

Д.А. Безрукова

## СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Обзорная статья знакомит с современными аспектами лечения, преимуществами и недостатками лекарственной и немедикаментозной терапии одного из наиболее значимых аллергических заболеваний, бронхиальной астмы (БА). Несмотря на значительные успехи клинической фармакологии, лечение БА и на сегодняшний день остается сложной задачей, что связано с сохраняющейся тенденцией к увеличению тяжелых случаев, недостаточный контроль над заболеванием у большинства пациентов, у части больных - использование системных глюкокортикостероидов, низкое качество жизни. В этой связи, создание и внедрение комплексных программ лечения детей с БА, включающих применение современных противовоспалительных средств и эффективных методов немедикаментозного лечения, чрезвычайно актуально и позволит существенно повысить эффективность проводимой терапии, обеспечить стойкую ремиссию и улучшить качество жизни детей.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, лечение, дети.

D.A. Bezrukova

## MODERN TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

The article deals with the medicated and non-medicated treatment of bronchial asthma, one of the significant allergic diseases. In spite of fundamental successes in clinical pharmacology the treatment of bronchial asthma (BA) is still difficult, it is connected with preserved tendency to increasing of severe cases, insufficient control on morbidity among patients where some of them used systemic glucocorticoids and had low life level. In this aspect the creation and introduction of complex programs of treatment of children with BA using modern anti-inflammatory means and effective methods of non-medicated therapy will be actual and give the possibility to increase the effectiveness of treatment providing persistent remission and improving the quality of children's life.

*Key words:* bronchial asthma, treatment, children.

В последние десятилетия, преимущественно в развитых странах, отмечается резкое увеличение частоты аллергических заболеваний (АЗ) [2,7]. Наиболее социально и экономически значимой является бронхиальная астма [1]. Достигнутый в настоящее время прогресс в изучении механизмов развития бронхиальной астмы (БА) явился основой для разработки концепции патогенеза данного заболевания, согласно которой основу БА как болезни, составляет хроническое аллергическое воспаление дыхательных путей и связанная с ним гиперреактивность бронхов. Эта концепция определила стратегию и тактику лечения больных с БА: проведение ступенчатой противовоспалительной терапии.

Несмотря на значительные успехи клинической фармакологии, лечение БА и на сегодняшний день остается сложной задачей [7]. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным методом патогенетической терапии АЗ, воздействующим на все звенья аллергического процесса и обладающим длительным профилактическим действием [43]. При этом эффект АСИТ сохраняется длительное время после ее завершения [41], тогда как другие виды лекарственной терапии эффективны лишь во время приема препаратов и непродолжительное время после их отмены. Отмечена несколько более высокая эффективность инвазивной, парентеральной вакцинации в сравнении с сублингвальной и интраназальной [22]. Вместе с тем, примерно в 3% случаев парентеральная вакцинация, в отличие от неинвазивной, сопровождается крапивницей и удушьем, поэтому на современном этапе ведущее место отдается неинвазивным методам вакцинации [38]. Вместе с тем, остается неразрешенным вопрос об оптимальной терапевтической дозе, в частности, сублингвальной вакцины [33]. Правильно организованная аллергенспецифическая иммунотерапия позволяет даже при тяжелой БА уменьшить дозы

получаемых ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) или даже заменить их на препараты кромонового ряда. Показано, что правильно организованная СИТ улучшает течение не только основного заболевания, но и сопутствующего АЗ [55]. Наилучшая клиническая эффективность АСИТ отмечена у пациентов, получивших не менее 3 курсов специфического лечения [3]. Применение столь важного метода однако ограничено обострением основного заболевания, наличием более 3 причиннозначимых аллергенов, тяжелым состоянием больного. Кроме того, выявлено, что кожные тесты, предшествующие данному виду лечения, вызывают бронхообструкцию порой без клинических проявлений [31]. Механизм действия специфической иммунотерапии (СИТ) связан со сдвигами в субпопуляциях Т-лимфоцитов хелперов в сторону клеточного пула, а также изменение синтеза IgE на IgG4 [44]. Отмечено протективное действие АСИТ в профилактике БА [23]. Другая группа иммунокорректирующих средств – иммуномодуляторы микробного происхождения – также оказывает воздействие на различные звенья иммунной системы, заключающееся в стимуляции иммунокомпетентных клеток, индукции синтеза сывороточных антител, усилении иммунного ответа слизистых оболочек, поэтому их применение также позволяет снизить интенсивность базисной терапии, сократить приступный период и удлинить ремиссию болезни [29]. Определенные успехи достигнуты также при применении иммуномодуляторов немикробного происхождения [14].

