DOI: 10.15690/pf.v14i6.1828

Е.А. Вишнёва[1], Л.С. Намазова-Баранова[1, 2], А.А. Алексеева[1], Г.А. Новик[4], К.Е. Эфендиева[1], Ю.Г. Левина[1], Е.А. Добрынина[1], Л.Р. Селимзянова[1, 3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
[3] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
[4] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальная тактика ведения детей с бронхиальной астмой[1]

Контактная информация:
Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии, врач аллерголог-иммунолог отделения стационарозамещающих технологий НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.**: +7 (499) 134-03-92, **e-mail**: vishneva@nczd.ru
Статья поступила: 27.11.2017 г., **принята к печати**: 25.12.2017 г.

Статья посвящена проблеме своевременной диагностики и современным принципам ведения детей с бронхиальной астмой. Учитывая рост распространенности аллергической патологии, зафиксированный на протяжении последних десятилетий, вопросы дифференциальной диагностики, комплексного подхода к лечению и ведению детей с аллергией крайне актуальны. Стратегии ступенчатой терапии и мониторинга состояния пациента, принципы приверженности — ключевые звенья в достижении и поддержании контроля над бронхиальной астмой. В публикации представлены основные положения национальных клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных профессиональной ассоциацией «Союз педиатров России».
***Ключевые слова**: бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей, дети, кашель, обструкция дыхательных путей, одышка, повторяющиеся приступы кашля, свистящее дыхание, хроническое воспаление дыхательных путей.*

(***Для цитирования**:* Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Селимзянова Л.Р., Алексеева А.А., Новик Г.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Добрынина Е.А. Тактика ведения детей с бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (6): 443–458. doi: 10.15690/pf.v14i6.1828)

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Эпидемиология

Тенденция роста распространенности бронхиальной астмы (БА) сохраняется по всему миру, о чем свидетельствуют результаты эпидемиологических наблюдений. Согласно отчету Глобальной сети астмы (Global Asthma Network, GAN), в настоящее время около 334 млн человек страдают бронхиальной астмой, 14% из них — дети [1]. В наблюдениях III фазы Международного исследования бронхиальной астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) распространенность симптомов БА на 2007 г.

[1] В статье использованы материалы клинических рекомендаций «Бронхиальная астма у детей», с которыми можно ознакомиться на сайте Союза педиатров России: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_bronhast.pdf

Elena A. Vishneva[1], Leyla S. Namazova-Baranova[1, 2], Anna A. Alekseeva[1], Gennadii A. Novik[4], Kamilla E. Efendieva[1], Julia G. Levina[1], Elena A. Dobrynina[1], Liliya R. Selimzyanova[1, 3]

[1] National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[3] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) , Moscow, Russian Federation
[4] St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Actual Surveillance of Children with Bronchial Asthma

The article is devoted to the problem of timely diagnosis and current principles of management of children with bronchial asthma. Given the increase in the prevalence of allergic pathology stated over the past decades, the issues of differential diagnosis, integrated approach to the treatment and management of children with allergies are extremely relevant. Strategies of sequential therapy and monitoring of the patient's condition, adherence principles are key links in achieving and maintaining control over bronchial asthma. The publication presents the main provisions of national clinical guidelines developed and approved by the professional association «Union of Pediatricians of Russia».
***Key words**: bronchial asthma, airway hyperreactivity, children, cough, airway obstruction, dyspnea, recurrent coughing fits, wheezing, chronic inflammation of the respiratory tract.*

(***For citation**:* Elena A. Vishneva, Leyla S. Namazova-Baranova, Anna A. Alekseeva, Gennadii A. Novik, Kamilla E. Efendieva, Julia G. Levina, Elena A. Dobrynina, Liliya R. Selimzyanova. Actual Surveillance of Children with Bronchial Asthma. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (6): 443–458. doi: 10.15690/pf.v14i6.1828)

составляла 11,1–11,6% у старших дошкольников и 13,2–13,7% среди подростков 13–14 лет [2]. По результатам исследования, проведенного по протоколу Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе (Global Allergy and Asthma European Network, GA2LEN) в двух центрах Российской Федерации (Москва и Томск) у подростков 15–18 лет в 2008–2009 гг., распространенность симптомов бронхиальной астмы и установленный диагноз по данным анкетирования составили 19,9 и 7,2% соответственно. По результатам углубленного обследования, проведенного на втором этапе исследования, диагноз БА был верифицирован у 5,1% подростков, что в значительной степени (в 5 раз) превышает данные официальной статистики распространенности БА [3, 4]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), по состоянию на 2015 г. в США страдали БА 24,6 млн (7,8%) человек, из них 6,2 млн (8,4%) — дети, 4,7% — пациенты в возрасте от 0 до 4 лет; 9,8% — от 5 до 14 лет, 9,8% — от 15 до 17 лет. Согласно данному отчету, показатель смертности от астмы у детей составил 3,0 на 1 млн [5].

Этиология и патогенез

Бронхиальная астма, выступая преимущественно одним из основных звеньев атопического марша у детей, возникнув однажды, «сопровождает» пациента всю жизнь.

Хроническое воспаление дыхательных путей, лежащее в основе патогенеза бронхиальной астмы, обусловливает гетерогенность болезни и является причиной обратимой обструкции дыхательных путей, характеризующейся повторяющимися респираторными симптомами — свистящим дыханием, одышкой, чувством стеснения в груди и малопродуктивным кашлем.

Гиперреактивность дыхательных путей связана с чрезмерным сокращением гладкой мускулатуры в ответ на аллергены, неспецифические раздражители и вирусные инфекции. Цитокиновый каскад аллергической реакции, развивающийся в сенсибилизированном организме при повторном контакте с аллергеном, обусловливает развитие аллергического воспаления, повреждение тканей и способствует сужению и гиперреактивности дыхательных путей.

Хроническое воспаление, гиперреактивность дыхательных путей и структурные изменения (ремоделирование), лежащие в основе астмы, реализуются с участием большого количества различных типов клеток (как иммунных — тучных, эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов, дендритных и др., так и структурных — эпителиальных и гладкомышечных) и медиаторов (цитокинов). 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.

Бронхиальная обструкция инициируется сочетанием отека, инфильтрации, повышенной секреции слизи, сокращения гладкой мускулатуры и слущивания эпителия. В значительной степени эти изменения обратимы, но при тяжелом течении обструкция дыхательных путей может носить прогрессирующий характер и стать постоянной.

Особенности этиопатогенеза болезни определяют не только принципы классификации, но и подходы к ведению пациентов детского возраста с астмой.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Множество факторов, упоминаемых 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 БА, которые характеризуются специфическими клиническими и иммунологическими признаками. При неаллергическом варианте аллергенспецифические антитела при обследовании не выявляются, имеет место низкий уровень сывороточного иммуноглобулина Е (IgE), отсутствуют другие доказательства вовлечения иммунологических механизмов I типа 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 адъювантами, такими как табачный дым.

Классификация по тяжести/персистенции представляет сложность, поскольку требует дифференциации между собственно тяжестью заболевания, ответом на лечение и другими факторами, например, приверженностью терапии. С точки зрения тяжести, персистирующая астма обычно классифицируется как *легкая, средней тяжести* и *тяжелая*:

- легкая астма диагностируется у пациентов, состояние которых хорошо контролируется применением лекарственной терапии 1-й ступени;
- среднетяжелая астма хорошо контролируется препаратами 3-й ступени;
- тяжелая астма может быть констатирована у пациентов, которым для контроля симптомов требуется терапия 4–5-й ступеней, либо тем, у кого астма носит неконтролируемый характер, несмотря на адекватно назначенную терапию.

По критерию персистенции симптомов классифицируют *интермиттирующее* и *персистирующее* течение болезни.

В зависимости от периода болезни выделяют *обострение* — эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке, либо комбинации перечисленных симптомов. Вместе с тем наличие симптомов у пациентов с астмой может являться 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, — констатируют обострение астмы, которое также необходимо классифицировать по степени тяжести.

Абсолютное отсутствие симптомов болезни на фоне полной отмены терапии является *ремиссией*. Стоит отметить, что у детей в пубертатном периоде (чаще у мальчиков) иногда регистрируется спонтанная ремиссия заболевания.

Контроль является наиболее предпочтительным и общепринятым динамическим критерием, характеризующим состояние пациента с бронхиальной астмой (табл. 1). Уровень контроля — степень выраженности симптомов болезни, отмечающихся у пациента или купированных при применении терапии.

Уровень контроля над болезнью обусловлен совокупностью факторов — генетическими характеристиками пациента; особенностями патологических процессов,

Таблица 1. Оценка контроля над бронхиальной астмой у детей (симптомы БА за последние 4 нед) [6]

Table 1. Evaluation of control over asthma in children (asthma symptoms in the last 4 weeks) [6]

Симптомы БА		Уровни контроля БА		
		Полный	Частичный	Отсутствует
Дневные симптомы БА, длящиеся более чем несколько минут, чаще, чем 2 раза в нед. *Для детей до 6 лет: чаще, чем 1 раз/нед*	Да ☐ Нет ☐	Нет симптомов	1–2 из перечисленных симптомов	3–4 из перечисленных симптомов
Любое ограничение активности вследствие астмы. *Для детей до 6 лет: бегает, играет меньше, чем другие дети; быстро устает от ходьбы/игры*	Да ☐ Нет ☐			
Необходимость использования бронходилататоров чаще, чем 2 раза в нед*. *Для детей до 6 лет: чаще, чем 1 раз/нед*	Да ☐ Нет ☐			
Ночные пробуждения или ночной кашель, обусловленные астмой	Да ☐ Нет ☐			

Примечание. БА — бронхиальная астма. * — за исключением использования бронходилататоров перед физической нагрузкой.

Note. БА — bronchial asthma. * — except for the use of bronchodilators before exercise.

