

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ

И.А.НЕНАРТОВИЧ В.Ф.ЖЕРНОСЕК

ФЕНОТИПЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ
МОНОГРАФИЯ

Минск БелМАПО
2017

УДК 616.248: 575.21-035.2

ББК 54.12

Н 51

Рекомендовано к печати в качестве научного издания Советом БелМАПО
протокол № 10 от 26.10. 2017

Авторы:

Ненартович И.А., доцент кафедры поликлинической педиатрии, к.м.н.;

Жерносек В.Ф., д.м.н., профессор.

Рецензенты:

Новикова В.И., зав. кафедрой педиатрии ФПК и ПК ВГМУ, дмн, профессор

Давидовская Е.И., зав. отделом пульмонологии РНПЦ пульмонологии и
фтизиатрии, кмн, доцент

Ненартович И.А.

Н 51

Фенотипы бронхиальной астмы у детей: монография /
И.А. Ненартович, В.Ф. Жерносек – Минск: БелМАПО, 2017.-234с.

ISBN 978-985-584-161-7

В монографии изложены современные подходы к диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы у детей с акцентом на фенотипы заболевания. В основу положены международные согласительные документы и отечественные клинические протоколы. Представлены данные собственного исследования, посвященного бронхиальной астме со структурными изменениями легких как отдельному фенотипу заболевания.

Адресована врачам-педиатрам, врачам-аллергологам, врачам-пульмонологам. Может быть использована студентами медицинских университетов.

УДК 616.248: 575.21-035.2

ББК 54.12

ISBN 978-985-584-161-7

© Ненартович И.Н., Жерносек В.Ф., 2017

© Оформление БелМАПО, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1 ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	9
1.1.Общие моменты этиологии и патогенеза бронхиальной астма.....	9
1.2 Эпигенетика бронхиальной астма	13
ГЛАВА 2 ПОДХОДЫ К ВЫДЕЛЕНИЮ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.....	22
2.1. Маркеры для выделения фенотипов бронхиальной астма	22
2.2. Аспириновая астма.....	28
2.3.Бронхиальная астма физического напряжения.....	30
2.4.Бронхиальная астма с ремоделированием дыхательных путей.....	39
2.5.Бронхиальная астма в сочетании с ожирением.....	40
ГЛАВА 3 БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА СО СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ЛЕГКИХ КАК ОТДЕЛЬНЫЙ ФЕНОТИП ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	45
3.1 Возможные причины развития структурных изменений легких у детей с бронхиальной астмой.....	45
3.2. Методы выявления структурных изменений легких.....	53
3.3 Материалы и методы собственного исследования.....	56
3.3.1.Клиническая характеристика пациентов и дизайн исследования.....	56
3.3.2 Материалы и методы исследования.....	60
3.3.3 Методы статистической обработки данных.....	71
3.4 Клиническая характеристика пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от наличия структурных изменений легких.....	72
3.4.1 Структурные изменения легких у детей с бронхиальной астмой по данным компьютерной томографии.....	72

3.4.2 Особенности дебюта бронхиальной астмы у пациентов со структурными изменениями легких	74
3.4.3 Индекс массы тела у детей с бронхиальной астмой со структурными изменениями легких	77
3.4.4 Анализ реальной практики предшествующей базисной терапии бронхиальной астмы у пациентов с бронхиальной астмой со структурными изменениями легких и без структурных изменений легких	80
3.4.5 Особенности приступов бронхиальной астмы со структурными изменениями легких	86
3.4.6 Течение перинатального периода, структура перенесенных заболеваний, сопутствующая патология, спектр сенсibilизации у детей с бронхиальной астмой со структурными изменениями легких и без структурных изменений легких	90
3.4.7 Функция внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой со структурными изменениями легких и без структурных изменений легких	103
3.4.7.1 Функция внешнего дыхания при включении в исследование.....	103
3.4.7.2 Проба с физической нагрузкой у пациентов с бронхиальной астмой со структурными изменениями легких и без структурных изменений легких.....	105
3.4.7.3 Пробы с бронхолитиками у пациентов со структурными изменениями легких и без структурных изменений легких	110
3.4.7.4 Индивидуализированный подбор лекарственного средства для купирования бронхиальной обструкции у пациентов с астмой со структурными изменениями легких и без структурных изменений легких	113
3.5. Бронхиальная астма со структурными изменениями легких как отдельный фенотип заболевания.....	118

ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С УЧЕТОМ ФЕНОТИПА.....	122
4.1. Общие принципы лечения бронхиальной астмы.....	122
4.2 Лекарственная терапия бронхиальной астмы.....	137
4.3 Аллергенспецифическая терапия бронхиальной астмы.....	148
4.4 Лечение бронхиальной астмы с учетом фенотипа.....	156
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	165
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	204

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АСИТ	–	аллергенспецифическая иммунотерапия
ГУО «БелМАПО»	–	Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»
ДИ	–	доверительный интервал
ЖЕЛ	–	жизненная емкость легких
ИЛ	–	интерлейкин
ИМТ	–	индекс массы тела
КТ	–	компьютерная томография
МОС ₂₅	–	максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25% форсированной жизненной емкости легких
МОС ₅₀	–	максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50% форсированной жизненной емкости легких,
МОС ₇₅	–	максимальная объемная скорость выдоха на уровне 75% форсированной жизненной емкости легких
ОРИ	–	острые респираторные инфекции
ОФВ ₁	–	объем форсированного выдоха за 1 с
ПОС	–	пиковая объемная скорость выдоха
СИЛ	–	структурные изменения легких
СОС ₂₅₇₅	–	средняя объемная скорость выдоха на уровне 25–75% форсированной жизненной емкости легких
УЗ «МОДКБ»	–	учреждение здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница»
ФЖЕЛ	–	форсированная жизненная емкость легких
p	–	уровень статистической значимости
Th-1	–	T-хелперы первого типа
Th-2	–	T-хелперы второго типа
Δ	–	прирост показателя

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание, ассоциированное с вариабельной обструкцией дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью, которое проявляется в виде повторяющихся эпизодов свистящего дыхания, кашля, ощущения нехватки воздуха и чувства стеснения в груди. Появление этих симптомов объясняется высвобождением провоспалительных медиаторов и хемотаксических факторов, которые обуславливают развитие бронхоспазма, отека слизистой оболочки и гиперсекрецию слизи [242]. Это мультифакториальное заболевание, то есть такое, которое развивается под действием факторов внешней среды при наличии генетической предрасположенности человека [79, 224, 225]. Хроническое воспаление, свойственное астме, влечет за собой изменение структуры тканей органов дыхания – так называемое ремоделирование дыхательных путей [26]. Принято классифицировать бронхиальную астму по форме (аллергическая: иммуноглобулин Е-опосредованная и не-иммуноглобулин Е-опосредованная, неаллергическая, смешанная), степени тяжести (до начала базисной терапии диагностируется интермиттирующая, легкая персистирующая, средней тяжести персистирующая, тяжелая персистирующая), уровню контроля (полностью контролируемая, хорошо контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая), периоду (обострение, ремиссия) [39, 242]. В некоторых современных источниках упоминаются также клинко-патогенетические варианты бронхиальной астмы, предложенные Г.Б. Федосеевым в 1982 г.: атопический, инфекционно-зависимый, аутоиммунный, дисгормональный, дизовариальный, выраженный адренергический дисбаланс, холинергический, нервно-психический, аспириновый, физического усилия [13].

В Международном консенсусе по астме у детей рекомендовано выделять вирус-индуцированную, аллерген-индуцированную, индуцированную физической нагрузкой, мультитриггерную и неуточненную астму [242]. В настоящее время пристальное внимание обращено на выделение фенотипов. Озвучена целесообразность поиска надежных биомаркеров с последующим описанием особенностей течения, наиболее значимых триггеров, ответа на терапию у пациентов с этими биомаркерами [242]. Это особенно важно потому, что «золотой стандарт» лечения (длительное использование ингаляционных кортикостероидов) дает положительный эффект не у всех пациентов с астмой [145]. Терапевтические неудачи могут быть связаны с отсутствием индивидуализированного подхода к назначению терапии при различных фенотипах [92]. В Международном консенсусе по астме у детей подчеркивается значимость поиска надежных биомаркеров для выделения фенотипов заболевания [242].

Подтверждают актуальность выделения фенотипов и статистические данные. Так, по данным Национального анализа летальных исходов, связанных с бронхиальной астмой, в Великобритании 46% смертей могли быть предотвращены, если бы была обеспечена более корректная терапия пациентов в предыдущий год [242]. Неутешительные данные получены и в исследовании детской смертности в Южном Уэльсе Австралии (2013г.), продемонстрировавшие рост смерти детей в возрасте до 17 лет от астмы [242].

Следовательно, выделение фенотипов может стать путем оптимального подбора дифференцированной терапии и профилактики бронхиальной астмы.