В настоящее время БА считается многостадийным заболеванием, при котором хроническое персистирующее воспаление приводит к прогрессирующему ремоделированию дыхательных путей и формированию патофизиологических нарушений, не корригируемых ГКС, определяющих снижение чувствительности, а затем и резистентность к ним. Полученные данные указывают на необходимость раннего применения ИГКС, безусловным показанием для их назначения должна служить потребность в регулярном приеме  $\beta_2$ -агонистов короткого действия. Благодаря развитию генетики, у носителей разных генотипов и полиморфизму гена глюкокортикоидного рецептора становится возможным прогнозирование эффекта проводимого лечения и подбора индивидуальной терапии ИГКС [12]. К средствам экстренной терапии относятся  $\beta_2$ -агонисты. Негативные последствия регулярного или чрезмерного использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, ставшего причиной смерти пациентов с БА в ряде стран, многократно обсуждались [50]. Было показано, что сами  $\beta_2$ -агонисты способствуют прогрессированию болезни, значительно увеличивая количество бокаловидных клеток в слизистой оболочке дыхательных путей и усугубляя характерную для аллергического воспаления метаплазию эпителия [37]. Выявлено участие аллеля Gly16 в формировании фенотипа с тяжелым течением БА и толерантностью к терапии как  $\beta_2$ -адреномиметиками, так и ИГКС [5].

К средствам базисной терапии относятся препараты с противовоспалительным и/или профилактическим эффектом (кромоны, ГКС, антилейкотриеновые, анти-IgE, антицитокиновые) и длительнодействующие бронходилататоры [8]. На сегодняшний день, из всех препаратов наиболее эффективными средствами базисной терапии являются ИГКС. Они угнетают синтез цитокинов, миграцию в воздухоносные пути эозинофилов и высвобождение медиаторов воспаления [35]. На экспериментальной модели БА было показано, что ГКС способны предупреждать структурные изменения бронхов, но не вызывают их обратного развития [53]. Применение ИГКС уже через 3 месяца вызывает достоверное снижение бронхиальной гиперреактивности, в то время как кромоны таким действием не обладают [25]. К сожалению, существуют глюкокортикоидо-резистентные формы БА, в основе которых лежит количественная или качественная недостаточность рецепторов к ГКС [39].

Системные проявления при применении ГКС были отмечены при применении высоких доз препаратов, а также были обусловлены индивидуальными реакциями. Вместе с тем, приблизительно у половины пациентов, применяющих ИГКС, отмечаются позитивные результаты посевов на грибы рода *Candida*. Клинически молочница диагностируется в 2 раза реже [15]. У 5-50% пациентов, получающих высокие дозы ИГКС, развивается дисфония [52].

Из системных реакций наибольшие опасения вызывает задержка роста у детей. Подавляющее большинство исследований эффектов применения ИГКС у детей не продемонстрировало влияния данной группы препаратов на темпы роста, однако в некоторых работах выявлена задержка роста [51], поэтому рекомендуется максимально снижать дозу ИГКС, когда это возможно. Применение ИГКС в средних и низких дозах, вероятно, не приводит к клинически значимым изменениям костного метаболизма, однако при повышении дозы отмечается дозозависимое снижение минерального компонента костей [42].

В последние годы ведутся попытки ремоделирования иммунной системы за счет целенаправленной поляризации Th0 в Th1 клетки, стимуляции фагоцитарной функции макрофагов и нейтрофилов и путем применения индукторов синтеза интерферона. Выявлено, что применение тилорона в период ОРВИ предотвращает развитие осложнений и обострений аллергической патологии [6].