лежащих в основе болезни; применяемой терапией; воздействием окружающей среды и психосоциальными факторами.

Достижение контроля — основная цель лечения астмы. В клинической практике его составляют следующие компоненты:

- степень контроля над имеющимися симптомами;
- оценка рисков прогрессирования заболевания.

Степень контроля над имеющимися симптомами — оценка текущих клинических проявлений, включает:

- выраженность дневных и ночных симптомов;
- потребность в короткодействующих β_2-агонистах (КДБА);
- ограничение физической активности.

Оценка будущих рисков включает как определение потенциального риска обострений и прогрессирующего нарушения легочной функции вплоть до фиксированной легочной обструкции, так и побочных эффектов терапии. При этом следует помнить, что будущий риск не всегда зависит от текущего контроля симптомов. Неполный контроль над астмой увеличивает риск обострения.

Факторы риска обострений БА:

- наличие в анамнезе тяжелого обострения, потребовавшего интубации;
- неконтролируемые симптомы;
- госпитализация или обращение за неотложной помощью в течение последнего года;
- неправильная техника ингаляции и/или низкая приверженность, отсутствие индивидуального письменного плана терапии;
- курение, ожирение, эозинофилия (в мокроте или в общем клиническом анализе крови);
- пищевая анафилаксия, проявляющаяся симптомами удушья;
- избыточное использование КДБА.

Факторы риска для стойкого снижения показателей функции внешнего дыхания:

- отсутствие лечения ингаляционными глюкокортикостероидными препаратами (ИГКС), курение, эозинофилия.

Факторы риска развития нежелательных явлений:

- частые курсы пероральных форм ГКС;
- высокие дозы ИГКС;
- Р450 ингибиторы [6, 7].

Результаты определения показателей функции внешнего дыхания могут свидетельствовать о риске неблагоприятного исхода. Низкие значения объема форсированного выдоха за 1 сек, особенно если этот показатель составляет <60% от должного, считаются прогностически неблагоприятными [6].

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

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

1. Бронхиальная астма, атопическая форма, легкое интермиттирующее течение, контролируемая, ремиссия.
2. Бронхиальная астма, атопическая форма, легкое персистирующее течение, частично контролируемая.
3. Бронхиальная астма, атопическая форма, среднетяжелое течение, неконтролируемая.
4. Бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая, обострение.

ДИАГНОСТИКА

Жалобы и анамнез

Ключевым моментом в диагностике бронхиальной астмы у детей является наличие в анамнезе повторяющихся эпизодов свистящего дыхания (обычно более 3). Наличие атопии (аллергический ринит, пищевая аллергия или атопический дерматит) и отягощенный семейный анамнез подтверждают диагноз (табл. 2).

- При сборе анамнеза рекомендовано обратить внимание на наличие типичного симптомокомплекса.

Комментарий. Типичный симптомокомплекс составляют повторяющиеся приступы кашля, свистящее дыхание, затрудненное дыхание или чувство стеснения в груди, вызванные различными триггерами (такими как респираторная инфекция, табачный дым, контакт с животными или пыльцой, физическая нагрузка, стресс и т.д.), которые проявляются в основном ночью или ранним утром.

У детей в возрасте младше 2 лет могут также отмечаться шумное дыхание, рвота, связанная с кашлем; ретракция (втяжение уступчивых мест грудной клетки);

Таблица 2. Диагностика астмы у детей [6–9]

Table 2. Diagnosing asthma in children [6–9]

Анамнез
Повторяющиеся респираторные симптомы (свистящее дыхание, кашель, одышка, стеснение или 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
Аускультация легких — свистящие хрипы (иногда только при форсированном выдохе; удлинение выдоха)
Симптомы/признаки других атопических болезней (аллергического ринита и/или атопического дерматита)
Оценка легочной функции (спирометрия с бронходилатационным тестом предпочтительнее теста пиковой скорости выдоха, который, тем не менее, также может использоваться)
Оценка атопии: кожное тестирование или определение титра специфических антител класса IgE (sIgE) в сыворотке крови
Исследования для исключения альтернативных диагнозов (например, рентген грудной клетки)
Клиническое обследование
Оценка воспаления дыхательных путей (FeNO, эозинофилы в мокроте)
Оценка гиперреактивности бронхов (неспецифические исследования бронхов, например, тест с метахолином, с физической нагрузкой)

трудности с кормлением (стонущие звуки, вялое сосание); изменения частоты дыхания.

Физикальное обследование

При аускультации легких выслушиваются свистящие хрипы (иногда только при форсированном выдохе, удлинение выдоха) (см. табл. 2).

Лабораторная диагностика

- Исключать атопию рекомендуется у всех пациентов при наличии подозрения на диагноз астмы [6–8] (*уровень доказательности D1*[2]).

Комментарий. Выявление специфической аллергической сенсибилизации может подтвердить диагноз, определить триггеры, воздействие которых следует ограничить; кроме того, оно имеет прогностическую ценность при определении персистенции. Могут быть использованы как методы *in vivo* (кожное тестирование с аллергенами), так и *in vitro* определение титра специфических IgE (sIgE).

- Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) рекомендовано для обнаружения эозинофильного воспаления дыхательных путей. Уровень оксида азота является прогностическим показателем риска обострений при мониторинге астмы и оценке приверженности терапии глюкокортикостероидами [10] (*уровень доказательности D*).

[2] Здесь и далее по тексту схему оценки уровня доказательности рекомендаций — см. табл. 3.

Таблица 3. Схема для оценки уровня доказательности рекомендаций

Table 3. Diagram for assessing the level of evidence

Уровень доказательности	Источники доказательств	Определение
A	Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и метаанализы. Большое количество данных	Доказательность основана на результатах хорошо спланированных РКИ или метаанализов, которые предоставляют сведения, соответствующие данным в популяции, для которой представлены рекомендации. Категория А требует проведения значительного количества исследований с участием большого количества пациентов
B	Рандомизированные контролируемые исследования и метаанализы. Ограниченное количество данных	Доказательность основана на результатах интервенционных исследований, включающих вмешательства в ход заболеваний, с ограниченным числом участников, а также на данных ретроспективных исследований, анализе подгрупп РКИ или метаанализе РКИ. В целом к категории В относятся данные немногочисленных РКИ, которые были небольшими по размеру, проведены с участием популяции, отличающейся от той, для которой даются рекомендации (экстраполяция данных), или результаты указанных исследований в некоторой степени противоречивы
C	Нерандомизированные исследования. Наблюдательные исследования	Доказательность основана на результатах неконтролируемых или нерандомизированных исследований или данных наблюдательных исследований
D	Согласованное заключение экспертов	Данная категория применяется только в тех случаях, когда предлагаемые рекомендации представляются значимыми, но клинической литературы по данному вопросу недостаточно для того, чтобы поместить утверждение в одну из вышеизложенных категорий. Согласованное заключение экспертов основано на клиническом опыте или знаниях, которые не соответствуют вышеперечисленным критериям

Комментарий. Повышенный уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), зафиксированный в сроки более 4 нед после перенесенной острой респираторной инфекции, у дошкольников с рецидивирующими эпизодами кашля и свистящего дыхания может быть рассмотрен как один из предикторов развития бронхиальной астмы в дальнейшем [10].

- Определение эозинофилов мокроты не рекомендовано, так как в настоящее время не имеется достаточных доказательств для применения этого исследования в рутинной клинической практике [6] (*уровень доказательности D*).
- При неопределенности диагноза, особенно у детей в возрасте до 5 лет, рекомендуется проведение короткого пробного курса терапии (3 мес) ингаляционными глюкокортикостероидами. Значительные улучшения во время периода лечения и ухудшение после завершения терапии подтверждают диагноз астмы, хотя отсутствие эффекта не исключает диагноз полностью [6, 7, 9] (*уровень доказательности D*).

Комментарий. 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.

Инструментальная диагностика

- Показатели функции внешнего дыхания рекомендовано использовать как для диагностики, так и для мониторинга астмы [6, 8, 9] (*уровень доказательности D*).

Комментарий. Важно помнить, что нормальные результаты не исключают диагноза астмы, особенно в случае интермиттирующей формы или при легком течении. Кроме того, значения показателей функции внешнего дыхания могут не иметь прямой корреляции с выраженностью симптомов астмы. Определение показателей при наличии симптомов может повысить чувствительность диагностического теста.

- Спирометрия рекомендована для детей достаточно взрослых, чтобы правильно выполнить исследование (не только провести маневр форсированного выдоха, но и повторить его); минимальный возраст — 4–6 лет [6] (*уровень доказательности D*).

Комментарий. Диагностически значимые показатели в настоящее время не отличаются от таковых у взрослых (объем форсированного выдоха за 1 сек: 80% прогнозируемого значения, обратимый после бронходилатации на ≥12% или 200 мл). Оценка пиковой скорости выдоха (ПСВ) при проведении теста на обратимость бронхообструкции менее надежна.

- У детей в возрасте до 4–5 лет рекомендуется использовать исследования легочной функции, требующие меньших навыков и минимального взаимодействия (такие как импульсная осциллометрия, специфическое сопротивление дыхательных путей, tidal-тест) [7, 8] (*уровень доказательности D*).
- Пикфлоуметрия (определение ПСВ) — важный метод; рекомендован как для диагностики, так и для оценки ответа пациента на терапию, анализа провоцирующих факторов, составления индивидуального плана действий [6, 8, 9] (*уровень доказательности D*).

Комментарий. Пикфлоуметры относительно недороги, портативны и идеально подходят для использования пациентами старше 5 лет в домашних условиях. ПСВ измеряют утром и вечером до приема базисной терапии, заполняя дневник самоконтроля ежедневно, регистрируя в нем не только показатели ПСВ, но и симптомы.