ГЛАВА 1

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

1.1. Общие моменты этиологии и патогенеза бронхиальной астмы

Бронхиальная астма рассматривается как мультифакториальное заболевание. Выделяют внутренние и внешние факторы риска развития и обострений бронхиальной астмы. К внутренним факторам относят генетическую предрасположенность (наследственную предрасположенность к атопии, к бронхиальной гиперреактивности), ожирение, пол и др. Внешние факторы представляют аллергены (внутрижилищные и внежилищные), инфекции дыхательных путей (чаще вирусные), производственные сенсибилизаторы, курение табака (пассивное и активное), вне- и внутрижилищные поллютанты. Наиболее частыми внешними аллергенами, вызывающими бронхиальную астму, считают пыльцу деревьев, злаковых и сорных трав, споры плесневых грибов, распространенных преимущественно вне жилища (*Alternaria*, *Cladosporium*); к внутренним причисляют следующих: клещи домашней пыли (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), споры плесневых грибов, распространенных преимущественно внутри жилища (*Aspergillus*, *Penicillium*), аллергены теплокровных домашних животных (кошек, собак и др.), аллергены синантропных видов животных (тараканов, мышей, крыс), сухой корм для аквариумных рыб (рачки-циклопы, дафнии), библиотечная пыль.

В основе развития бронхиальной астмы могут лежать различные варианты гиперчувствительности к разным триггерам: аллергическая гиперчувствительность (иммуноглобулин-Е-опосредованная и не-иммуноглобулин Е-опосредованная), неаллергическая гиперчувствительность.

У детей бронхиальная астма чаще всего обусловлена иммуноглобулин Е-опосредованной аллергической гиперчувствительностью, в основе которой лежит продукция аллергенспецифических иммуноглобулинов Е-антител, которая может идти на системном и органном (слизистые оболочки бронхиального дерева) уровнях [224, 225].

Механизм воспаления в дыхательных путях сходен при всех клинических формах бронхиальной астмы (аллергической, неаллергической, аспириин-индуцированной) независимо от возраста пациента. Аллергическое воспаление при бронхиальной астме протекает с активацией тучных клеток, увеличением числа и активацией эозинофилов, увеличением числа Т-лимфоцитов (натуральных киллеров и Т-хелпер 2 типа), которые выделяют медиаторы, вызывающие симптомы бронхиальной астмы. Структурные клетки дыхательных путей также продуцируют медиаторы воспаления и поддерживают воспаление. Воспалительные и структурные клетки совместно продуцируют медиаторы (цитокины, хемокины, цистеиниловые лейкотриены), что усиливает воспалительный ответ, вызывает снижение бронхиальной проходимости и бронхиальную гиперреактивность. Выделено свыше 100 различных медиаторов, опосредующих воспаление при бронхиальной астме (хемокины, цистеиниловые лейкотриены, цитокины, гистамин, оксид азота, простагландин D₂). Гиперреактивность дыхательных путей ассоциирована с повышением способности мускулатуры сокращаться на неспецифические раздражители и инфекции, а для людей с аллергией – под действием аллергенов. Невральные механизмы и воспаление способствуют формированию бронхиальной гиперреактивности.

В развитии бронхиальной астмы велика роль эпигенетики, т.е. как под действием внешних факторов (питание, ожирение, стресс, пассивное курение и др.) изменяется экспрессия генов, воспалительный ответ, восстановление поврежденной ДНК, пролиферация и дифференцировка клеток. Обсуждается значение нормальной микробиоты в формировании аллергических заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы [234].

Острые эпизоды снижения бронхиальной проходимости обусловлены сочетанием отека, инфильтрации клетками воспаления, гиперсекреции слизи, сокращения мускулатуры дыхательных путей, десквамации эпителия.

В дополнение к воспалению в дыхательных путях при бронхиальной астме наблюдаются структурные изменения (ремоделирование): увеличение количества гладкомышечных волокон, усиление васкуляризации в субэпителиальных тканях, утолщение базальных мембран и субэпителиальные депозиты различных структурных белков. Выраженность ремоделирования коррелирует с тяжестью заболевания, может привести к снижению обратимости обструкции бронхов.

В 2016 г. Европейская академия аллергии и клинической иммунологии и Американская академия аллергии, астмы и иммунологии опубликовали согласительный документ по эндотипам бронхиальной астмы, атопического дерматита и аллергического ринита. Эндотипы классифицированы в зависимости типа иммунного ответа, лежащего в основе астмы. «Type 2» (тип 2) иммунного ответа характеризуется продукцией определенного спектра цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и др.). Для него типичны эозинофильное воспаление, наличие сенсibilизации к аллергенам с повышением уровней аллергенспецифических иммуноглобулинов-Е, бронхиальная гиперреактивность и ремоделирование бронхов. Для «non-type 2» (не-тип 2) иммунного ответа характерен иной спектр цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-23, ИНФ- γ , ИНФ- α и др.). При этом типе наблюдается нейтрофильное или пауцигранулоцитарное (paucigranulocytic)* воспаление, бронхиальная гиперреактивность и ремоделирование [300]. Знание эндотипа позволяет модифицировать терапию в плане включения биологических агентов определенной направленности.

* эозинофильный характер воспаления – эозинофилов в мокроте $\geq 3\%$ клеточного состава, нейтрофильный характер воспаления – нейтрофилов в мокроте $\geq 59\%$ клеточного состава, пауцигранулоцитарный характер воспаления – эозинофилов $< 3\%$, нейтрофилов $< 59\%$ клеточного состава [Corradi M., 2004]

Критерии диагностики. Основными клиническими симптомами бронхиальной астмы являются свистящее дыхание, чувство стеснения в груди, эпизоды диспноэ, кашель.

Признаки, характерные для бронхиальной астмы: 1) повторяющиеся эпизоды затрудненного дыхания, свистящих хрипов на выдохе или кашля после физической нагрузки (бега, физических упражнений), после контакта с предполагаемым аллергеном (например, с животным, покрытым шерстью, при игре с мягкими игрушками, при пребывании в сыром помещении, где имеется плесень и т.д.), при вдыхании табачного дыма и других раздражающих веществ, в определенные сезоны года; 2) возникновение или усиление симптомов болезни ночью (критические периоды ночи: 24.00-2.00 ч и 3.00-5.00 ч); 3) хронический (более 3-4 недель) кашель, усиливающийся ночью и в предутренние часы, нарушающий сон ребенка; 4) эффект бронхолитиков для купирования симптомов болезни; 5) наследственная отягощенность по БА и/или другим аллергическим заболеваниям; 6) аллергические реакции на пищу и медикаменты у пациента; 7) проявления атопии в раннем возрасте; 8) сопутствующие или предшествующие астме аллергические заболевания (атопический дерматит, аллергический ринит и др.); 9) наличие стигм атопии: сухая лехенифицированная кожа с участками экзематизации или без них; интенсивный кожный зуд; периоральный дерматит (периоральная экзема, атопический хейлит); трещины и мокнутие в заушных складках (надорванная мочка уха); складчатость и шелушение кожи в области орбиты; удвоение складки нижнего века (складка Денни-Моргана); истончение или утрата латеральной части бровей (симптом Хертога); гиперкератотический фолликулит в области наружной поверхности плеча; стойкий белый дермографизм; 10) обратимая бронхиальная обструкция; 11) бронхиальная гиперреактивность [1,224, 225, 242, 63] .

1.2. Эпигенетика бронхиальной астмы

То, что астма имеет наследственную обусловленность, известно уже на протяжении века – с 1916 года, когда Cooke и Vander представили результаты эпидемиологического исследования. В нем участвовали 621 пробанд с атопией, 76 без нее (контрольная группа) и члены их семей. Был выявлен отягощенный по атопии наследственный анамнез у 48,4% пробандов с атопией и у 14,5% без нее. Спустя 100 лет в 2016 году Uemag и соавт. в исследовании, охватившем 25306 близнецов в возрасте 9-12 лет, выявили наследственную обусловленность бронхиальной астмы в 82% случаев. Было показано, что у монозиготных близнецов астма диагностируется чаще, чем у дизиготных. По данным ряда авторов генетическая составляющая наблюдается в 60-80% случаев развития астмы. Многочисленными исследованиями доказано, что генетические факторы многократно усиливают действие средовых у пациентов с бронхиальной астмой. Недавно были опубликованы результаты исследований геномных связей, которые охватили более 500 000 генетических вариантов для определения ассоциации с астмой [299].

Гены, вовлеченные в патогенез бронхиальной астмы

Первые исследования роли генетики в патогенезе астмы, проведенных среди детей, опирались на биологию или расположение в геноме. Так была доказана причинно-значимая роль ряда генов и локусов: DPP10, PCDH1, HLAG, NPSR1, PHF11, PLAUR, ADAM33, IL10, CD14, IL4, IL13, ADRB2, HLA-DRB1, HLA-DQB1, TNFA, FCER1B, INPP4A, STAT6 и IL4RA. Секвенирование обеспечило существенный прорыв в понимании генетики астмы. Проекты HarMap, 1000 геномов и самый свежий - 100 000 геномов продемонстрировали, что у человека существует более 60 миллионов вариантов полиморфизма одиночных нуклеотидов и их пар [299].