Создание антилейкотриеновых препаратов явилось результатом значительных успехов клинической фармакологии, основанных на глубоком понимании патофизиологических особенностей БА и достижениях молекулярной биологии. Эта группа препаратов лишена побочных действий ГКС и при невозможности применения ИГКС представляет собой приемлемую терапевтическую альтернативу [9]. Вместе с тем, антилейкотриеновые препараты не получили широкого распространения в силу их высокой стоимости и относительно низкой эффективности [36].

Достижения последних лет позволили создать совершенно новый препарат – омализумаб, действие которого направлено на блокирование IgE. Проведенные исследования клинических испытаний свидетельствуют, что он эффективен при лечении атопической БА, поскольку обрывает воспалительный каскад в самом его начале, связывая до 96% сывороточных молекул IgE, а также предотвращает его взаимодействие с высокоафинным FcεRI-рецептором на поверхности тучных клеток и базофилов и существенно ослабляет выраженность ранней и поздней астматической реакции, не соединяясь при этом с IgA и IgG [32]. Его применение безопасно и позволяет значительно снизить дозу ИГКС [48]. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) рекомендует применение анти-IgE препарата омализумаба на 5-й ступени терапии тяжелой БА для пациентов старше 12 лет с уровнем IgE от 30 до 700 МЕ/мл, у которых стандартная базисная терапия с применением ИГКС и β<sub>2</sub>-агонистов длительного действия не приводит к контролю симптомов заболевания. Терапия анти-IgE препаратом особенно оправдана у пациентов с сочетанными АЗ, т.к. направлена на компонент патогенеза, общий для этих заболеваний. Выявлено, что применение омализумаба снижает частоту симптомов и обострений при бронхиальной астме и аллергическом рините, а также улучшает качество жизни пациентов [54]. Рассматривается также возможность лечения атопического дерматита с помощью анти-IgE-антител [47].

Разрабатывается применение ингибиторов медиаторов воспаления, в частности, фосфодиэстеразы, антагонистов их рецепторов и сигнальных процессов. Ингибиторы фосфодиэстеразы IV расслабляют гладкомышечные клетки дыхательных путей, угнетают активацию воспалительных клеток и оказывают влияние на легочную иннервацию и пр. Однако общей проблемой всех разрабатываемых препаратов является высокая частота вызываемых ими тошноты и рвоты, что способно значительно ограничить их применение [19].

Интерлейкин-4 является критическим цитокином в синтезе IgE. Как показали исследования, проведенные на моделях астмы у животных, антитела, блокирующие рецептор интерлейкина-4, способны угнетать гиперреактивность дыхательных путей, метаплазию бокаловидных клеток и развитие легочной эозинофилии. Ингаляционное введение растворимой формы блокатора рецептора интерлейкина-4 – альтракинсепта – один раз в

неделю оказалось эффективным у больных со среднетяжелой БА и позволило избежать ухудшения течения БА при снижении дозы ИГКС.

На стадии клинических испытаний находится селективный ингибитор синтеза цитокинов Th2-профиля – суплатаст тозилат, который оказался эффективен при стероидзависимой БА и не менее эффективен, чем ИГКС, при легкой персистирующей БА.

В настоящее время разрабатываются также антагонисты интерлейкина-9 и интерлейкина-13, низкомолекулярные небелковые ингибиторы фактора некроза опухолей- $\alpha$  конвертирующего фермента, ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы, изучается возможность применения веществ, приводящих к индукции апоптоза. Одной из наиболее удивительных новостей стало сообщение об успешном применении у больных БА антисенс-нуклеотида EPI-2010, блокирующего экспрессию гена аденозинового рецептора. В качестве генов-мишеней для терапии антиген-последовательностями рассматриваются также гены цитокинов, играющих ключевую роль в atopическом воспалении.