В целях диагностики наиболее информативен ежедневный мониторинг ПСВ в течение 2–3 нед для определения индивидуального наилучшего показателя.

Диагностическим критерием астмы является суточная вариабельность ПСВ более 13%, вычисленная по формуле:

$$(ПСВ_{max} - ПСВ_{min}) / ПСВ_{ср} \times 100\%.$$

Также определяют среднюю вариабельность за неделю.

При диагностическом назначении ИГКС улучшение индивидуальных показателей ПСВ может быть достигнуто в среднем через 2 нед.

Результаты пикфлоуметрии свидетельствуют в пользу диагноза БА в случае, если ПСВ увеличивается по крайней мере на 15% после ингаляции бронхолитика или при пробном назначении ГКС.

- У пациентов с симптомами, характерными для БА, но с нормальными показателями функции легких, при постановке диагноза БА рекомендовано исследование реакции дыхательных путей на физическую нагрузку [11] (*уровень доказательности D*).

Комментарий. У некоторых детей симптомы БА провоцирует только физическая нагрузка. В этой группе полезно проведение нагрузочного теста (6-минутный протокол нагрузки бегом). Использование этого метода исследования совместно с определением объема форсированного выдоха за 1 сек или ПСВ может быть полезно для постановки точного диагноза БА.

- Для исключения альтернативных диагнозов рекомендовано проведение лучевого исследования (рентгенография грудной клетки или компьютерная томография органов грудной полости) [6, 8, 9] (*уровень доказательности D*).

Комментарий. При подозрении на врожденные аномалии, хронический инфекционный процесс, инородное тело и др.

- Определение бронхиальной гиперреактивности с использованием теста с метахолином или гистамином у детей проводится крайне редко (в основном у подростков), с большой осторожностью, по особым показаниям (в спорных случаях диагностики) и только в условиях специализированных отделений/кабинетов, сертифицированными врачами аллергологами-иммунологами. При БА данные тесты имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность [6].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При диагностике астмы, кроме подтверждения наличия эпизодических симптомов обратимой обструкции дыхательных путей, необходимо исключить другие нозологии — как распространенные, так и редкие. Типичные проявления некоторых патологических процессов, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику, представлены в табл. 4 [6, 7, 9].

СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ

Бронхиальная астма является хроническим заболеванием, излечить которое даже в современных условиях нельзя. Однако, существуют эффективные способы обеспечить пациенту хорошее качество жизни с минимальными рисками. Именно поэтому главной целью терапии бронхиальной астмы является достижение контроля над заболеванием, который складывается из наблюдения

Таблица 4. Дифференциальный диагноз астмы у детей [6–7, 9]

Table 4. Differential diagnosis of asthma in children [6–7, 9]

Патология	Типичные проявления
Рецидивирующие респираторные вирусные инфекции	Преимущественно кашель, отделяемое из носовых ходов, затруднение носового дыхания <10 дней; свистящее дыхание обычно легкой степени выраженности, нет симптомов между эпизодами инфекции
Острый бронхиолит	Заболевание встречается у детей до 2 лет; тяжело протекает у пациентов, родившихся недоношенными и с бронхолегочной дисплазией; обычно развивается на 2–5-й день острой инфекции верхних дыхательных путей; характеризуется нарастающим в течение 3–4 дней кашлем, одышкой экспираторного типа, тахипноэ 50–70/мин, мелкопузырчатыми хрипами и/или крепитацией в легких с обеих сторон; нередко выявляются сухие свистящие хрипы. Эффект от бронхоспазмолитической терапии у большинства детей отсутствует
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Рецидивирующие бронхиты, кашель, недостаточный эффект от противоастматической терапии. Могут наблюдаться легко возникающая рвота, изжога, особенно после приема большого объема пищи
Аспирация инородного тела	Эпизод грубого сильного кашля и/или стридора во время еды или игры в анамнезе; рецидивирующие бронхиты; затяжные пневмонии и кашель; локальные изменения в легком (ателектаз, односторонняя эмфизема). Хрипы чаще носят односторонний характер
Трахеопищеводный свищ, дисфагия	Рецидивирующие бронхиты; затяжные пневмонии и кашель; поперхивание во время еды или питья; появление или увеличение количества хрипов в легких после еды или питья
Врожденные пороки сердца	Сердечный шум; цианоз во время еды; плохая прибавка в весе; тахикардия; тахипноэ или гепатомегалия; недостаточная эффективность противоастматической терапии
Трахеомаляция или бронхомаляция	Шумное дыхание во время плача, еды или острой респираторной инфекции; грубый кашель; втяжение уступчивых мест грудной клетки на вдохе или выдохе; симптомы часто отмечаются с рождения, недостаточная эффективность противоастматической терапии
Муковисцидоз (кистозный фиброз)	Кашель практически с рождения; рецидивирующие респираторные инфекции; плохая прибавка в массе тела вследствие мальабсорбции; обильный жидкий жирный стул
Первичная цилиарная дискинезия	Кашель и, как правило, нетяжелые рецидивирующие респираторные инфекции; хронические отиты, гнойное отделяемое из носовых ходов; недостаточная эффективность противоастматической терапии; обратное расположение внутренних органов (*situs inversus*) приблизительно у 50% детей с этим заболеванием
Бронхоэктазы другой этиологии	Кашель с гнойной или слизисто-гнойной мокротой; недостаточная эффективность противоастматической терапии; бронхоэктазы по данным компьютерной томографии легких
Туберкулез	Постоянное шумное дыхание и кашель; лихорадка, не поддающаяся лечению обычно используемых антибиотиков; увеличение лимфоузлов; недостаточный ответ на терапию бронходилататорами или ингаляционными глюкокортикостероидами; контакт с больным туберкулезом
Сосудистое кольцо	Часто — постоянное шумное дыхание; громкий кашель с металлическим оттенком; дисфагия при глотании твердой пищи; недостаточная эффективность противоастматической терапии
Саркоидоз	Неспецифические общие симптомы: субфебрильная температура, слабость, потеря массы тела, ночные поты, также возможны артралгии. При вовлечении легочной ткани и значительном увеличении внутригрудных лимфоузлов — кашель, одышка, боли в грудной клетке. Диагностика на основании оценки клинической картины и результатов гистологического исследования биопсии лимфоузлов (неказеозные гранулемы)
Увеличенные лимфатические узлы или опухоль	Кашель, отсутствие эффекта от противоастматической терапии, характерные изменения на рентгенограмме и/или компьютерной томограмме органов грудной клетки
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	Субфебрилитет; продуктивный кашель с мокротой коричневого цвета, иногда — кровохарканье; боль в груди; свистящие хрипы; центрально расположенные цилиндрические бронхоэктазы. Встречается наиболее часто у пациентов с муковисцидозом и БА. Определяются высокий уровень общего IgE, значительное повышение специфических IgE и IgG к *Aspergillus fumigatus*, возможно проведение кожного тестирования с антигеном *A. fumigatus*
Бронхолегочная дисплазия	Чаще — у недоношенных детей; очень низкая масса тела при рождении; необходимость в длительной искусственной вентиляции легких или кислородотерапии; респираторные нарушения присутствуют с рождения
Анафилаксия	Симптомы анафилаксии, как правило, развиваются быстро; могут наблюдаться гиперемия кожи, инъецированность склер и/или кожи, крапивница, ангиоотек, головокружение, слабость, синкопальные состояния, сердцебиение, загрудинные боли, гастроинтестинальные симптомы (затруднение глотания, вздутие живота, тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея), головные боли, нечеткость зрения и т.д. Респираторные симптомы встречаются у 68% пациентов: заложенность носа, ринит, першение в горле, кашель, осиплость голоса, свистящие хрипы, одышка, затруднение дыхания. Симптомы астмы как проявления анафилаксии требуют системного подхода к лечению, в т.ч. назначения эпинефрина в дополнение к противоастматической терапии

Таблица 4. Дифференциальный диагноз астмы у детей [6–7, 9] *(Окончание)*

Table 4. Differential diagnosis of asthma in children [6–7, 9]

Патология	Типичные проявления
Первичные иммунодефицитные состояния	Рецидивирующие лихорадки и инфекции (в т.ч. не респираторные); плохая прибавка в массе тела
Дисфункция голосовых связок	Симптомы (одышка, свистящее дыхание, дисфония, стридор) часто появляются внезапно и быстро исчезают. Бронхоспазмолитическая терапия неэффективна
Психогенный кашель	Громкий кашель при отсутствии связи с воздействием аллергена, респираторной инфекцией или физической нагрузкой. Возможная связь с отрицательными психоэмоциональными факторами. Во время сна симптомы отсутствуют
Аффективно-респираторные приступы	Жалобы на затруднение вдоха. Приступ нередко начинается с глубоких частых вдохов, улучшение — при задержке дыхания

за симптомами и регулирования факторов риска неблагоприятных исходов с обеспечением хорошего уровня физической активности, минимизацией риска обострений и возникновения побочных эффектов от лечения, а также предупреждения формирования фиксированной бронхиальной обструкции.

Комплексный подход к лечению при подтвержденном диагнозе включает ряд компонентов:

- медикаментозную терапию;
- воздействие на факторы риска;
- обучение (информация об астме, техника ингаляции и режим, письменный план действий, постоянный мониторинг, регулярное клиническое обследование);
- исключение триггерных факторов;
- специфическую иммунотерапию;
- немедикаментозные методы.

При этом каждый указанный элемент играет важную роль в достижении успеха [6, 8, 12].

Немедикаментозная терапия

- Рекомендовано ограничение воздействия аллергенов внутри помещений (пылевые клещи, домашние питомцы, тараканы и плесневые грибы), так как они считаются основными триггерами и являются целью специфических вмешательств [13–17] (*уровень доказательности B–D в зависимости от аллергена и процедуры*).