Изучение *генетических факторов*, поиск «виновных» генов для выделения фенотипов астмы осуществляется по 4 направлениям: выработка аллерген-специфических иммуноглобулинов E, развитие бронхиальной гиперреактивности, синтез медиаторов воспаления (цитокинов, хемокинов,

факторов роста) и соотношение между типами иммунного ответа с участием Th-1 и Th-2-лимфоцитов. Изучение семей и анализ взаимосвязи в случай-контролируемых исследованиях выявили, что фенотипы могут определяться рядом локусов хромосом. Идентифицировано около 100 генов, ассоциированных с бронхиальной астмой. Однако данные различных исследований порой противоречат друг другу, что можно объяснить этническими особенностями и ложноположительными взаимосвязями [58, 75].

Высказано предположение, что клиническая картина и тяжесть течения бронхиальной астмы у детей определяются *полиморфизмом генов системы детоксикации ксенобиотиков*. Устойчивость организма к неблагоприятным факторам внешней среды зависит от активности работы ферментов системы детоксикации ксенобиотиков (цитохром P450). Полиморфизм генов ферментов системы детоксикации и дисбаланс в этой системе называют возможной причиной формирования различных клинических фенотипов бронхиальной астмы [22], которую считают экологически обусловленным заболеванием [91]. Эти данные интересно сопоставить с отчетами исследований ксенобиотического профиля водных объектов. Сообщается, что в поверхностных водах и питьевой воде обнаружены ксенобиотики с фармакологической активностью: сами лекарственные вещества и их метаболиты, которые попадают в воду как загрязнители или как вторичные продукты физико-химической деградации, и ксенобиотики, которые не являются лекарствами, но обладают фармакологической активностью. В подавляющем большинстве случаев это данные о выявлении в водах антибиотиков (ципрофлоксацин, эритромицин, пенициллин G, цефалексин), гормонов (17 β -эстрадиол, эстрон, эстриол, 17 α -этинилэстрадиол), нестероидных противовоспалительных средств (салициловая кислота, кетопрофен, диклофенак, индометацин, ибупрофен, парацетамол), противоэпилептических средств (карбамазепин), антидепрессантов (сертралин, циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, венлафаксин) [8].

Ассоциированные с развитием бронхиальной астмы гены предложено группировать по выполняемой ими функции: ответственные за ответ лимфоцитов второго типа (Th-2 ответ): GATA 3, STAT 6, ИЛ 4, ИЛ-13, ИЛ – 4 RA, TBX21, IL-12B); связанные с воспалением (ИЛ -18, фактора некроза опухоли α (TNF α)); связанные с чувствительностью к факторам внешней среды, первичным иммунным ответом; связанные с ремоделированием дыхательных путей; связанные с бронхоконстрикцией; связанные с дисфункцией эпителиального барьера [217].

Первое исследование распространенных геномных ассоциаций было завершено группой ученых во главе с Moffatt в 2007 г. В их исследование были включены 994 пациента с астмой, дебютировавшей в детском возрасте, и 1243 человека без астмы (группа контроля). Итогом этой работы стало доказательство сильной ассоциации 17q21 и развития астмы [218]. Выявлена ассоциация 17q21 с дебютом бронхиальной астмы в детском возрасте в различных этнических популяциях [219], с тяжелым ее течением [118, 220] и тяжелыми обострениями [117]. Следует подчеркнуть, что выделенные причиннозначимые в патогенезе астме гены согласуются с гипотезой о том, что рассматриваемое заболевание развивается как результат изначальной дисфункции эпителиального барьера и нарушений первичного или адаптивного иммунного ответа.

Описана связь бронхиальной астмы с хромосомами 1q (устойчивое сцепление), слабое сцепление с локусом 2q (рядом с кластером ИЛ -1), 4q, 5q, 6p (рядом с главным комплексом гистосовместимости — МНС), 7, 9, 11q (содержащим Fc ϵ RI- β), 12q (сильное сцепление), 13q, 16, 17q (сильное сцепление), 19q, 21q. В локусе хромосомы 1q31 идентифицирован ген DENND1B, который экспрессируется натуральными киллерами и дендритными клетками, кодирует белок, взаимодействующий с рецептором фактора некроза опухоли, и связан с развитием астмы [347]. Расовых различий не обнаружено. Но значение локусов в развитии отдельных проявлений оказалось разным [21].

Известно, что существуют гены, отвечающие только за предрасположенность к астме, и наоборот, есть гены, отвечающие только за тяжесть болезни. Например, в работе F. Miriam и соавторов (2010г.) было обнаружено, что между локусами, регулирующими уровень общего сывороточного IgE (за исключением ИЛ -13 и региона HLA), и локусами, отвечающими за предрасположенность к астме, мало общего. Следовательно, повышение IgE может быть непостоянным проявлением астмы, а не ее «фундаментом», что согласуется с отсутствием связи между сенсibilизацией и астмой во многих популяциях. И наоборот, ген SERPINE1 не является геном предрасположенности к астме, а отвечает за тяжесть, прогрессирование и ответ на длительный прием ингаляционных кортикостероидов. Для пациентов с аллелью 5G характерны более высокий уровень сывороточного IgE, более выраженные нарушения функции внешнего дыхания и более тяжелое течение заболевания. Продемонстрировано, что большая выраженность гена в аллели ассоциирована с лучшим эффектом ингаляционных кортикостероидов [107].

Согласно данным исследования GABRIEL около 49% случаев жизнеугрожающей бронхиальной астмы можно объяснить активностью выделенных локусов [118].

На сегодняшний день описана роль множества генов в развитии бронхиальной астмы (таблица 1).

Однако успешная терапия и качество жизни пациентов с астмой все еще остаются открытыми, бурно обсуждаемыми вопросами. И теперь «новой надеждой», «новым горизонтом» называют не просто генетику, а эпигенетику. Речь идет о влиянии внешней среды (диета, гормоны и другие факторы и условия среды) на экспрессию генов. Эпигенетика входит в топ-10 новых прорывных технологий. Описано несколько эпигенетических сигналов: метилирование ДНК, направляемое РНК метилирование ДНК и замалчивание генов, разнообразные энзиматические модификации гистонов (гистоновый код), геномные и хромосомные перестройки, малые некодирующие РНК (siRNA, или так называемые малые интерферирующие РНК) [16], изменения

митохондриальной ДНК [241]. Предполагают, что именно эпигенетика определяет формирование различных фенотипов бронхиальной астмы [111].

Таблица 1 - Гены и их роль в патогенезе бронхиальной астмы [218].

Ген	Хромосома	Предполагаемая роль
ИЛ 6R	1q21	регуляция функции Th-клеток, дифференцировка Т-лимфоцитов
DENND1B	1q31	функции памяти Т- лимфоцитов
ИЛ1RL1	2q11	IL-33-рецепторное рекрутирование клеток воспаления
PDE4D	5q12	межклеточное взаимодействие, воспаление, работа гладкой мускулатуры дыхательных путей
TSLP	5q22	активация дендритных клеток, Th2-иммунный ответ
SLC22A4/RAD50/ИЛ13	5q31	транспорт органических катионов, восстановление ДНК, цитокины Th2-клеток
HLA-DRA/DRQ	6p21	Th-клеточный ответ
CDHR3	7q22	полярность эпителия, межклеточные взаимодействия и дифференцировка
ИЛ 33	9p24	рекрутирование/активация клеток воспаления
C11orf 30/LRRC32	1113	регуляция экспрессии генов, эпителиальный барьер, регуляторная функция Т-лимфоцитов
SMAD3	15q22	посредник тканевого фактора роста β, фиброз
ORMDL3/GSDMB	17q21	синтез сфинголипидов, апоптоз клеток
ИЛ 2RB	22q12	связывание ИЛ-2/ ИЛ-15, дифференцировка лимфоидных клеток

Влияние факторов внешней среды на активность генов при бронхиальной астме

Ген-средовые взаимодействия могут быть критическим фактором, модифицирующим фенотипическое проявление генов. Доказано, что бронхиальная астма у курящих ассоциирована с генами *GSDMB* (rs7216389), *NOS3* (VNTR) и *ADRB2* (Gln27Glu), у некурящих – с *GSDMB* (rs7216389), *CHRNA5* (rs16969968), *ADRB2* (Gln27Glu) и *TH01* (STR). Выявлены аллели и генотипы повышенного риска формирования астмы, одинаковые для курящих и некурящих больных, – носительство аллеля T и гомозиготного генотипа T/T полиморфизма rs7216389 *GSDMB*. В то же время установлены различия: так, у курящих носительство генотипов *4/4 или *4/5 гена *NOS3* (VNTR), генотипов GG или CG гена *ADRB2* (Gln27Glu) является маркером повышенного риска заболевания; а у некурящих маркерами повышенного риска бронхиальной астмы считают носительство генотипа *CC гена *ADRB2* (Gln27Glu),

носительство аллеля G и генотипа *G/G гена *CHRNA5* (rs16969968), носительство аллелей и генотипов, содержащих короткие повторы с числом 6–9 гена *TH01* (STR). Определен дополнительный генетический атрибутивный риск, доказывающий вклад табакокурения в развитие бронхиальной астмы. Опубликованы данные о том, что ключевая роль в формировании предрасположенности к бронхиальной астме у курящих и некурящих принадлежит полиморфным вариантам rs7216389 гена гасдермина B, гена *ADRB* (Gln27Glu). У курящих в формировании моделей межгенных взаимодействий участвуют гены эндотелиальной и индуцибельной синтазы оксида азота *NOS3* (VNTR), *NOS2A* (CCTTT)*n* и ген тирозингидроксилазы *TH01* (STR); у некурящих – локусы ацетилхолинового никотинового рецептора rs16969968*CHRNA5*, полиморфизм rs2305480 гена гасдермина *GSDMB* и ген β 2-адренергического рецептора *ADRB* (Arg16Gly) [3].