Японские ученые синтезировали вещество, способное влиять на другую субстанцию – фактор агрегации тромбоцитов. В этом названии ничто не напоминает о БА, однако попытки воздействия на фактор агрегации тромбоцитов являются очень перспективным направлением, которое в ближайшее время будет активно разрабатываться мировым научным сообществом. Целесообразность применения антиагрегантной терапии в лечении БА апробируется и обсуждается отечественными исследователями [10].

Активно изучается возможность применения иммуносупрессивных средств при БА. Наряду с созданием новых лекарственных средств исследуются возможности применения препаратов, давно использующихся в клинике по другим показаниям. Так, оказалось, что лидокаин при ингаляционном применении позволяет снизить дозу ИГКС, необходимую для контроля заболевания, оказывает угнетающее действие на тучные клетки, лимфоциты, активирует апоптоз эозинофилов, обладает широким противовоспалительным спектром. Внутривенное однократное введение взрослым высоких доз сульфата магния (2 г) при тяжелом обострении БА обеспечивает улучшение функции легких.

В последние годы для удобства оценки контроля над астмой предложен простой и надежный АСТ-тест. В ряде исследований была доказана корреляция АСТ-теста и ОФВ1 [40, 46]. Это очень важная связь, поскольку не во всех медицинских учреждениях проводится спирометрия, а при использовании АСТ-теста не требуется специального оборудования. Более того, в некоторых исследованиях продемонстрирована большая чувствительность АСТ-теста в контроле БА, чем функциональное обследование легких [46].

При безуспешности терапевтического лечения БА, в тяжелых случаях применяется хирургическое вмешательство: имплантация электростимуляторов дыхания, пересечение внутренней ветви верхнего гортанного нерва [13, 26]. Существенным недостатком такого лечения является неустойчивость эффекта в ближайшем и отдаленном периодах, ухудшение состояния больных.

Таким образом, лечение аллергических заболеваний, в целом, и бронхиальной астмы, в частности, за последние десятилетия достигло значительных успехов. Многие препараты находятся еще в стадии клинических испытаний. Несмотря на это, сам факт применения у больных лекарственных средств, влияющих на тончайшие звенья патогенеза, вселяет надежду, что в недалеком будущем БА можно будет контролировать у всех больных. Рабочая группа экспертов GINA сделала следующее заявление: «К несчастью, бронхиальная астма является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний во всем мире, и ее распространенность повышается, особенно у детей. К счастью, бронхиальную астму можно лечить и контролировать...». Столь оптимистичное заявление омрачается, к сожалению, реальной стоимостью современного адекватного лечения БА, недоступностью ее для больных с низкими доходами [21]. Печально, что при существующем многообразии действительно эффективных противоастматических лекарственных средств, болезнь находится под контролем только у незначительного числа пациентов, а частота и тяжесть ее

течения у многих пациентов продолжают нарастать [2]. При этом неуклонно увеличивается процент тех, кто всерьез верит в успехи нетрадиционной медицины [49]. В Австралии, например, в 1985 году около 45% семей, имеющих больных БА, консультировались врачами – «нетрадиционниками», а в США и Германии в начале 21 века (2002 год) – около трети пациентов [34]. Высказывается опасение, что, возможно, именно из-за этого не уменьшается число госпитализаций по поводу тяжелых обострений астмы, а часть смертей больных БА связана скорее со «стероидофобией» [2]. В связи с этим, создание астма-школ является необходимым эффективным методом обучения детей и родителей, позволяющим добиться оптимального лечения в каждом конкретном случае [20]. Вместе с тем, некоторыми авторами у подростков отмечена парадоксальная взаимосвязь между приверженностью к нетрадиционным способам лечения и склонностью к медико-социальной изоляции на фоне высокой медико-социальной информированности и доверия к тактике и стратегии лечащего врача [17]. Следовательно, проводя лечение и реабилитацию детей с БА, нужно учитывать возрастной аспект пациентов, возможности дальнейшего снижения уровня здоровья и качества жизни.