Комментарий. Возникновение симптомов и развитие обострений астмы провоцируют различные специфические и неспецифические раздражители. Естественно, что ограничение их воздействия на организм пациента может оказывать влияние и на снижение активности болезни. Однако, все элиминационные мероприятия должны иметь персонифицированный 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 sIgE). Полная элиминация аллергенов обычно невозможна, а некоторые мероприятия влекут за собой значительные расходы и неудобства, зачастую обладают лишь ограниченной эффективностью.

Рекомендовано минимизировать пребывание на открытом воздухе в период цветения причинно-значимых растений (при пыльцевой сенсибилизации) [6–8, 12] (*уровень доказательности D*), а также ограничение контакта с табачным дымом у детей, страдающих астмой [18, 19] (*уровень доказательности B*).

Комментарий. С внешними аллергенами справиться еще сложнее: единственным рекомендуемым подходом может быть пребывание внутри помещений в течение определенных периодов времени (при пыльцевой сенсибилизации). Положительный эффект имеют отказ от курения и ограничение контакта с табачным дымом у детей, страдающих астмой.

Медикаментозная терапия

Контроль над болезнью при применении наименьшего возможного количества лекарственных препаратов — основная задача фармакотерапии астмы. Лекарственные средства, применяемые для фармакотерапии астмы, можно разделить на два больших класса в зависимости от цели их назначения:

- препараты для быстрого купирования симптомов (препараты скорой помощи);
- средства для долгосрочного контроля над болезнью (средства базисной, или поддерживающей, противовоспалительной, терапии).

Препараты, применяемые для быстрого купирования симптомов

- Препараты данной группы быстро, в течение нескольких минут, купируют симптомы астмы путем бронходилатации. Кроме КДБА, к этой группе препаратов относятся антихолинергические препараты, аминофиллин[ж, вк] и пероральные короткодействующие β_2-адреномиметики.

Применение ингаляционных КДБА, чаще всего сальбутамола[ж, вк], в качестве препаратов скорой помощи первой линии единогласно рекомендуется детям всех возрастов [6–9, 12, 20] (*уровень доказательности A*).

Комментарий. Препараты данной группы обычно назначаются «по требованию», однако 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.

По сравнению с другими препаратами, облегчающими симптомы, КДБА оказывают более быстрое и сильное воздействие на гладкую мускулатуру дыхательных путей, обладают наиболее благоприятным профилем безопас-

---

ж Лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 г. (Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. N 2323-р).

вк Лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. N 2323-р).

ности. Возможными побочными эффектами являются самостоятельно купирующийся дозозависимый тремор и тахикардия.

Антихолинергические средства (например, ипратропия бромид[ж, вк]) рекомендованы в качестве препаратов второй линии: они менее эффективны, чем КДБА [6] (*уровень доказательности А*).

Аминофиллин[ж, вк] [состоит на 80% из теофиллина (1,3-диметилксантин) и на 20% из этилендиамина] не рекомендовано применять для купирования симптомов астмы в связи с неудовлетворительным профилем безопасности [6] (*уровень доказательности D*).

Комментарий. Кроме высокого риска развития собственных нежелательных явлений, повышает вероятность развития побочных эффектов глюкокортикостероидов, минералокортикоидов (гипернатриемия), средств для наркоза (возрастает риск возникновения желудочковых аритмий), ксантинов и средств, возбуждающих центральную нервную систему (увеличивает нейротоксичность), а также β-адреномиметиков; антигистаминных препаратов, β-адреноблокаторов, мексилетина, эритромицина (усиливают действие — связываются с ферментативной системой цитохрома Р450 и замедляют биотрансформацию аминофиллина).

- Применение пероральных КДБА у детей не рекомендуется [6] (*уровень доказательности D*).

Препараты, применяемые для долгосрочного контроля над астмой (базисной терапии)

- Благодаря противовоспалительной активности, ИГКС являются наиболее эффективными и рекомендованы в качестве препаратов первой линии терапии для контроля над бронхиальной астмой любой степени тяжести в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами [6–9, 12] (*уровень доказательности А–В*).

Комментарий. ИГКС в качестве препаратов для ежедневного контроля персистирующей астмы облегчают симптомы и улучшают легочную функцию, уменьшают потребность в препаратах скорой помощи и частоту обострений, снижают количество госпитализаций по поводу обострений астмы у детей всех возрастов и улучшают качество жизни (табл. 5, 6).

- У пациентов, ранее не получавших лечения, в качестве стартовой терапии рекомендовано назначение монотерапии низкими дозами ИГКС [6] (*уровень доказательности А*).

Комментарий. Более 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 ИГКС в низких дозах в качестве поддерживающей терапии для профилактики интермиттирующих эпизодов свистящего дыхания, спровоцированного вирусными инфекциями, у детей раннего возраста.

- После достижения контроля над бронхиальной астмой рекомендуется постепенно снижать дозу до минимальной эффективной, оптимальная поддерживающая доза определяется индивидуально [6, 12].

Комментарий. Нежелательные побочные эффекты применения ИГКС продолжают оставаться предметом тщательных наблюдений и исследований. Доказано, что риск развития субкапсулярной катаракты или снижения минеральной плотности костей в детстве крайне низкий. Влияние на конечный рост, особенно среди более чувствительных подгрупп пациентов, принимающих высокие дозы ИГКС, исследуется. Скорость роста может быть незначительно снижена в первые 1–2 года терапии ИГКС [21], данные изменения не прогрессируют и не кумулируются. При одновременной терапии астмы, аллергического ринита и атопического дерматита следует принимать во внимание общую стероидную нагрузку.

- Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) рекомендованы как препараты второго выбора (после ИГКС) в низких дозах, иногда — как альтернативная терапия первой линии на Ступени 1 [6] (*уровень доказательности А*).

Комментарий. АЛТР (например, монтелукаст) эффективны для облегчения симптомов и улучшения легочной функции, а также в качестве профилактики обострений астмы у детей с двухлетнего возраста, включая обострения, спровоцированные вирусной инфекцией у детей 2–5 лет. АЛТР обеспечивают эффективную защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.

Особенно эффективны антагонисты лейкотриеновых рецепторов у пациентов, страдающих сопутствующим аллергическим ринитом.

Таблица 5. Соответствие доз ингаляционных глюкокортикостероидов для детей в возрасте младше 5 лет (по GINA, 2017)

Table 5. Relevance of doses of inhaled glucocorticosteroids for children younger than 5 years (according to GINA, 2017)

Лекарственный препарат	Низкая суточная доза, мкг*
Беклометазона дипропионат[ж, вк]	100
Будесонид дозированный аэрозольный ингалятор[ж, вк] + спейсер	200
Будесонид[ж, вк] (для ингаляций через небулайзер)	500
Циклесонид	160
Флутиказона пропионат	100

Примечание. * — ингаляционные стероиды и их начальные (минимальные) дозы. Дозы сопоставимы по клинической эффективности. Низкая суточная доза определяется как доза, которая не ассоциируется с клинически значимыми побочными эффектами по данным исследований по изучению безопасности перечисленных препаратов. Средние дозы в 2 раза превышают начальные, максимальные — в 4.

Note. * — inhaled steroids and their initial (minimal) doses. Doses are comparable in clinical effectiveness. A low daily dose is defined as a dose that is not associated with clinically relevant side effects according to studies on safety of the listed drugs. The average dose is 2 times higher than the initial dose; the maximum dose is 4 times higher than the initial dose.

Таблица 6. Сравнительные эквипотентные суточные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов для базисной терапии астмы у детей старше 6 лет (по GINA, 2017)

Table 6. Comparative equipotent daily doses of inhaled glucocorticosteroids for background asthma therapy in children older than 6 years (according to GINA, 2017)

Препарат	Дозы, мкг		
	Низкие	Средние	Высокие
Дети 6–11 лет			
Беклометазона дипропионат[ж, вк] (аэрозольный ингалятор на основе хлорфторуглерода)	100–200	>200–400	>400
Беклометазона дипропионат[ж, вк] (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)	50–100	>100–200	>200
Будесонид[ж, вк] (порошковый ингалятор)	100–200	>200–400	>400
Будесонид[ж, вк] (небулайзер)	250–500	>500–1000	>1000
Циклесонид (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)	80	>80–160	>160
Флутиказона пропионат (порошковый ингалятор; [ж, вк] — для комбинаций с длительно действующими агонистами β_2-адренорецепторов, ДДБА)	100–200	>200–400	>400
Флутиказона пропионат (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана, [ж, вк] — для комбинаций с ДДБА)	100–200	>200–500	>500
Взрослые и подростки (12 лет и старше)			
Беклометазона дипропионат[ж, вк]	100–200	>200–400	>400
Будесонид[ж, вк] (порошковый ингалятор)	200–400	>400–800	>800
Циклесонид (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)	80–160	>160–320	>320
Флутиказона пропионат (порошковый ингалятор; [ж, вк] — для комбинаций с ДДБА)	100–250	>250–500	>500
Флутиказона пропионат (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана; [ж, вк] — для комбинаций с ДДБА)	100–250	>250–500	>500
Мометазона фуроат [ж, вк]	100–200	≥200–400	≥400

- Антагонисты лейкотриеновых рецепторов рекомендованы в качестве дополнительного средства на последующих этапах терапии; на Ступени 2 АЛТР могут быть использованы для снижения объема базисной терапии ИГКС и перехода на Ступень 1 [6] (*уровень доказательности В*).
- Длительно действующие агонисты β_2-адренорецепторов (ДДБА) рекомендуется назначать только в комбинации с ИГКС. Препараты данной группы представляют *салметерол*[ж, вк] и *формотерол*[ж, вк], оказывающие длительное бронхорасширяющее действие [6, 7, 12] (*уровень доказательности А*).