Согласно гипотезе оксидативного стресса бронхиальная астма, триггерами обострения которой являются поллютанты, ассоциирована с дефектами «антиоксидантных» генов - *GSTM1*, *GSST1* и *NQO1*. В таких случаях снижена активность этих генов. Опубликованы данные о том, *GSTM1*-недействительный генетический вариант ассоциирован с дебютом астмы в молодом возрасте и более выраженной обструкцией у детей, которые на внутриутробном этапе развития подвергались воздействию табака [289]. Курение, воздействие табака в период внутриутробного развития ребенка связывают с возрастающей экспрессией mi-223 как в материнских моноцитах, так и в моноцитах плода из пуповинной крови, что приводит к уменьшению числа T-регуляторных лимфоцитов [260]. У подвергающихся курению детей обнаружили гиперметилирование CpG последовательности, что приводит к снижению синтеза интерферона [320]. Более того, описано, что у ребенка выше риск астмы, если его бабушка курила, будучи беременной его матерью. В эксперименте на крысах получили подобные данные. Никотин во время беременности приводил к нарушению функции легких у потомства F1 (дети) и F2 (внуки). Любопытен факт, что риск астмы у детей от матерей, которые

курили во время беременности, снижается при условии грудного вскармливания не менее 3 месяцев и отсутствии рецидивирующих заболеваний нижних дыхательных путей [184].

Отечественные ученые проанализировали показатели функции внешнего дыхания у взрослых пациентов с астмой с учетом аллельного состояния генов GSTM1 и GSTT1 и пришли к выводу о необходимости назначения лекарственных средств в более высоких дозах [92], причина и механизм развития такой картины, к сожалению, не были раскрыты.

Эпигенетические механизмы сейчас находятся в стадии активного изучения [16]. Гипотеза развивающегося здоровья и заболевания говорит о том, что внешние факторы в период внутриутробного развития определяют заболевания человека в последующем. Предполагают, что некоторые гены, ответственные за работу легких, активируются уже в пренатальном периоде. Например, ADAM33, ген, который ассоциирован с развитием астмы и гиперреактивностью бронхов, экспрессируется в бронхах и окружающей их мезенхиме на 8-10 неделе развития плода [184].

Одним из мощнейших факторов риска аллергии у ребенка признан отягощенный наследственный анамнез, что известно уже давно. Доказано, что статус атопии беременной женщины влияет на TLR1, TLR2 и TLR1 генотип плода, что изменяет экспрессию генов, ответственных за Т-регуляторные клетки и уровень цитокинов Т2-лимфоцитов. Кроме аллергических заболеваний матери, факторами риска являются и другие ее состояния: ожирение (индекс массы тела 35 и более) и чрезмерная прибавка массы тела во время беременности (25 кг и более) повышают шанс дебюта астмы у ребенка к возрасту 7 лет, но не влияют на реализацию атопического дерматита и аллергического ринита. У детей, матери которых страдают ожирением, снижается число эозинофилов, CD4+ клеток в пуповинной крови, изменяется ответ на лиганды Toll-подобных рецепторов и уровни цитокинов [184].

Проведено много работ по изучению питания беременной женщины как фактора профилактики аллергических заболеваний детей. Данные

исследований по превентивной роли потребления рыбы и рыбьего жира крайне противоречивы [262, 287, 261, 236].

Фолиевая кислота, которая традиционно рекомендуется беременным для профилактики патологии нервной трубки плода, в некоторых исследованиях была связана с повышенным уровнем атопии у ребенка. Повышение риска атопии в этом случае связывают с метилированием ДНК [289, 184]. Другие авторы убеждены, что повышенный риск атопии краткосрочный и преходящий, связан с приемом фолиевой кислоты женщиной в поздних сроках беременности [263].

Также опубликованы противоречивые данные о связи приема беременной витаминов К, Д, А, Е и риска развития астмы у ребенка [184, 268].

Голодание во время беременности также запускает метилирование ДНК [180].

Загрязнение воздуха также вносит свой вклад в эпигенетику [221]. Пренатальное воздействие поллютантов фтолатов может повышать риск астмы у ребенка через механизм метилирования ДНК [233].

Различные отрицательные эмоции и стрессы (развод, потеря работы), переносимые беременной женщиной, опосредованно через рецепторы к глюкокортикостероидам приводят к метилированию ДНК [264].

Описано, что способ родоразрешения влияет на риск развития аллергического заболевания, в том числе и бронхиальной астмы. Предполагают, что у детей, рожденных путем операции кесарево сечение, сниженное содержание бактериоидов в кишечной микробиоте и измененный Th – 1 клеточный ответ сохраняются на протяжении 2 лет жизни, что может способствовать реализации астмы [184]. Определенную роль в эпигенетике отводят микробиоте. Доказано, что состояние микробиоты кишечника беременной связано с риском развития аллергических заболеваний и метаболических нарушений у ребенка [268].

Другие средовые факторы (например, примесь в воде мышьяка и некоторых металлов) могут изменять активность генов не только через

метилование ДНК, но и через ацетилирование гистонов или экспрессию микроРНК [16, 289, 128].

Группой ученых из США было проведено исследование, учитывающее генотип, экспрессию генов и метаболомику. Был сделан вывод о том, что обмен сфинголипидов связан с контролем астмы. Доказано, что арахидоновая кислота может изменять экспрессию генов, ответственных за воспаление, через ген PRKCE, через связывающий G-белок рецептор и активность GTP-азы, вероятно, через GNA12 и CHN1 [335].

С данными о важной роли средовых факторов на ранних этапах развития контрастируют данные ученых из Дании. Они обследовали 850 монозиготных и 2279 дизиготных пар близнецов в возрасте 3-9 лет. Изучалась роль срока гестации к моменту рождения, способа родоразрешения (кесарево сечение), возраста матери к моменту родов, условий проживания родителей, сезона рождения и курения матерью во время беременности в развитии atopических заболеваний. Не было получено убедительных данных действия анализируемых факторов риска на генетическую составляющую, авторы пишут о доминирующей роли других, вероятно, не ген-средовых взаимодействий [216].

Итак, резюмируя вышеизложенное: к настоящему моменту установлена роль многих генов в развитии бронхиальной астмы, известны внешнесредовые факторы, опосредующие ее развитие, доказана роль эпигенетики в патогенезе заболевания, подробно охарактеризованы некоторые молекулярные механизмы эпигенетики. Огромная ставка сделана на эпигенетику как на ключ к пониманию глубинных механизмов реализации астмы и новых подходов в лечении людей с этим заболеванием. Однако полученные данные порой противоречивы, что по мнению самих авторов требует большего объема исследований. Много усилий направлено на развитие этого направления в надежде на то, что эпигенетика позволит справиться с наиболее трудными моментами в терапии множества заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы.

ГЛАВА 2

ПОДХОДЫ К ВЫДЕЛЕНИЮ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

2.1. Маркеры для выделения фенотипов бронхиальной астмы

Выделение фенотипа заболевания возможно, если определен надежный биологический маркер, на основании которого можно вычлениить определенную «клиническую форму», и описаны специфические для данного варианта астмы клинические особенности. В настоящее время разными группами ученых предложено выделять фенотипы, опираясь на характер воспаления, состояние функции внешнего дыхания, особенности клинических проявлений [145]. Среди характеристик, используемых для описания фенотипа [343], называют демографические (возраст, пол, расовая принадлежность), клинические особенности (раннее/позднее начало; астма курильщиков; пременструальная астма; астма физического усилия; астма как профессиональное заболевание; астма, ассоциированная с сопутствующей патологией: атопия, гастроэзофагеальный рефлюкс, ринит, риносинусит, ожирение, пищевая аллергия, аспириновая гиперчувствительность), патогенетические пути (с преобладанием воспаления: эозинофильное, нейтрофильное, смешанное, негранулоцитарное; с ремоделированием дыхательных путей: гиперплазия бокаловидных клеток и гиперпродукция слизи, гиперплазия гладкомышечных клеток, утолщение малых дыхательных путей, ухудшение альвеолярных связей и эластина), функциональные параметры (низкий ОФВ₁, фиксированная обструкция дыхательных путей, легко коллабируемые дыхательные пути, быстрое ухудшение функции внешнего дыхания, чувствительность к ингаляционным стероидам, чувствительность к системным стероидам, антагонистам лейкотриеновых рецепторов, антииммуноглобулин Е-терапии), риск для жизни (хрупкая астма, близкая к фатальной астма, «мягкая» астма), исход (частота обострений, хроническая обструктивная болезнь легких, улучшение/ухудшение течения

астмы) [343], а для тяжелой астмы – также особенности обострений и персистирования симптомов [231].