В последние годы наряду с успехами, достигнутыми в области лекарственной терапии БА, ведутся активные поиски немедикаментозного лечения заболевания. Существующий, так называемый показатель преодоления болезни выше у лиц, ведущих правильный образ жизни. Отмечено, что все пациенты с высокой эффективностью лечения, стабильными результатами и устойчивой ремиссией, помимо рационального приема стандартной терапии, регулярно практиковали физиотерапевтические процедуры и занятия лечебной физкультурой: оздоровительный бег, плавание, активную ходьбу, упражнения на домашнем велотренажере [24]. Рассматривается также игра на флейте как один из эффективных методов реабилитации больных, страдающих БА и рецидивирующими бронхитами [16].

Определенное место в лечении БА занимает иглорефлексотерапия, позволяющая повысить бронхолитический эффект принимаемых препаратов, вызывать стимуляцию миграции лейкоцитов, увеличивать фагоцитарный индекс [27], а также биорезонансное лечение [28].

Отмечено положительное влияние интервальной гипоксической тренировки на качество жизни детей с БА [4]. Хорошие результаты получены при горноклиматическом лечении БА у детей [30]. В эксперименте на крысах продемонстрировано влияние гипобарической оксигенации на изменение структуры щитовидной железы, повышение высоты тиреоидного эпителия, приводящее к повышению ее функциональной активности [4]. Таким образом, гипобарическая оксигенация может оказывать двойное положительное действие при сочетанной патологии. Успешно применяется метод магнитоинфракрасной лазерной терапии в лечении БА [25].

Некоторые авторы рассматривают возможность применения необычных порой экстремальных методов лечения БА, например, общей управляемой гипертермии, благодаря способности искусственно индуцированного гипертермического состояния форсированно разрушать и удалять из организма больного патогенетические факторы бронхоспазма и воспаления, купировать дисбаланс в иммунном статусе [11]. Вместе с тем имеются сложности в создании единых методов оценки показаний к применению того или иного немедикаментозного метода лечения, отсутствует убедительное (с позиций доказательной медицины) объяснение их эффективности [57].

Учитывая необходимость расширения показаний к применению немедикаментозной терапии в сочетании со стандартными схемами медикаментозного лечения, в настоящее время ведется активный поиск новых эффективных методов воздействия на природу болезни. Результатом этих исследований явилось создание отечественного инновационного аппарата «АСТЕР», лечебный эффект которого связан с неинвазивным электромагнитным излучением нетепловой интенсивности на область «легочного треугольника» тела человека [1].

В последние годы во всем мире для оценки эффективности лечения, определения влияния заболевания на физическое, психологическое и социальное состояние больного, с целью прогнозирования прогрессирования болезни используется определение качества жизни пациента. Развитие данного направления связано со многими факторами и неразрывно в контексте с трактовкой здоровья Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) как состояния полного физического, психического и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней и физических недостатков [56]. БА даже при хорошем контроле может ограничить некоторые виды активности у детей, например, их участие в играх и спортивных соревнованиях, что приводит к социальным и эмоциональным последствиям, так как дети очень болезненно переживают свою «непохожесть» на других, крайне зависимы от мнения сверстников. Все это может вызвать негативные отдаленные последствия, нарушение адаптации в обществе. Знание показателей качества жизни позволит разрабатывать профилактические программы для здоровых детей и совершенствовать лечебные и реабилитационные технологии у детей с хроническими заболеваниями. Все это свидетельствует о больших перспективах исследований качества жизни детей и подростков в России.