Комментарий. У детей старшего возраста и у взрослых комбинации ИГКС+ДДБА продемонстрировали лучшую эффективность, чем монотерапия ИГКС в более высоких дозах. В настоящее время доказательная база эффективности комбинаций ИГКС+ДДБА у маленьких детей недостаточна, с чем связано ограничение в рекомендациях детям младше 4–5 лет.

Терапия комбинированным препаратом — использование одного ингалятора — более эффективна по сравнению с использованием двух отдельных устройств и рекомендуется для повышения комплаенса и приверженности терапии. Вместе с тем данный подход снижает вероятность чрезмерного применения ДДБА и недостаточного использования ИГКС, предупреждая возможность развития серьезных нежелательных эффектов.

На сегодняшний день для базисной терапии астмы на территории Российской Федерации доступны следующие комбинированные препараты: салметерол+флутиказон ([ж, вк], разрешен с 4 лет), формотерол+будесонид ([ж, вк], разрешен с 6 лет), формотерол+мометазон ([ж, вк], разрешен с 12 лет), формотерол+беклометазон ([ж, вк], разрешен с 12 лет), вилантерол+флутиказон (разрешен с 12 лет).

- Кромоны не рекомендуются в базисной терапии астмы у детей в связи с отсутствием доказательств их эффективности, несмотря на хороший профиль безопасности [6] (*уровень доказательности А*).

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

- Применение теофиллина в качестве препарата базисной терапии второй линии рекомендовано лишь в случаях, когда другие варианты терапии недоступны. Комбинация теофиллин+ИГКС менее эффективна, чем ДДБА+ИГКС [6] (*уровень доказательности В*).

Комментарий. Теофиллин[ж, вк] — производное ксантина пролонгированного действия — обладает бронхорасширяющими свойствами и легким противовоспалительным действием. Однако, использование теофиллина 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 чем требуется мониторинг его концентрации в крови. При назначении теофиллина необходимо помнить, что тяжелым проявлениям токсичности не всегда предшествуют легкие; из-за особенностей фармакокинетики клиренс теофиллина может снижаться при повышении температуры тела, а также при приеме ряда препаратов (метаболизм которых осуществляется с участием печеночных ферментов), что может привести к нежелательным явлениям даже при применении ранее безопасных доз.

- Омализумаб[Ж] (антитела к IgE) рекомендован детям с аллергической персистирующей астмой, плохо контролируемой другими препаратами [6] (*уровень доказательности А*).

Комментарий. Препарат значительно облегчает симптомы и снижает количество обострений, улучшает качество жизни и, в меньшей степени, легочную функцию. Расчет дозы препарата осуществляется на основании исходного уровня IgE и веса пациента.

Стратегии фармакотерапии при астме (вне обострения)

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.

Препараты для быстрого облегчения симптомов (обычно КДБА) должны быть доступны всем пациентам, страдающим астмой, вне зависимости от возраста, тяжести или контроля. Однако, их частое применение указывает на отсутствие контроля и необходимость перехода на следующую ступень базисной терапии.

Выделяют 5 ступеней базисной терапии (рис. 1, 2): общим для всех является применение препаратов для облегчения симптомов по потребности. Номер каждой ступени соответствует количеству препаратов или уровню рекомендуемой дозы ИГКС.

Фармакологическую терапию следует подбирать путем ступенчатого подхода в соответствии с уровнем контроля; при этом необходимо дифференцировать текущее состояние и риск развития обострения.

В том случае, если при подтвержденном диагнозе астмы контроль не достигнут через 1–3 мес, несмотря на правильную технику ингаляции, соблюдение элиминационных мероприятий, купирование симптоматики сопутствующих заболеваний, например аллергического ринита, то следует рассмотреть возможность перехода на следующую ступень лечения [6, 12].

В случае когда контроль достигнут и сохраняется в течение как минимум 3 мес, можно рассмотреть возможность перехода на предыдущий этап лечения (*уровень доказательности В*).

Терапия 1-й ступени

- Симптоматическая терапия (КДБА) по потребности рекомендуется для пациентов с редкими симптомами (менее 2 раз/нед), возникающими только в дневное время и длящимися непродолжительное время (до нескольких часов) (*уровень доказательности D*).
- Категорически не рекомендуется использование ДДБА в качестве симптоматической терапии без базисного лечения ИГКС вследствие высокого риска летального исхода астмы (*уровень доказательности А*).
- Не рекомендованы к использованию у детей пероральные β_2-агонисты и аминофиллин в связи с высоким риском развития тяжелых нежелательных явлений данных препаратов, что превышает возможную пользу от их применения (*уровень доказательности А*).
- Учитывая тот факт, что до настоящего времени нет достаточных данных о том, что монотерапия КДБА абсолютно безопасна даже для пациентов с редкими симптомами, уже на 1-й ступени терапии может быть рекомендовано назначение низких доз ИГКС пациентам с факторами риска неблагоприятного исхода БА (*уровень доказательности В*).

Терапия 2-й ступени

- Рекомендовано назначение низких доз препаратов базисной терапии и симптоматическая терапия (КДБА) по потребности (*уровень доказательности А*).
- Рекомендовано в качестве базисной терапии использовать ИГКС (*уровень доказательности А*).
- Рекомендовано назначение в качестве альтернативного варианта АЛТР, особенно для пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом, хотя эти препараты являются менее эффективными по сравнению с ИГКС (*уровень доказательности А*).
- Для пациентов с астмой, получающих ИГКС, рекомендовано дополнительное назначение АЛТР для дальнейшего перехода на Ступень 1 и снижения дозы ИГКС (*уровень доказательности В*).

Рис. 1. Ступенчатая терапия астмы у детей в возрасте 5 лет и младше (по GINA, 2017)

Fig. 1. Sequential asthma therapy in children aged 5 years and under (according to GINA, 2017)

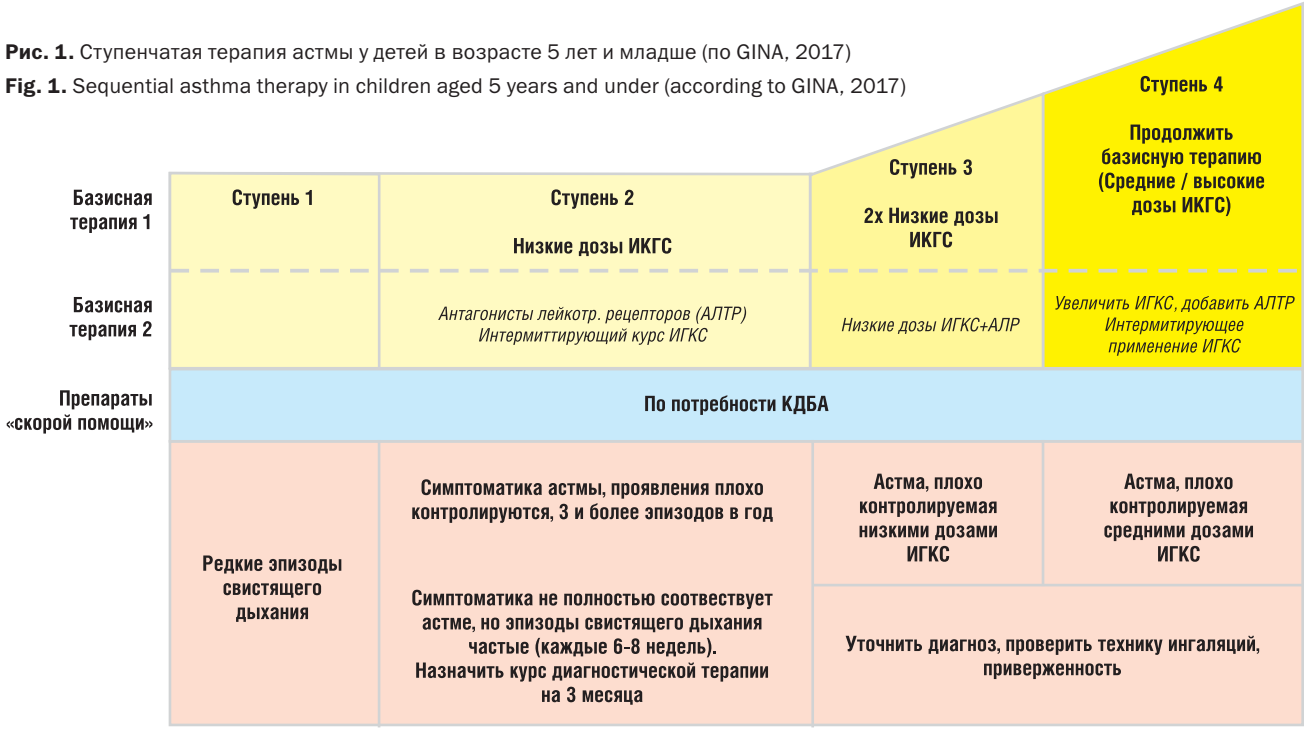
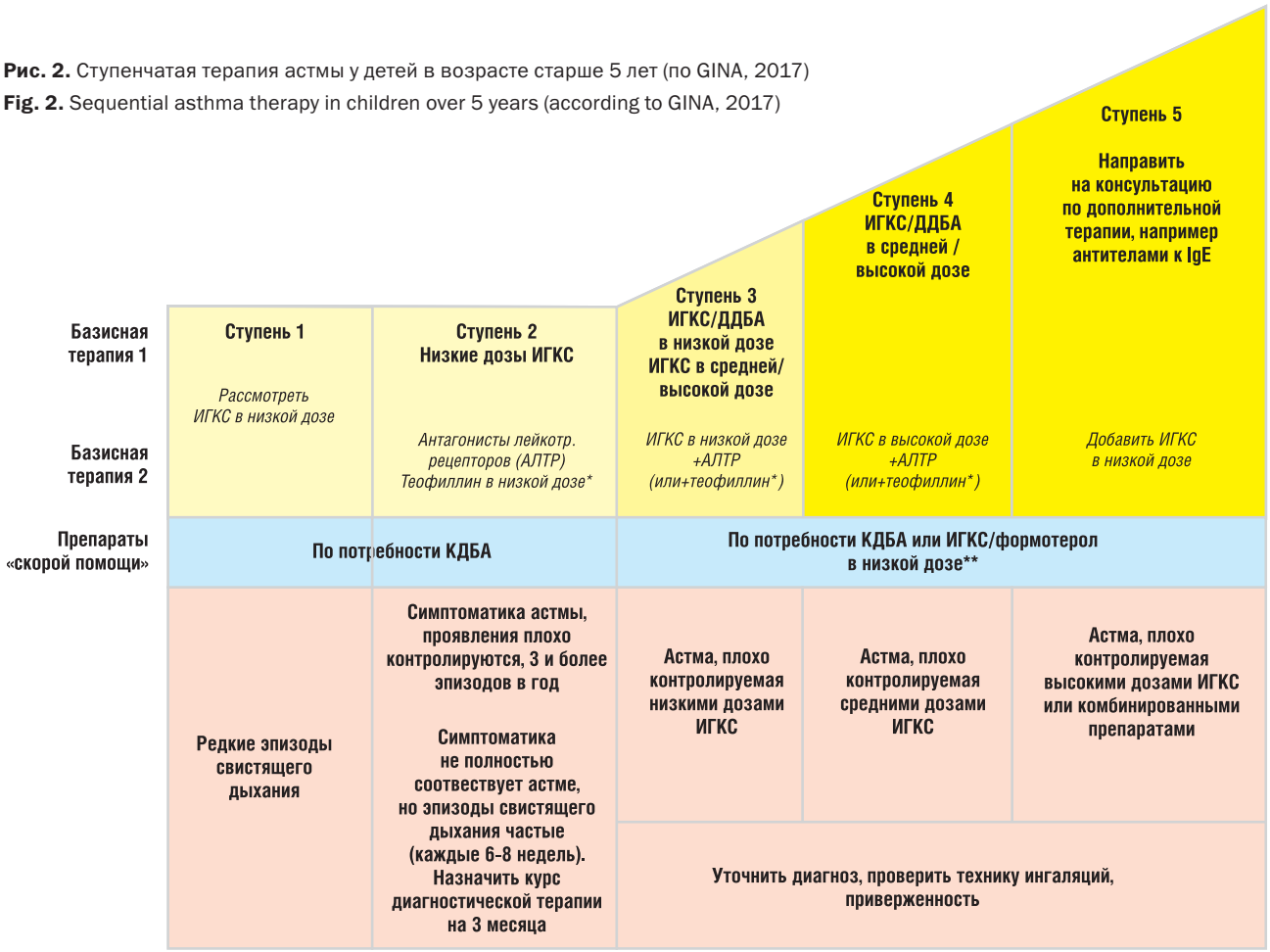