Идеальным биомаркером можно считать тот, который получен неинвазивным путем, воспроизводим, прост в оценке и обеспечивает точную информацию о текущем патофизиологическом процессе [49]. Опубликованы данные о стабильности общепризнанных фенотипов заболевания и аллергологического статуса пациентов [116].

Аллергический фенотип обычно проявляется в детстве и часто сочетается с предшествующим аллергическим ринитом и/или атопическим дерматитом. Первые симптомы связаны с воздействием аллергенов, что приводит к нарастанию воспаления в дыхательных путях, которое может персистировать и прогрессировать даже при отсутствии аллергенов. Гистологический «портрет» – это инфильтрация слизистой оболочки эозинофилами, CD4⁺-клетками, тучными клетками, экспрессия рецепторов высокоаффинных иммуноглобулинов E клетками воспаления и повреждение эпителия, полудесмосомы, гиперплазия бокаловидных клеток, утолщение базальной мембраны, гипертрофия гладкой мускулатуры. Ключевым патогенетическим механизмом считают механизм, опосредованный через Th-2-лимфоциты. При аллергическом фенотипе может быть повышен уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, что свидетельствует об эозинофильном воспалении. Диагноз аллергической астмы требует определения атопического статуса: положительные кожные прик-тесты, специфические иммуноглобулины E в сыворотке, эозинофилия в периферической крови и/или индуцированной мокроте/бронхоальвеолярном лаваже, а также ассоциация с аллергическим ринитом и/или дерматитом. Успешно лечение кортикостероидами, специфическая иммунотерапия, применение антииммуноглобулин-E-, антиинтерлейкин-5- и антиинтерлейкин-4-терапии [343]. Именно эозинофильный вариант характеризуется самыми частыми и тяжелыми приступами бронхиальной астмы [266].

Фенотип «эндогенная (неатопическая) астма» у взрослых обычно проявляется во второй половине жизни, преимущественно у женщин, характеризуется тяжелым течением. У таких пациентов часто диагностируют хронические синуситы, полипы носа, гиперчувствительность к аспирину. У детей неатопическая астма начинается рано. Такие дети часто болеют респираторными инфекциями, подвергаются воздействию табачного дыма. Воспаление дыхательных путей сходно с таковым при аллергической астме: увеличение числа Th-2-лимфоцитов, активация тучных клеток, эозинофильная инфильтрация. Ключевой патогенетический путь не известен. Достоверные биомаркеры не выделены [343].

Для фенотипа *неэозинофильная астма* характерно отсутствие эозинофилии в дыхательных путях, возможна нейтрофилия. Существуют разногласия: отдельный ли это фенотип или астма с персистирующей бактериальной колонизацией дыхательных путей. При изучении индуцированной мокроты нейтрофильный фенотип был описан у 59% взрослых с симптомами астмы [200]. Относительный риск возникновения астмы в популяции вследствие эозинофильного воспаления составляет около 50%, следовательно, во всех остальных случаях (до 50%) в воспалении преобладают другие типы клеток. Нейтрофильное воспаление у детей чаще наблюдается при неатопической астме. У детей с неэозинофильной астмой ремоделирование дыхательных путей выражено минимально, у взрослых выявляется утолщение субэпителиального слоя. Утолщение базальной мембраны и васкуляризация у детей возможны как при неэозинофильной, так и при эозинофильной астме. Выявлено, что в патогенез неэозинофильной астмы вовлечены врожденные особенности иммунитета с возможной ролью бактерий, вирусов, характера питания. Опубликованы данные о связи дефицита витамина Д с заболеваемостью бронхиальной астмой, а также тяжестью ее течения [321].

Доказана роль факторов, усиливающих жизнеспособность нейтрофилов при тяжелой астме. Для нейтрофильной астмы характерна фиксированная

обструкция, гиперреактивность бронхов в тесте с маннитолом и снижение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе. Ключевым диагностическим инструментом названо исследование индуцированной мокроты [343].

В зависимости от *клеточного состава индуцированной мокроты* выделяют эозинофильное, нейтрофильное, смешанное эозинофильно-нейтрофильное и негранулоцитарное воспаление [343]. *Эозинофильный* вариант наблюдается при классической атопической астме с аллерген-опосредованным воспалением и, за исключением тяжелых случаев, характеризуется хорошим ответом на терапию ингаляционными кортикостероидами, что проявляется уменьшением числа эозинофилов в мокроте, улучшением показателей функции внешнего дыхания и купированием симптомов. *Нейтрофильный* вариант был описан у пациентов с острыми или хроническими инфекциями, ожирением, у курящих, подвергавшихся воздействию поллютантов, у лиц с тяжелым течением астмы и в период обострения. О *смешанном эозинофильно-нейтрофильном* варианте сообщали у пациентов с рефрактерной астмой. Этот вариант характеризуется наиболее выраженным нарушением функции внешнего дыхания, частыми дневными симптомами и наибольшими затратами на лечение [145]. Однако опубликованные результаты экспериментов указывают, что клеточный состав индуцированной мокроты с течением времени изменяется [137]. Кроме того, данные о клеточном составе мокроты получены у взрослых, а результаты подобных исследований у детей не представлены [231]. Этот факт ставит под сомнение возможность широкого использования в практике такого подхода к выделению фенотипов.

Исследование Trousseau Asthma Program (Париж, Франция) проверяло возможность выделения фенотипов *на основании маркеров воспаления*. В результате обследования 315 детей с тяжелым течением бронхиальной астмы были определены 2 кластера:

- 1) с наличием сенсibilизации к ингаляционным и пищевым аллергенам, эозинофилиемией, базофилиемией, чаще с неконтролируемым

течением заболевания на фоне терапии высокими дозами ингаляционных кортикостероидов и, соответственно, с большей частотой госпитализации;

2) пациенты с астмой тяжелого течения, с высоким ИМТ, со сниженным ОФВ₁, нейтрофилемией и повышенным уровнем всех классов иммуноглобулинов, кроме иммуноглобулина Е.

Авторы предложили опираться на полученные ими данные для улучшения терапии тяжелой астмы: использовать антииммуноглобулин Е-терапию для детей с аллергическим фенотипом и антинейтрофильные лекарственные средства (макролиды) для детей со сниженным ОФВ₁ [342]. Однако ряд исследований сообщают о широком индивидуальном разбросе значений ОФВ₁ у детей, отсутствии различий в ОФВ₁ у пациентов с астмой среднетяжелого и тяжелого течения и ставят под сомнение широкое использование ОФВ₁ для оценки тяжести заболевания [231].

Предложено выделять фенотипы *по ведущему иммунологическому пути* (Th-2 или Th-1), а также выдвинута гипотеза о существовании 2 групп пациентов с астмой: с повышенным уровнем Th-2 и с пониженным уровнем Th-2-лимфоцитов. Стабильность уровня Th-лимфоцитов в этих группах подтверждена при повторных обследованиях через 1 неделю [145]. При анализе клинических особенностей пациентов выделенных групп установлены общие признаки: снижение ОФВ₁, обратимость бронхиальной обструкции под действием бронхолитиков, положительные аллергологические прик-тесты. При дальнейших исследованиях были выявлены некоторые особенности течения астмы у пациентов с высоким уровнем Th-2-лимфоцитов: выраженная гиперреактивность бронхов, оцененная в тесте с РС₂₀ метахолина (концентрация метахолина, которая требовалась для ухудшения ОФВ₁ на 20%), повышенный уровень сывороточного иммуноглобулина Е, выраженная эозинофилия в крови и бронхоальвеолярном лаваже; большое количество интраэпителиальных тучных клеток; более выраженное ремоделирование дыхательных путей (утолщение базальной мембраны, субэпителиальный фиброз) и ответ на терапию ингаляционными кортикостероидами, который

был подтвержден улучшением показателей функции внешнего дыхания и снижением экспрессии периостина, овальбумина, серпина, протеаз тучных клеток (триптаза, карбоксипептидаза) [145]. Этому подходу противоречит известный факт: преобладание активности Th-1- или Th-2-лимфоцитов у человека зависит от дозы антигенов: стимуляция оптимальными и высокими дозами способствует дифференцировке в Th-1, а низкими – в Th-2-лимфоциты [67]. Кроме того, уровень Th-2-лимфоцитов повышается не только при аллергическом, но и при аутоиммунном процессе [1], а строгого разграничения между этими субпопуляциями часто не существует, может происходить плавный патоген-зависимый переход [15]. Предполагают, что повышение уровня Th-1- и Th-2-лимфоцитов может рассматриваться как признак неконтролируемого течения заболевания [37].