Таким образом, лечение АЗ на настоящем этапе остается общемировой глобальной проблемой. Несмотря на значительные успехи в этой области, разработку целого ряда групп препаратов, позволяющих контролировать БА, проблема, тем не менее, остается. Имеют место и вынужденная полипрагмазия, и необходимость использования системных ГКС, что крайне неблагоприятно из-за побочных эффектов. Лечение БА на современном этапе должно быть комплексным, с использованием лекарственного арсенала средств и немедикаментозных методов лечения, с учетом возрастных особенностей ребенка и показателей качества жизни. В этой связи представляется актуальным создание комплексных программ ведения детей с БА, включающих применение современных противовоспалительных средств и эффективных методов немедикаментозного лечения, что позволит существенно повысить эффективность проводимой терапии, обеспечить стойкую ремиссию болезни и улучшить качество жизни детей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева А.А., Вишнева Е.А., Намазова Л.С. [и др.]. Использование немедикаментозных методов в терапии бронхиальной астмы у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 5. – С. 121-123.
2. Баранов А.А., Намазова Л.С. Эффективность методов альтернативной терапии у детей. // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 1 – С. 37-40.
3. Богомолова И.К., Иванова Л.Н., Маслова Н.В. Влияние аллергенспецифической иммунотерапии на течение поллинозов у детей // Материалы VII Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2008. – С. 30.
4. Борукаева И.Х. Эффективность интервальной гипоксической тренировки при бронхиальной астме у детей и подростков // Педиатрия. – 2007. – № 4. – С. 29-35.
5. Брянцева О.Н., Тихомиров Е.Е., Журкова Н.В. [и др.]. Полиморфизм гена  $\beta$ 2-адренергического рецептора и эффективность бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 3. – С. 35-39.
6. Булгакова В.А., Сенцова Т.Б., Балаболкин И.И. Клинико-иммунологическая эффективность индуктора синтеза интерферона у детей с аллергической патологией при острых респираторных инфекциях // Педиатрическая фармакология. – 2007 – Т. 4, № 1 – С. 33-36.
7. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Бронхиальная астма у детей младше 8 лет: как снизить частоту обострений и госпитализаций? // Педиатрическая фармакология. – Т. 6, № 1. – 2009. – С. 51-54.
8. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Современная стратегия лечения детей с бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2006. – № 3. – С. 113-117.
9. Геппе Н.А., Мокина Н.А., Семенова И.В. Опыт применения зафирлукаста в терапии бронхиальной астмы у детей // XVII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания 2-5 октября 2007. – Казань, 2007. – С. 45.
10. Глазова Т.Г., Ларюшкина Р.М., Рывкин А.И. [и др.]. Место антиагрегантной терапии в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей // Материалы VII Российского конгресса «Современные