Рис. 2. Ступенчатая терапия астмы у детей в возрасте старше 5 лет (по GINA, 2017)
Fig. 2. Sequential asthma therapy in children over 5 years (according to GINA, 2017)



* Для детей 6–11 лет теофиллин не рекомендуется и предпочтительным выбором контролирующей терапии на ступени 3 являются средние дозы ИГКС.
** Низкие дозы ИГКС/формотерола в качестве препарата, купирующего симптомы, для пациентов, которым предписаны низкие дозы будесонида/формотерола или низкие дозы беклометазона/формотерола в качестве единого лечения поддерживающего/ контролирующего и облегчающего/купирующего симптомы

- Для пациентов с астмой, симптомы которой проявляются преимущественно в определенный сезон (пыльцевая сенсибилизация), рекомендовано назначение базисной терапии ИГКС с момента появления симптомов и в течение всего периода цветения причинно-значимых растений, а также дополнительно еще 4 нед (*уровень доказательности D*).
- Дошкольникам с вирусиндуцированными обострениями БА может быть рекомендовано периодическое или эпизодическое использование ИГКС (*уровень доказательности D*).
- Не рекомендовано рутинное использование кромонов вследствие их низкой эффективности и сложного режима применения (*уровень доказательности A*).

Терапия 3-й ступени

- Рекомендовано назначение одного или двух базисных препаратов в комбинации с ДДБА и КДБА по потребности (*уровень доказательности A*).

Комментарий. Предпочтительным вариантом для подростков является применение низких доз ИГКС в сочетании с ДДБА, для детей 6–11 лет — средние дозы ИГКС (удвоение низкой дозы ИГКС) и КДБА по потребности.

- Рекомендовано, как альтернатива, добавление АЛТР к низким дозам ИГКС в качестве базисной терапии и КДБА по потребности (*уровень доказательности A*).

Терапия 4-й ступени

- Для подростков старше 11 лет рекомендовано применение низких доз ИГКС в сочетании с формотеролом в качестве как базисной, так и симптоматической терапии (*уровень доказательности A*).
- Рекомендовано назначение двух или более базисных препаратов и симптоматической терапии по потребности. Для подростков старше 11 лет рекомендовано использовать комбинацию средних/высоких доз ИГКС с ДДБА и КДБА по потребности (*уровень доказательности B*).
- Детям 6–11 лет, в отличие от взрослых, не рекомендовано использование теофиллина в базисной терапии (*уровень доказательности D*).
- Терапевтический выбор для детей 5 лет и младше на 4-й ступени ограничен возраст-разрешенным диапазоном препаратов, используемых при астме: рекомендовано увеличение дозы ИГКС до средней либо, как альтернативный вариант, добавить антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Можно периодически повышать дозу базисного ИГКС в интермиттирующем режиме во время обострений (*уровень доказательности D*).

Терапия 5-й ступени

- На данной ступени детям в возрасте 6 лет и старше с персистирующими симптомами астмы и обострениями, несмотря на адекватную базисную терапию при условии правильной техники ингаляции и хорошего комплаенса, рекомендовано назначение препарата моноклональных антител к IgE — омализумаба[Ж] (*уровень доказательности A*).

- Детям не рекомендовано назначение оральных глюкокортикостероидных препаратов в качестве базисной терапии (*уровень доказательности D*).

Средства доставки

Для достижения успеха в контроле над астмой необходимо не только выбрать препарат базисной терапии, но и правильно подобрать средство доставки лекарства (табл. 7). Обучение пациента и родителей технике ингаляции имеет ключевое значение. Подбор проводится индивидуально, с учетом предпочтений, способности пациента использовать устройство и его стоимости.

Средства доставки подразделяются на 3 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, активируемого вдохом, рекомендуется прополоскать полость рта для исключения риска развития местного кандидоза.

В случаях использования лицевой маски, кроме полоскания зева требуется умыть лицо ребенка и промыть глаза. При отсутствии принудительной вентиляции помещение обязательно проветривают [6, 7, 9, 12, 22].

Иммунотерапия

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) направлена на развитие устойчивой клинической толерантности у пациентов с симптомами, спровоцированными аллергенами. Облегчая проявления астмы, АСИТ ведет к снижению гиперреактивности дыхательных путей и потребности в препаратах базисной терапии. Этот наиболее патогенетический тип лечения при аллергической астме имеет преимущества перед фармакотерапией: клинические эффекты АСИТ сохраняются после прекращения терапии. Еще один важный аспект — профилактическое действие в отношении перехода аллергического ринита в астму и развития повышенной чувствительности к дополнительным аллергенам.

АСИТ проводит врач аллерголог-иммунолог. Подбор препарата и пути введения осуществляются специалистом индивидуально.

АСИТ, рекомендованная при контролируемой бронхиальной астме легкого и среднетяжелого течения, проводится вне обострения болезни (в случаях подтверждения четкой связи развития симптомов и воздействия причинно-значимого аллергена) [7, 12].

Комментарий. На сегодняшний день АСИТ (подкожным путем введения) рекомендуется проводить стандартизованными аллергенами детям с возраста 5 лет. Сублингвальная иммунотерапия более предпочтительна, безболезненна и удобна с позиции пути введения, что дает возможность применение этого метода в домашних условиях, и имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с подкожной иммунотерапией.

Лечение обострений бронхиальной астмы

Бремя обострений БА огромно как с финансовой точки зрения (в связи с обращаемостью таких пациентов за экстренной медицинской помощью, высокой частотой их госпитализаций по неотложным показаниям и т.д.), так и с клинической (до сих пор фиксируются летальные исходы у пациентов с астмой).

Объективных критериев для определения обострения и/или его дифференциации от отсутствия контроля не существует. Тем не менее, учитывая современный подход, определение обострения астмы можно сформулировать следующим образом — это острый или подострый эпизод прогрессирующего ухудшения состояния, обусловленного обструкцией дыхательных путей.

Лечение обострений в зависимости от тяжести состояния и доступности медицинских услуг может проводиться в различных условиях — дома, амбулаторно, бригадой скорой помощи, в отделении стационара или интенсивной терапии.

Таблица 7. Средства доставки лекарственных средств [6, 12, 22]

Table 7. Drug delivery means [6, 12, 22]

Возраст, лет	Предпочтительное устройство	Альтернативное устройство
0–3	*Дозированный аэрозольный ингалятор.* Используется со спейсером с антистатическим покрытием с лицевой маской (рекомендовано применение мундштука, как только ребенок сможет им пользоваться)	*Небулайзер с лицевой маской*
4–5	*Дозированый аэрозольный ингалятор* со спейсером с антистатическим покрытием с мундштуком	*Дозированный аэрозольный ингалятор* со спейсером с антистатическим покрытием с лицевой маской или *небулайзер с мундштуком или лицевой маской*
6 и старше	*Дозированый аэрозольный ингалятор* со спейсером с антистатическим покрытием с мундштуком* *Дозированый аэрозольный ингалятор*, активируемый вдохом (если пациент обладает навыком правильного использования) *Дозированный порошковый ингалятор*** (если пациент обладает навыком правильного использования) Следует выбрать наиболее подходящее для пациента устройство с учетом необходимых характеристик лекарственного препарата, доступности ингалятора, навыков и предпочтений пациента	
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		

Примечание. * — с дозированными аэрозольными ингаляторами следует применять спейсер для улучшения доставки лекарственного препарата и (при использовании ИГКС) уменьшения вероятности развития побочных эффектов. ** — в дозированных порошковых ингаляторах, зарегистрированных к применению у детей на территории РФ, используются несколько различных систем образования турбопотока — изихейлер, турбухалер, мультидиск, новолайзер, твистхейлер.