Предложено выделять фенотипы, опираясь на результаты *цветной 3 D-резонансной импедансометрии*. Этот новый метод исследования, основанный на принципах форсированной осциллометрии, позволяет измерить респираторный импеданс – взаимоотношение давления и потока воздуха – и представляет результаты в виде 3 D-изображения. Фактическую часть импеданса называют сопротивляемостью респираторной системы (resistance), а предполагаемую – реактивностью. Они отражают соответственно эластические и инертные свойства легких [345]. Однако использование метода в практической медицине на настоящий момент ограничено техническими причинами: требуется специальное оборудование.

Еще один подход – это выполнение *кластерного анализа* [235]. В 2008 г. была опубликована работа P. Haldar, в которой кластерный анализ использовали в популяциях пациентов с бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого персистирующего течения, а также в группе с рефрактерной астмой. Двумя годами позже W.C. Moore проведено аналогичное исследование, где были проанализированы 34 показателя с широким спектром данных: демографические (возраст, пол, раса), анамнестические (длительность заболевания и возраст начала болезни), клинические (тяжесть по принятой

классификации, симптомы, медикаментозное лечение, потребность в медицинской помощи), физиологические (функция внешнего дыхания, атопия), а также факторы, влияющие на течение астмы (курение, инфекции легких и придаточных пазух носа). Оба исследования продемонстрировали разнородность фенотипов бронхиальной астмы и позволили предположить, что существуют различия в патофизиологических механизмах ее развития. Полученные таким образом кластеры отразили клинически значимые различия в течении заболевания и показали преимущества мониторинга выраженности эозинофильного воспаления для оценки степени контроля заболевания и последующей коррекции противовоспалительной терапии [105]. Однако остается открытым вопрос о пациентах с неэозинофильным воспалением. Приведенные выше данные об изменчивости клеточного состава мокроты [137] также вынуждают усомниться в практической применимости такого подхода.

Рассмотрим некоторые описанные фенотипы заболевания.

2.2. Аспириновая астма

Аспириновая астма – это определенный фенотип бронхиальной астмы, при котором одним из бронхоконстрикторных факторов являются нестероидные противовоспалительные средства. Как правило, этот фенотип включает триаду симптомов: полипозный риносинусит, приступы удушья и непереносимость НПВП (так называемая «аспириновая триада»). Описание клинических случаев этого фенотипа появилось практически сразу после выхода на фармацевтический рынок аспирина: он начал применяться как жаропонижающее и анальгетическое средство в 1899г., а в 1903 г. Dr.Franke описал у себя развитие ларингоспазма и шока после приема аспирина. Долго такой клинический вариант расценивался как аллергическая реакция на лекарство. В 1922г Widal доказал зависимость между непереносимостью

аспирина и полипозным риносинуситом, астмой. В 1968г. Samter и Beers назвали это клиническое сочетание под названием аспириновой триады [13].

Аспириновая астма диагностируется у 14–29% взрослых пациентов с астмой и более характерна для людей без атопии. У детей встречается редко (0-5%). Из взрослых чаще болеют женщины. Нередко этот фенотип развивается и прогрессирует даже при отсутствии указаний на применение ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных средств. Типичное проявление – старт ринита в возрасте около 30 лет, чаще после острой респираторной инфекции. Через несколько месяцев появляется ринорея, затруднение дыхания через нос, назальные полипы с последующей манифестацией бронхиальной астмы. Характерно продолжительное течение заболевания даже в том случае, когда пациенты не используют лекарственные средства – ингибиторы циклооксигеназы-1. Многим пациентам для контроля синусита и астмы требуется назначение системных кортикостероидов. Изменяется метаболизм эйкозаноидов и возрастает чувствительность к лейкотриенам C₄, D₄ и E₄, усиливается продукция цистеиновых лейкотриенов. В дыхательных путях экспрессированы циклооксигеназа-1 и 2, преимущественно циклооксигеназа - 1 [343].

Ключевым звеном в развитии астмы считают образование цистеиновых лейкотриенов и процесс ремоделирования в дыхательных путях [13]. Доказано, что патологический процесс носит системный характер с мобилизацией лейкоцитов и клеток-предшественников эозинофилов из костного мозга. При аспириновой астме не исключается роль суперантигенов стафилококков в развитии и поддержании воспаления и гиперреактивности дыхательных путей. Ключевым диагностическим методом признан провокационный тест с аспирином внутрь или интраназально. Совершались попытки обнаружить биомаркеры данного фенотипа в различных субстратах – моче, крови, индуцированной мокроте, слюне, конденсате выдыхаемого воздуха, но ни один из них не обладал достаточной надежностью и специфичностью, что

ставит под сомнение существование аспириновой астмы как отдельного фенотипа [343].

2.3. Бронхиальная астма физического напряжения

Бронхиальная астма физического напряжения встречается преимущественно у детей старше 5 лет [28]. Влияние физической нагрузки на сопротивляемость дыхательных путей впервые было описано в 1963г. у детей с бронхиальной астмой [70]. Однако вопрос переносимости физической нагрузки пациентами с астмой все еще остается открытым. Ограничение физической активности мешает нормальному образу жизни, становится причиной психоэмоционального стресса, особенно для детей. Непереносимость физической нагрузки взрослыми пациентами с бронхиальной астмой влечет за собой потерю трудоспособности и раннюю инвалидизацию. Исследователей привлекает, с одной стороны, загадка легкости возникновения приступа и быстроты его обратного развития, а с другой, – возможность создания удобной модели для изучения обратимого бронхоспазма [65].

Доказано, что физическая нагрузка является одним из важнейших неиммунологических и нефармакологических стимулов, которые приводят к развитию острого бронхоспазма у пациентов с бронхиальной астмой [65]. Тест с физической нагрузкой прост в применении и признан высоко специфичным при астме [70.]. Установлено, что результаты теста с физической нагрузкой более тесно связаны с клиническими проявлениями заболевания, чем результаты тестов с гистамином и метахолином [198].

Общепризнанным является положение о том, что физическая нагрузка сама по себе сужения просвета дыхательных путей не вызывает. Но патофизиология бронхоспазма, обусловленного физической нагрузкой, все еще не до конца понятна. Было выдвинуто несколько гипотез для объяснения этого явления.

Сторонники *осмотической теории* объясняют это следующим образом. Вследствие напряженной физической нагрузки учащается дыхание, что влечет за собой «подсушивание» дыхательных путей, нарушение увлажнения и согревания больших объемов воздуха, вдыхаемых за короткий промежуток времени. Потери влаги с дыханием за счет увеличения частоты дыхания могут способствовать охлаждению и дегидратации дыхательных путей, что приведет к увеличению осмолярности слизистой дыхательных путей. Увеличение осмолярности запускает дегрануляцию тучных клеток с высвобождением медиаторов (простогландины, лейкотриены, гистамин), в результате этого развивается бронхоконстрикция [174]. Одновременно в ответ на «обезвоживание» слизистой происходит экссудация плазмы в просвет бронхов для восстановления жидкостного баланса слизистой оболочки. Вследствие многократных воздействий веществ плазмы на гладкую мускулатуру бронхов изменяются ее контрактивные свойства – происходит повышение чувствительности гладкой мускулатуры к присутствующим в крови лейкотриенам и простагландинам [1].

По данным ряда авторов гипервентиляция и сама по себе, без физической нагрузки, вызывает *снижение температуры слизистой*, что может привести к бронхоспазму [65]. Экспериментально на добровольцах была доказана способность тахипноэ в условиях эукапнии и сухого воздуха индуцировать бронхоконстрикцию, что подобно происходящему в тесте с физической нагрузкой [174]. В странах с сухим и жарким климатом отмечается высокий уровень положительных реакций на физическую нагрузку. Сухой воздух высушивает слизистую бронхов, что приводит к ее охлаждению [28]

Термальная теория (причина бронхоконстрикции – согревание дыхательных путей после вдыхания холодного и сухого воздуха) вызывает ряд возражений [14]. Так, охлаждение дыхательных путей отмечено только на уровне трахеи и крупных бронхов, а бронхоспазм охватывает и мелкие бронхи. Проведенные исследования по созданию локальной гипертермии слизистых бронхов опровергают термальную теорию. Повышение температуры слизистой

до 42⁰ С в течение 30 минут полностью предотвращало бронхоспазм у больных с астмой физического напряжения с положительным раннее тестом на нагрузку. Предположительно, именно гипертермия препятствует дегрануляции тучных клеток. Ряд исследователей рекомендует использовать маски, задерживающие тепло: эта мера по профилактическому действию при астме физического напряжения, приравнивается к эффекту β_2 -адреномиметиков [63].