- технологии в педиатрии и детской хирургии. – М., 2008. – С. 268-269.
11. Ефремов А.В., Сувернев А.В., Верещагин И.П. [и др.]. Перспективы применения общей управляемой гипертермии в терапии тяжелых форм бронхиальной астмы // *Int. J. Immunorehabil.* – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 58.
  12. Жданова М.В., Богданова М.А., Войтович А.Н. [и др.]. Новые возможности прогнозирования эффективности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами у детей с бронхиальной астмой // *Материалы VII Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии.* – М., 2008. – С. 272.
  13. Карашуров Е.С., Гудовский Е.С., Карашуров Л.И. [и др.]. Имплантация электростимуляторов дыхания большим бронхиальной астмой // *Анналы хирургии.* – 2001. – № 5. – С. 64-67.
  14. Кирдей Е.Г. Кирдей Л.Е., Скворцова Р.Г. [и др.]. Особенности иммунного статуса и иммуннокоррекция у детей, больных бронхиальной астмой // *Астма.* – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 19-25.
  15. Козлик О.В., Балаболкин И.И., Реутова В.С. Ближайшие и отдаленные результаты длительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами у детей с бронхиальной астмой // *Педиатрия.* – 2000. – № 2. – С. 34-42.
  16. Лебедева Н.А., Аверьянова Н.И. Игра на флейте как метод реабилитации детей с бронхиальной астмой и рецидивирующими бронхитами // *Материалы VI Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии».* – М.: Оверлей, 2007. – С. 170-171.
  17. Леонова Е.Ю., Алексеева Ю.А., Барашкова А.Б. Социально-средовые аспекты комплайенса у подростков с бронхиальной астмой в современных условиях // *Материалы VII Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии.* – М., 2008. – С. 14.
  18. Огородова Л.М. Тест по контролю над астмой у детей - современный инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой у детей, соответствующий новой концепции GINA-2006 // *Педиатрическая фармакология.* – 2006. – Т. 3, № 6. – С. 39-43.
  19. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А. Клиническая фармакология бронхиальной астмы / под ред. Чучалина А.Г. – М.: Атмосфера, 2002. – 160 с.
  20. Пискунова С.Г. Оптимизация проблемно-целевого обучения детей, страдающих бронхиальной астмой, при комплексном лечении и реабилитации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2007. – 24с.
  21. Рубинштейн М. Цена вопроса // *Астма и аллергия.* – 2002. – № 3. – С. 16-17.
  22. Рылеева И.В. Патогенетические основы эффективности аллергенспецифической иммунотерапии и иммунофармакотерапии атопической бронхиальной астмы у детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2004. – 47с.
  23. Садчикова Т.Л., Белан Э.Б., Антонов Ю.В. [и др.]. Клиническая эффективность аллергенспецифической иммунотерапии у детей с персистирующим аллергическим ринитом // *Материалы VII Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии.* – М., 2008. – С. 45.
  24. Третьяков А.Ю. Феномен преодоления болезни и особенности течения бронхиальной астмы // *Клиническая медицина.* – 2006. – № 12. – С. 27-31.
  25. Файзуллина Р.М., Макаева М.Я., Ханова А.К. [и др.]. Оценка эффективности противовоспалительной терапии при бронхиальной астме // *Материалы VII Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии.* – М., 2008. – С. 285-286.
  26. Феофилов Г.Л., Мельников В.М., Бушуев А.А. [и др.]. Первый опыт лечения больных бронхиальной астмой путем пересечения верхнего гортанного нерва. // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* – 1992. – № 1/2. – С. 45-47.
  27. Хлебцова Е.Б., Хлебцов Б.Н., Чижов А.Я. Применение иглорефлексотерапии в лечении больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы // *Экологические и социально-экономические аспекты устойчивого развития региона Нижней Волги.* – М.: «Современные тетради», 2005. – С. 533-555.
  28. Хлебцова Е.Б., Хлебцов Б.Н., Дубина Д.Ш. Лечение аллергических заболеваний в педиатрии методом биорезонансной терапии // *Экологические и социально-экономические аспекты устойчивого развития региона Нижней Волги.* – М.: «Современные тетради», 2005. – С. 559-561.
  29. Шутова, О.В. Эффективность иммуномодуляторов нового поколения в коррекции ферментных и иммунных изменений при атопическом дерматите у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киров, 2006. – 26 с.
  30. Якушенко М.Н., Камышова Е.А. Горноклиматическое лечение и механизмы его терапевтического воздействия при бронхиальной астме у детей // *Актуальные вопросы педиатрии.* – Ростов-на-Дону, 2003. – С. 90.
  31. Antero G., Palma-Carlos, Laura Palma-Carlos M. Lung function in asthma: Relation to clinics, challenge tests and immunotherapy // *Astma.* – 2003. – Vol. 4., Suppl. 1. – P. 19.
  32. Chang T.W., Wu P.C., Hsu C.L., Hung A.F. Anti-IgE antibodies for the treatment of Ig E-mediated allergic diseases // *Adv. Immunol.* – 2007. – Vol. 93. – P. 63-119.
  33. Cox L. Sublingual immunotherapy in pediatric allergic rhinitis and asthma: efficacy, safety, and practical