Note. * — with metered aerosol inhalers, a spacer should be used to improve the delivery of the drug and (when using iGCS) to reduce the likelihood of side effects. ** — in metered powder inhalers registered for use in children on the territory of the Russian Federation, several different systems for the formation of a turbo flow are used: easyhaler, turbuhaler, multidisk, novolizer, twisthaler.

Мероприятия следует начинать еще в домашних условиях (должны быть частью письменного индивидуального плана действий при астме), а в отделении скорой помощи — сразу после оценки степени тяжести, уточнив объем ранее проводимого лечения.

Кроме оценки тяжести симптомов, обязательно рекомендуется:

- уточнить время начала и возможный триггерный фактор обострения;
- обратить внимание на наличие признаков анафилаксии в настоящий момент либо в анамнезе;
- оценить наличие факторов риска летального исхода, связанного с БА;
- выяснить все препараты, которые получает пациент (средства скорой помощи при БА, базисная терапия, любые изменения в лечении БА незадолго до настоящего обострения, приверженность к терапии, а также узнать, принимает ли больной какие-либо лекарственные средства по поводу сопутствующей патологии).

Рекомендуется произвести объективные исследования:

- пульсоксиметрию: сатурация <90% является показанием для назначения интенсивной терапии; <92% у детей до пятитилетнего возраста — до начала терапии кислородом или бронхолитиком сопряжена с высоким риском осложнений и госпитализации;
- ПСВ у детей старше 5 лет;
- после каждой ингаляции с использованием небулайзера проводятся пульсоксиметрия и пикфлоуметрия, а показатели записываются в индивидуальный дневник.

Показания к госпитализации:

- неэффективность лечения в течение 1–3 ч на догоспитальном этапе; тяжелое обострение БА, астматический статус;
- тяжелое течение астмы, в том числе обострение на фоне базисной терапии глюкокортикостероидами для приема внутрь;
- невозможность продолжения плановой терапии дома; неконтролируемое течение БА;
- более 2 обращений за медицинской помощью в последние сутки или более 3 в течение 48 ч; плохие социально-бытовые условия;
- наличие сопутствующих тяжелых соматических и неврологических заболеваний (сахарный диабет, эпилепсия и др.);
- подростковая беременность;
- тяжелые обострения в анамнезе;
- более 8 ингаляций КДБА за последние 24 ч.

Пациента транспортируют в положении сидя в условиях кислородотерапии. Оценку ответа на проводимую терапию осуществляют каждые 1–2 ч.

Перевод в отделение реанимации осуществляют, если есть любой из следующих признаков:

- отсутствие ответа на сальбутамол в течение 1–2 ч;
- любые признаки тяжелого обострения;
- учащение частоты дыхательных движений;
- снижение сатурации O_2.

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Комплексный подход к ведению детей с астмой включает воздействие немедикаментозных факторов с целью поддержания контроля над болезнью.

Детям с БА рекомендовано санаторно-курортное лечение в медицинских организациях бронхолегочного профиля.

Пациентам с БА (в отсутствие обострений) рекомендуется регулярная физическая активность под контролем врача лечебной физкультуры (кроме занятий на открытом воздухе в период цветения причинно-значимых растений).

По показаниям, совместно с врачом-физиотерапевтом, пациентам, достигшим контроль над астмой на фоне базисной терапии, могут быть рекомендованы физические факторы воздействия.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

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

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

Профилактика обострений БА включает весь комплекс мероприятий, основанный на принципе постоянного контроля (медикаментозное лечение, воздействие на факторы риска, обучение и мониторинг, исключение триггерных факторов, специфическую иммунотерапию, немедикаментозные методы), а также своевременную вакцинацию. Профилактическую иммунизацию детям с БА проводят всеми вакцинами по общим принципам, рекомендованным для детей с аллергическими заболеваниями. Особенно рекомендована вакцинация против пневмотропных инфекций (грипп, пневмококк, гемофильная инфекция).

- 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 [18, 19] (*уровень доказательности В*).

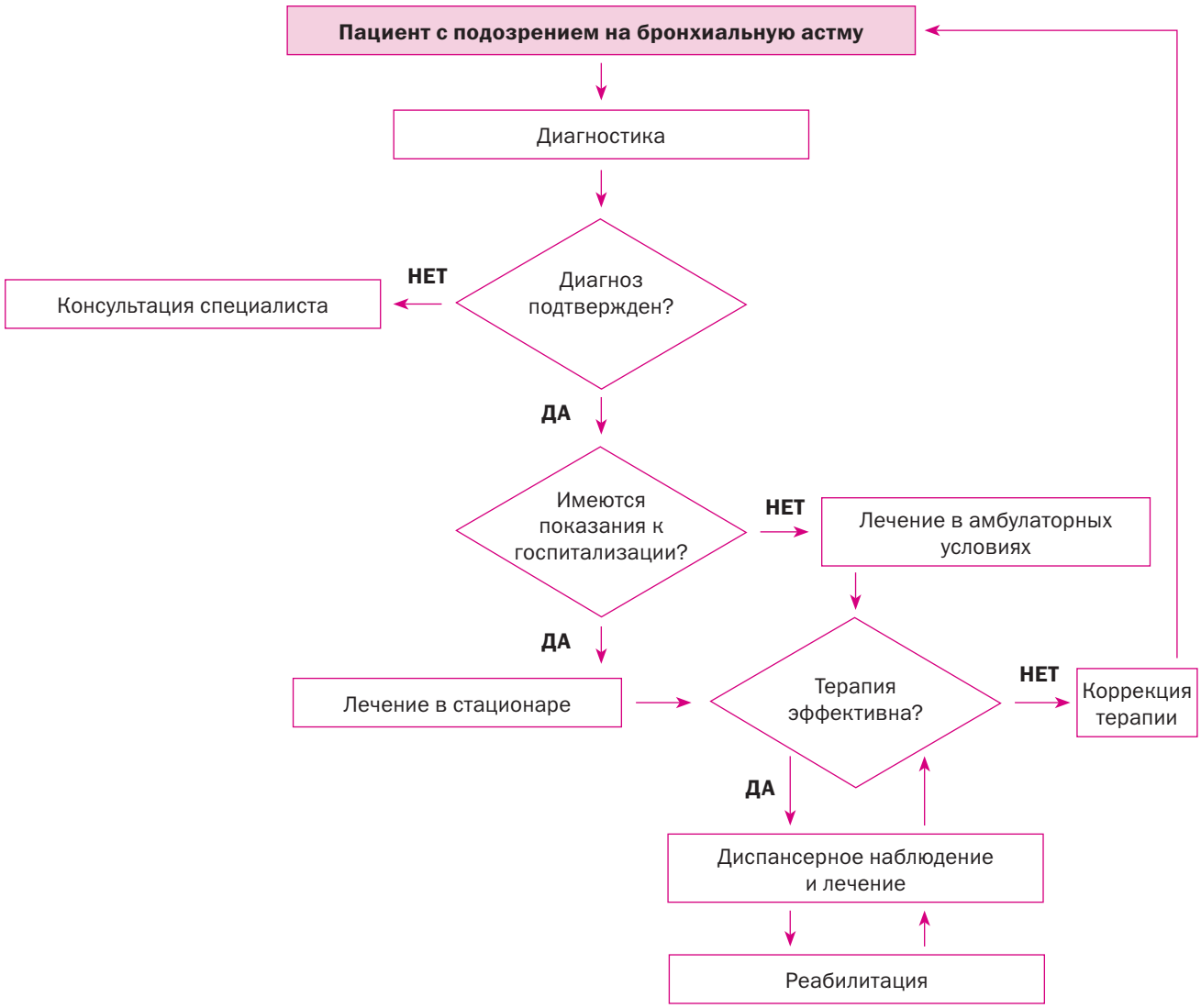
Принцип ведения детей (рис. 3)

При выборе лечения необходимо учитывать особенности и предпочтения пациента и/или его законных представителей.

Исходя из объема терапии, который является необходимым для достижения и поддержания контроля над заболеванием, оценивается степень тяжести астмы. В дальнейшем проводится регулярная переоценка этого параметра, так как данный критерий может модифицироваться.

Лечение астмы должно представлять собой циклический непрерывный процесс, включающий оценку состояния пациента, коррекцию терапии (медикаментозной и немедикаментозной) и обязательный контроль ответа на проводимое лечение. На сегодняшний день совре-

Рис. 3. Алгоритм ведения пациента
Fig. 3. Patient management algorithm



менные клинические рекомендации по лечению астмы у детей руководствуются принципом постоянного контроля. Оценивая состояние ребенка с бронхиальной астмой, необходимо:

1) определить степень контроля над болезнью:
   - контроль симптомов за последние 4 нед;
   - выявить факторы риска, определить показатели функции внешнего дыхания;
2) проконтролировать терапию:
   - проверить технику ингаляции и определить степень приверженности терапии;
   - проконтролировать нежелательные явления;
   - оценить индивидуальный письменный план терапии;
   - определить отношение пациента и его родителей к астме; совместно сформулировать цели лечения;
3) исключить сопутствующую патологию, которая может ухудшать течение астмы, быть одной из причин обострений и снижения качества жизни:
   - исключить риносинусит, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, ожирение, обструктивное апноэ сна, депрессию, тревожные расстройства.

Повторная оценка состояния пациента (с обязательным контролем показателей функции внешнего дыхания) рекомендована приблизительно через 1–2 мес от начала стартовой терапии, а далее — каждые 3–12 мес в зависимости от течения болезни. У детей, получающих базисную терапию ИГКС, ежегодно оценивают массо-ростовые показатели. На каждом этапе терапия может быть как усилена, так и уменьшена.

Наблюдение детей с БА осуществляется аллергологом-иммунологом и педиатром. По показаниям проводятся консультации пульмонолога, оториноларинголога, гастроэнтеролога, фтизиатра, невролога.

В амбулаторно-поликлинических условиях кратность консультаций аллерголога-иммунолога, в зависимости от тяжести течения астмы у пациента и уровня контроля над болезнью, может составлять 1 раз в 1–6 мес, педиатром — 1 раз в 3–6 мес.

Обследование детей с подозрением на БА может проводиться как в дневном, так и в круглосуточном стационаре, а также амбулаторно (в зависимости от выраженности симптомов заболевания и региональных возможностей здравоохранения). Сроки госпитализации в целях обследования и назначения (а также коррекции) базисной терапии могут составлять от 5 до 14 дней (в зависимости от состояния пациента).

Детям с обострением БА лечебные мероприятия могут проводиться амбулаторно, бригадой скорой помо-

щи, в отделениях неотложной помощи, в дневном/круглосуточном стационаре.

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

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

В процессе обучения медицинский 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.

- Рекомендовано обучение пациента самостоятельному контролю заболевания [6, 12] (*уровень доказательности А*).

Комментарий. Обучение пациента самостоятельному контролю заболевания — неотъемлемая часть процесса, однако необходима стратификация образовательных программ в зависимости от возраста с возрастающим участием старших детей в достижении контроля над астмой.

- Рекомендовано составление персонализированного письменного плана, включающего как ежедневный режим применения препаратов базисной терапии, так и специфические инструкции по раннему выявлению и соответствующему лечению обострений. Навыки интерпретации симптомов имеют первостепенное значение, также как использование значений мониторинга ПСВ в качестве косвенного показателя текущего состояния [6, 12] (*уровень доказательности А*).
- Первичное обучение рекомендовано 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 [6, 12] (*уровень доказательности В*).

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

При достижении полного контроля заболевания — прогноз благоприятный с сохранением хорошего уровня физической активности, минимизацией риска обострений и возникновения побочных эффектов от лечения.

При недостаточном контроле над БА возможно формирование стойкой бронхиальной обструкции.

При наличии факторов риска возможен летальный исход.

Необходимо помнить, что несвоевременное введение системных и ингаляционных глюкокортикостероидов при среднетяжелой и тяжелой степени приступа БА повышает риск неблагоприятного исхода [6–9, 12, 20].

Факторы высокого риска неблагоприятного исхода:

- тяжелое течение БА с частыми рецидивами;
- стероидзависимая астма или недавнее прекращение терапии пероральными ГКС;
- повторные астматические статусы или интубация и искусственная вентиляция легких по поводу жизнеугрожающего обострения астмы в течение последнего года;
- пациент не получает базисную терапию ИГКС в настоящее время;
- избыточное употребление КДБА (наиболее опасно — в количестве >1 упаковки ДАИ сальбутамола или эквивалента в месяц);
- более 2 обращений за медицинской помощью в последние сутки;
- наличие психического заболевания или психологических проблем;
- сочетание БА с эпилепсией, сахарным диабетом;
- низкий социально-экономический уровень семьи; несоблюдение врачебных назначений [6–9, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронхиальная астма остается одним из самых распространенных хронических заболеваний у детей. И несмотря на достигнутые успехи в понимании механизмов патогенеза астмы, к сожалению, успешных программ профилактики в арсенале врачей специалистов по-прежнему нет. Несмотря на наличие четких диагностических подходов и клинических рекомендаций, диагноз БА зачастую устанавливается лишь спустя годы с момента возникновения первых симптомов болезни. Стабильно высоким остается число пациентов, необоснованно полагающих, что они достаточно хорошо контролируют свое состояние, при этом приверженность больных назначенным рекомендациям сохраняется на низком уровне в силу самых разнообразных причин.

Своевременно назначенная терапия для пациентов детского возраста может не только повысить качество их жизни, помочь социально адаптироваться, но и полностью модифицировать курс течения болезни. Знание принципов комплексного подхода к ведению детей с бронхиальной астмой, проведение мероприятий, направленных на повышение взаимодействия между специалистом и пациентом/членами его семьи, могут не только улучшить контроль над болезнью, но и спасти жизнь ребенку с астмой.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ORCID

Е.А. Вишнёва
http://orcid.org/0000-0001-7398-0562
Л.С. Намазова-Баранова
http://orcid.org/0000-0002-2209-7531
Л.Р. Селимзянова
http://orcid.org/0000-0002-3678-7939
А.А. Алексеева
http://orcid.org/0000-0002-6119-1934
К. Е. Эфендиева
http://orcid.org/0000-0003-0317-2425
Е. А. Добрынина
http://orcid.org/0000-0002-3696-3293
Ю. Г. Левина
http://orcid.org/0000-0002-1589-5623

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. globalasthmareport.org [Internet]. The Global Asthma Report 2014. Global burden of disease due to asthma [cited 17 Oct 2017]. Available from: http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php.
2. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62(9):758–766. doi: 10.1136/thx.2006.070169.
3. Намазова-Баранова Л.С., Огородова Л.М., Томилова А.Ю., и др. Распространенность астмаподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков // *Педиатрическая фармакология.* — 2009. — Т.6. — №3 — С. 59–55. [Namazova-Baranova LS, Ogorodova LM, Tomilova AYu, et al. Prevalence of asthma-like symptoms and diagnosed asthma in the population of adolescents. *Pediatric pharmacology*. 2009;6(3):59–55. (In Russ).]
4. rosminzdrav.ru [интернет]. Министерство здравоохранения Российской Федерации Статистическая информация [доступ от 21.09.2017]. Доступ по ссылке http://www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya.
5. cdc.gov [Internet]. Asthma. Data, Statistics, and Surveillance. Most recent asthma data [cited 17 Oct 2017]. Available from: http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm.
6. ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017 [cited 17 Oct 2017]. Available from: http://ginasthma.org/.
7. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67(8):976–997. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x.
8. *Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров* / Под общей ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. 3-е изд., испр. и доп. — М.; 2011. — 256 с. [*Allergologiya i immunologiya. Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov*. Ed by A.A. Baranov, R.M. Khaitov. 3rd ed. Moscow; 2011. 256 p. (In Russ).]
9. Eber E, Midulla F, editors. P*aediatric respiratory medicine ERS handbook*. 1st ed. European Respiratory Society; 2013. 719 p.
10. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):412–414. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.008.
11. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(9):1016–1027. doi: 10.1164/rccm.201303-0437ST.
12. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., и др. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №4 — С. 60–72. [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, et al. Infant asthma: key principles of control attainment in the modern stage. *Pediatric pharmacology.* 2013;10(4):60–72. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i4.756.
13. Gøtzsche PC, Johansen HK, Gøtzsche PC. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD001187. doi: 10.1002/14651858.CD001187.pub3.
14. Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity a community guide systematic review. *Am J Prev Med*. 2011;41(2):S5–S32. doi: 10.1016/j.amepre.2011.05.012.
15. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J*. 2006;27(3):615–626. doi: 10.1183/09031936.06.00074705.
16. Eggleston PA, Wood RA, Rand C, et al. Removal of cockroach allergen from inner-city homes. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(4):842–846. doi: 10.1016/S0091-6749(99)70296-4.
17. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1068–1080. doi: 10.1056/NEJMoa032097.
18. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(2):127–133. doi: 10.1164/rccm.200510-1589OC.
19. Rayens MK, Burkhart PV, Zhang M, et al. Reduction in asthma-related emergency department visits after implementation of a smoke-free law. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):537–541. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.029.
20. *Оказание стационарной помощи детям. Карманный справочник*. 2-е издание. — М.: Всемирная организация здравоохранения; 2013. — 452 с. [*Hospital care for children. Pocket book*. 2nd ed. Moscow: WHO; 2013. 452 p. (In Russ).]
21. Zhang L, Loke YK, Blanco P, et al. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133428. doi: 10.1371/journal.pone.0133428.
22. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308–1331. doi: 10.1183/09031936.00166410.

Опечатка

В статье «Современные возможности терапии персистирующей бронхиальной астмы у различных возрастных групп пациентов» авторы Добрынина Е.А., Вишнёва Е.А., Алексеева А.А., Селимзянова Л.Р., Левина Ю.Г., Калугина В.Г. (*Педиатрическая фармакология.* 2017; 14 (5): 386–391. doi: 10.15690/pf.v14i5.1787) допущены опечатки.

Предложение на стр 388 «Однако, такой режим дозирования, согласно рекомендациям и инструкции к препаратам, может быть использован только у лиц старше 18 лет, которые получают терапию фиксированными комбинациями будесонид/формотерол или беклометазон/формотерол» следует читать так: «Однако, такой режим дозирования, согласно рекомендациям и инструкции к препаратам, до недавнего времени был рекомендован только для больных старше 18 лет, которые получают терапию фиксированными комбинациями будесонид/формотерол или беклометазон/формотерол».

Предложение на стр 390 «Согласно инструкции, режим одного ингалятора одобрен только для лиц старше 18 лет» следует читать так: «Согласно инструкции, режим единого ингалятора одобрен для подростков с 12 лет и старше и взрослых».