Легочный сурфактант препятствует спадению узких дыхательных путей. Воспаление, сопровождающееся пропотеванием плазменных белков в просвет дыхательных путей, приводит к потере сурфактантом части этих свойств, особенно в условиях понижения температуры слизистой оболочки бронхов во время физических упражнений или в холодное время года у больных с астмой физического напряжения [65].

Группа японских ученых выявила, что у пациентов с астмой физического напряжения имеет место несоответствие между концентрацией адреналина во время физической нагрузки и количеством адренорецепторов, способных воспринять этот медиатор. Вероятно, бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой – это многофакторное явление, результат гиперреактивности бронхов, присущей бронхиальной астме [243].

Возникающий бронхоспазм будет характеризоваться возрастанием бронхиального сопротивления, увеличением остаточного объема, функциональной и остаточной емкости легких. Бронхоспазм развивается одновременно на уровне крупных, средних и мелких бронхов. Несмотря на обструктивные изменения в легких задержки углекислого газа не происходит, выраженного дисбаланса между вентиляцией и перфузией легких кровью не наступает и значительных нарушений кислотно-щелочного равновесия не наблюдается. Так называемый отсроченный бронхоспазм на интенсивную физическую нагрузку объясняется лабильностью бронхиального тонуса бронхов вследствие их хронического воспаления [63].

Доказано, что гиперреактивность дыхательных путей коррелирует с проявлениями ремоделирования на гистологическом уровне (утолщение

эпителия и ретикулярной пластинки базальной мембраны, гиперплазия бокаловидных клеток, разрастание внеклеточного матрикса, гипертрофия и гиперплазия гладкой мускулатуры, гиперваскуляризация, фиброз в стенке дыхательных путей). В нескольких работах было продемонстрировано, что васкуляризация, утолщение базальной мембраны и всей стенки дыхательных путей ассоциированы с гиперреактивностью дыхательных путей. Однако, по данным других исследователей повышение жесткости дыхательных путей вследствие их утолщения может препятствовать способности гладких мышц сокращаться. Высказано предположение о том, что характер взаимосвязи гиперреактивности и ремоделирования дыхательных путей определяется тем, насколько сильно выражено ремоделирование и повлияло ли оно на базальную функцию внешнего дыхания пациента. Так выявлена корреляция между утолщением стенки дыхательных путей и ответом на ингаляцию метахолина в виде бронхообструкции у пациентов с астмой, но не выявлено такой зависимости у людей с нормальной функцией внешнего дыхания [65]. Сведений о взаимосвязи гиперреактивности и структурных изменений дыхательных путей на органном уровне в доступной нам литературе мы не нашли.

При рассуждении о гиперреактивности закономерно возникает вопрос о том, как ее уменьшить. Примерно у половины пациентов с бронхоспазмом, индуцированным физической нагрузкой, выявляется так называемый рефрактерный период. Он наступает сразу после эпизода бронхоспазма и длится 1-3 часа. В этот интервал времени дополнительные нагрузки не усугубляют бронхоконстрикцию. Но интервал рефрактерности может быть также вызван интенсивной нагрузкой меньшего уровня. На этом факте основаны немедикаментозные подходы к профилактике бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой, даже у спортсменов тренировками в возрастающих режимах [64]. Пациентам с сезонностью приступов бронхиальной астмы характерны и сезонные колебания выраженности реакции на провокацию физической нагрузкой. Феномен возникающей рефрактерности

на короткий период после нагрузочного теста не распространяется на обусловленный антигеном бронхоспазм [183].

Бронхиальная астма, индуцированная физической нагрузкой (exercise-induced asthma) – довольно частый фенотип бронхиальной астмы, особенно среди детей. Для обозначения состояния, которое возникает у пациентов с астмой в ответ на физическую нагрузку, используют также термин «бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой» (exercise induced bronchoconstriction – EIB) – острое преходящее сужение просвета дыхательных путей, возникающее вовремя или, чаще всего, после физической нагрузки. Бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, может развиваться у детей и без бронхиальной астмы, например, у пациентов с аллергическим ринитом [171]. Это явление может быть рассмотрено как проявление гиперреактивности дыхательных путей. Она часто служит индикатором в целом плохого контроля бронхиальной астмы. Вдыхание холодного воздуха вызывает охлаждение слизистой оболочки дыхательных путей с высвобождением медиаторов воспаления из эффекторных клеток (в том числе, тучных) слизистой оболочки бронхов – гистамина, лейкотриенов и др., обладающих бронхоконстрикторным эффектом. Эндотелин, продуцируемый клетками бронхиального эпителия и эндотелия, также может усиливать ответ дыхательных путей на физическую нагрузку за счет увеличения тонуса гладких мышц и повышения проницаемости микроциркуляторного русла. У большинства пациентов с бронхиальной астмой под влиянием физической нагрузки развивается типичная клиническая картина с ощущением тяжести в грудной клетке, появлением свистящего дыхания, одышки и кашля. Симптомы появляются, как правило, в конце физической нагрузки и могут прогрессировать после ее завершения, максимально они выражены через 8–15 минут после завершения нагрузки и обычно проходят самостоятельно в течение 1 часа. В клинических рекомендациях, базирующихся на принципах доказательной медицины, указывается, что необходимым условием для постановки диагноза является указание на наличие повторяющихся симптомов

бронхиальной обструкции, таких, как ощущение тяжести в грудной клетке, свистящее дыхание и хрипы, которые провоцируются различными стимулами, и в частности физической нагрузкой. Лабораторные и инструментальные тесты без сопоставления с клиническими данными не являются остаточным основанием для постановки диагноза астмы физического усилия. Поэтому диагноз астмы физического напряжения должен быть верифицирован с помощью тестов обратимости бронхиальной обструкции, выявления бронхоспазма под влиянием физической нагрузки или подтвержден любыми другими (прямыми и непрямыми) методами, позволяющими выявлять бронхиальную гиперреактивность [198].

Диагноз астмы, индуцированной физической нагрузкой, основывается на данных анамнеза, клинического обследования, исследовании функции внешнего дыхания с проведением бронхопровокационных проб. Для правильной формулировки диагноза и проведения дифференциальной диагностики ЕІВ необходима комплексная оценка истории заболевания, результатов клинического обследования и адекватных лабораторных и функциональных тестов. Установлено, что ЕІА актуальна для высококлассных спортсменов с бронхиальной астмой, занимающихся разными видами спорта (бег, плавание, лыжные гонки и т.д.). Ряд исследований указывает на большую распространенность астмы среди спортсменов, особенно занимающихся зимними видами спорта (по сравнению с не тренирующимися людьми). Даже при тренировках в помещении приступы учащаются именно зимой, после интенсивной нагрузки [201]. По данным других авторов распространенность бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, у профессиональных спортсменов лыжников и биатлонистов без астмы такая же, как и у людей, которые не занимаются спортом [112].

Впервые неспецифическую пробу с физической нагрузкой для выявления гиперреактивности дыхательных путей описали Tiffeneau и Beauvallet в 1945г., и с 60-х годов ее стали активно использовать в клинической

практике как в странах Европе, так и в США [172]. Эта проба является провокационной бронхотаторной, выполняется при спирометрии.

Спирометрия - метод исследования, который позволяет оценить объем легких и скорость прохождения воздуха по дыхательным путям. Применим у детей с 5 лет, потому что результат зависит от эффективного сотрудничества с пациентом. В идеале спирометрия выполняется утром натощак, допустимо через 2-3 часа после приема пищи (наполненный желудком ограничивает экскурсию диафрагмы). До начала исследования пациента просят спокойно посидеть около 15 минут, не бегать и не прыгать. Заранее отменяют бронхолитики: β_2 -агонисты короткого действия – за 6 часов; β_2 -агонисты длительного действия – за 12 часов; теофиллины пролонгированного действия – за 24 часа; антилейкотриеновые лекарственные средства – за 24 часа до начала исследования. Не рекомендуется накануне употреблять в пищу в большом количестве продукты, богатые метилксантинами (шоколад, кофе). Интерпретация данных проводится по таблицам норм Ширяевой, Knudson, Zapletal, Quanjer. Для диагностики бронхиальной гиперреактивности выполняется *бронхопровокационный тест*. Он выполняется пациентам, у которых на момент исследования ФВД не нарушена. Проба может быть выполнена не ранее 14 дней после приступа или острой респираторной инфекции (для минимизации риска развития приступа при выполнении исследования). Нагрузку задают на велоэргометре из расчета мощности 1-2 Вт/кг или беговой дорожке в течение 10 мин под контролем пульса пациента. Нагрузка адекватна, если частота пульса субмаксимальная. *Важно:* не допустима проба с 10 приседаниями. Причина этого проста. Реакцию вызывает не сама по себе физическая нагрузка, а вдыхание неувлажненного несогретого воздуха, что запускает каскад реакций, итогом которых является выброс гистамина и гистаминоподобных веществ, проявляющийся сужением бронхов у лиц с гиперреактивностью. Т.к. для развития этой цепочки необходима интенсивная нагрузка в течение 7-10 мин, то тест с 10 приседаниями не приемлем [63, 70].