- considerations // *Curr. Allergy Rep.* – 2007. – № 7(6). – P. 410-20.
34. Donnelly W.J., Spykerboer J.E., Thong Y.H. Are patients who use alternative medicine dissatisfied with orthodox medicine? // *Med. J. Aust.* – 1985. – Vol. 142, № 10. – P. 539-541.
  35. Graft D.F. Benefits and risks of inhaled corticosteroids // *Astma.* – 2003. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. 25-29.
  36. Johnston N.W., Mandhane P.J., Dai J. [et al.]. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 120, № 3. – P. 702-712.
  37. Kamachi A., Munarata M., Nasuhara Y. [et al.]. Enhancement of goblet cell hyperplasia and airway hyperresponsiveness by salbutamol in rat model of atopic asthma // *Thorax.* – 2001. – Vol. 56, № 1. – P. 19-24.
  38. Kleine-Tebbe J., Ribel M., Herold D.A. Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial // *Allergy.* – 2006. – Vol. 61, № 2. – P. 181-184.
  39. Mathieu M., Gougat C., Jaffuel D. [et al.]. The glucocorticoid receptor gene as a candidate for gene therapy in asthma // *Gene Ther.* – 1999. – Vol. 6, № 2. – P. 245-252.
  40. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinsky M. [et al.]. Development of the Asthma Control Test: a survey for assessing asthma control // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 113, № 1. – P. 59-65.
  41. Niggeman B., Jacobsen L., Dreborg S. [et al.]. Five year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children // *Allergy.* – 2006. – Vol. 61, № 7. – P. 855-859.
  42. Packe G.E., Douglas J.G., McDonald A.F. [et al.]. Bone density in asthmatic patients taking high dose inhaled beclomethasone dipropionate and intermittent systemic corticosteroids // *Thorax.* – 1992. – Vol. 47, № 6. – P. 414-417.
  43. Palma-Carlos A.G., Palma-Carlos M.L. Effect of specific immunotherapy on nasal reactivity to allergen challenge // *Astma.* – 2003. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. 95.
  44. Pichler W.J. Hyposensibilisierung und asthma // *Allergologie.* – 2002. – Bd. 25, № 8. – S. 449-450.
  45. Schatz M., Mosen D., Kosinsky M. [et al.]. Validity of the Asthma Control Test completed at home // *Am. J. Manag. Care.* – 2007. – Vol. 13, № 12. – P. 661-667.
  46. Schatz M., Sorkness C.A., Li J. [et al.]. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117, № 3. – P. 549-556.
  47. Schmitt J., Schäkel K. Omalizumab als therapeutische Alternative beim atopischen Ekzem // *Hautartz.* – 2007. – Bd. 58, № 2. – S. 128-132.
  48. Sthoeger Z.M., Eliraz A., Asher I. [et al.]. The beneficial effects of Xolair (omalizumab) as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available treatment (GINA 2002 step IV)-the Israel arm of the INNOVATE study // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2007. – Vol. 9, № 6. – P. 472-475.
  49. Szelenyi I., Brune K. Unconventional Therapies in Asthma // *Drugs of today.* – 2001. – Vol. 37, № 10. – P. 651-664.
  50. Taylor D.R., Sears M.R., Cockcroft D.W. The beta-agonist controversy // *Med. Clin. North. Am.* – 1996. – Vol. 80, № 4. – P. 719-748.
  51. Tinkelman D.G., Reed C.E., Nelson H.S., Offord K.P. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children // *Pediatrics.* – 1993. – Vol. 92, № 1. – P. 64-77.
  52. Toogood J.H., Jennings B., Greenway R.W., Chuang L. Candidiasis and dysphonia complicating beclomethasone treatment of asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1980. – Vol. 65, № 2. – P. 145-153.
  53. Vanucker N.J., Palmans E., Kips J.C., Pauwels R.A. Recason inhibits but does not reverse allergen-induced structure airway changes // *Ibid.* – 2001. – 163:674-679.
  54. Vignola A.M., Humbert M., Bousquet J. [et al.]. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR // *Allergy.* – 2004. – Vol. 59, № 7. – P. 709-717.
  55. Wahn U. What drives the allergic march? // *Allergy.* – 2000. – Vol. 55, № 7. – P. 591-599.
  56. World Health Organization. Cancer pain relief. – Geneva: WHO, 1986. – P. 5-26.
  57. Yorke J., Fleming S.L., Shuldham C. A systematic review of psychological interventions for children with asthma // *Pediatr. Pulmonol.* – 2007. – Vol. 42, № 2. – P. 114-124.

**Безрукова** Дина Анваровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии ГОУ ВПО АГМА Росздрава, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 38-42-01, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru