbations in children. *Allergy*. 2012; 67: 265–271.
40. Jackson D. J., Sykes A., Mallia P., Johnston S. L. Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 1165–1174.
41. FitzGerald J. M., Shragge D., Haddon J., Jennings B., Lee J., Bai T. et al. A randomized, controlled trial of high dose, inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma exacerbation. *Can Respir J*. 2000; 7: 61–67.
42. Ducharme F. M., Lemire C., Noya F. J., Davis G. M., Alos N., Leblond H. et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med*. 2009; 360: 339–353.
43. Robertson C. F., Price D., Henry R., Mellis C., Glasgow N., Fitzgerald D. et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 323–329.
44. Szefer S. J. Advancing asthma care: the glass is only half full! *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 485–494.
45. Намазова Л. С., Куличенко Т. В., Торшхоева Р. М. Опыт лечения омализумабом подростков с тяжелой атопической бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 5 (6): 30–34.