Техника выполнения пробы с физической нагрузкой. До нагрузки, через 15 и 60 мин после нее оценивается ФВД. Положительная проба с физической нагрузкой – это ухудшение ОФВ₁ на 12% и более или суммы изменений МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ на 37% через 15 мин после нагрузки с возвратом к нормальным значениям ФВД через 60 мин после нагрузки. У пациентов с лабильным тонусом бронхов через 15 мин проба может быть отрицательной, а через 60 мин показатели ФВД могут значительно ухудшиться, что потребует оказания неотложной медицинской помощи (ингаляция β_2 -агонистов). **Важно:** обязателен контроль ФВД через 15 и 60 мин после выполнения пробы с физической нагрузкой [63].

Астму физического напряжения предлагают объединять с аспириновой, «холодовую» и атопической астмой в фенотип бронхиальной астмы с повышенным метаболизмом лейкотриенов [41]. Но такая точка зрения не является общепризнанной.

Рекомендации по ведению пациентов с астмой физического усилия включают общие мероприятия, которые предусматривают обеспечение рационального режима физической активности, вдыхание теплого воздуха после завершения физической нагрузки. При холодной погоде пациентам рекомендуется дышать через закрытые шарфом рот и нос, занятия физкультурой и спортом проводить в теплом помещении с достаточной влажностью.

Астма физического напряжения не является противопоказанием для занятий всеми видами спорта. Более того, доказано, что разумная физическая активность является важным компонентом первичной профилактики астмы [294, 360].

Тем же людям, у кого уже диагностирована астма физического напряжения, необходимо систематически проводить профилактические мероприятия. К нефармакологическим методам профилактики относятся длительное разогревание, кондиционирование воздуха, использование маски, а также ограничение (перед нагрузкой) объема принимаемой пищи и исключение

продуктов, являющихся потенциальными аллергенами. Период энергичного разогревания в течение 30-60 минут может привести к возникновению субмаксимального бронхоспазма, за которым следует рефрактерный период длительностью от 2 до 4 часов. Серии разминочных упражнений длительностью 30 секунд спортсменам с клиническими проявлениями бронхоспазма позволяют достичь относительной невосприимчивости собственно к АФН и участвовать в соревновательной деятельности, не провоцируя приступов [25].

Фармакотерапия включает антагонисты лейкотриенов [41]. Для профилактики приступов, индуцированных физической нагрузкой, успешно используются β_2 -агонисты [149149, 199]. Важно осознать, что все β_2 -агонисты, включая оба оптических изомера D- и L-, запрещены в спорте. Наличие сальбутамола в моче в концентрации, превышающей 100 нг/мл, или формотерола в концентрации, превышающей 40 нг/мл, расценивается не как терапевтическое использование, а как положительный результат теста на допинг [25, 302].

Данные по профилактике бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой, с использованием лекарственных средств не многочисленны. Известно, что наиболее эффективными оказались ингаляционные β_2 -агонисты. Но ряд исследований показал, что профилактическая способность β_2 -агонистов длительного действия (сальметерол) уменьшалась во время длительного (более 4 недель) его использования [65.]. Установлено, что ингаляции флутиказона (100 мкг 2 раза в сутки или 250 мкг 2 раза в сутки) в течение 6 недель на 60 % снижает риск развития бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой у детей с астмой [65.]. Доказано, что применение ингибиторов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) способно корректировать гиперреактивность бронхов у детей с астмой [82].

С другой стороны, диагноз астмы физического усилия не всегда выставляется обоснованно. Так, по данным исследования, выполненного в Великобритании распространённость этого фенотипа в государстве, составляет

8%, а среди элитных спортсменов – 20%. Это различие объясняют тем, что профессиональные спортсмены подвергаются воздействию ингаляционных аллергенов, их слизистая локально охлаждается и пересыхает при тренировках на открытом воздухе. Однако, по факту выполнения исследования оказалось, что положительные бронхомоторные тесты были только у трети участников [130].

Доказано, что плавание хорошо переносится детьми и подростками с астмой, способствует улучшению показателей функции внешнего дыхания [142].

Доказано, что физическая нагрузка хорошо переносится пациентами с астмой, улучшает потребление кислорода, но не влияет на функцию внешнего дыхания. Правда в этом метаанализе не учитывали роль различных фенотипов астмы [163].

Общепризнанно, что пациентом с астмой обязательно нужно заниматься физической культурой [189]. Более того доказано, что занятия физкультурой в детстве снижают риск развития астмы [295].

Основополагающая стратегия в ведении детей с астмой, индуцированной физической нагрузкой, заключается в надлежащей фармакотерапии и исключении триггеров. Для предупреждения приступов на фоне физической нагрузки рекомендованы мероприятия по согреванию вдыхаемого воздуха и превентивный прием лекарственных средств [243].

На фоне лечения сопутствующего аллергического ринита интраназальными кортикостероидами у детей отмечается уменьшение проявлений астмы физического усилия [188].

2.4. Бронхиальная астма с ремоделированием дыхательных путей

Астма с ремоделированием дыхательных путей на гистологическом уровне характеризуется минимальным воспалением и выраженным ремоделированием, которое проявляется утолщением малых дыхательных

путей, нарушением альвеолярного взаимодействия, потерей эластина, гипертрофией гладкой мускулатуры дыхательных путей, гиперплазией бокаловидных клеток [60] и избыточной продукцией слизи, разрастанием новых кровеносных и лимфатических сосудов, утолщением базальной ретикулярной мембраны. Гипертрофию гладкой мускулатуры считают самым важным морфометрическим признаком ремоделирования. При морфометрическом анализе гладкомышечного слоя в биоптатах, полученных у пациентов с фатальной астмой, выделено 2 субфенотипа такой астмы. Первый характеризуется утолщением гладкомышечного слоя только в дыхательных путях крупного калибра, а второй – на протяжении всего бронхиального дерева, от центра до периферии. Утолщение гладкомышечного слоя коррелирует с гиперреактивностью дыхательных путей [343].

2.5. Бронхиальная астма в сочетании с ожирением

В качестве клинической характеристики для выделения фенотипов предложено рассматривать ожирение [225]. Возрастает число детей, страдающих одновременно бронхиальной астмой и ожирением [11]. По данным многоцентрового исследования, в структуре детей, поступивших в отделения неотложной помощи в связи с приступом астмы, преобладают пациенты с ожирением [16].

Однако имеются некоторые противоречия. Так, Европейское сообщество по пониманию механизмов тяжелой астмы продемонстрировало связь ИМТ и тяжести течения астмы только у женщин [78]. Группа японских ученых доказала, что у женщин с не-иммуноглобулин Е-опосредованным фенотипом астмы и ИМТ более 30 кг/м² риск терапевтически резистентной астмы выше, чем у пациентов с ИМТ в пределах границ нормы [78]. Кластерный анализ выявил 2 фенотипа пациентов с астмой и ожирением: атопический с ранним дебютом и неатопический с поздним дебютом [19, 129]. Описан новый фенотип контролируемой астмы у женщин с избыточной

массой тела: с выраженными маркерами системного воспаления, сниженной реакцией на метахолин. Отмечено, что тяжелая астма чаще эозинофильная и сочетается с ожирением [19]. По данным ученых Дании, ассоциация ИМТ и астмы встречается только у девочек [111]. Выявлена интересная особенность: бронхиальная астма, ассоциированная с ожирением, чаще регистрируется у женщин, но эта закономерность справедлива до значения ИМТ 31 кг/м², при больших значениях показателя отмечается экспоненциальный скачок частоты астмы у мужчин и линейный рост – у женщин [9]. У японских детей дошкольного возраста [6] и представителей негроидной расы [17] выявлено частое сочетание астмы и ожирения без различий по половой принадлежности. Другое исследование 7643 пациентов старше 65 лет установило прямую корреляцию риска астмы и окружности талии вне зависимости от пола и ИМТ [1].

Диета, богатая животными жирами, ингибирует эозинофилию в дыхательных путях, но может способствовать развитию пневмофиброза даже вне воздействия аллергенов за счет повышения уровней специфических профибротических факторов [232].

Патогенетическую связь бронхиальной астмы и ожирения подтверждает то, что за развитие бронхиальной астмы и ожирения ответственны идентичные локусы генома человека [36]. Ожирение является провоспалительным состоянием [79], характеризуется увеличением размера и количества адипоцитов, которые являются источником синтеза и секреции цитокинов и биологически активных медиаторов – адипоцитокинов. Так, лептин стимулирует синтез провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α и ИЛ-6) и влияет на Th-1-опосредованный путь [27]. А бронхиальная астма, как известно, хроническое воспалительное заболевание [88].

Терапевтическую устойчивость астмы, ассоциированной с ожирением, объясняют уменьшением выраженности эозинофильного воспаления в дыхательных путях и снижением ответа рецепторов к глюкокортикостероидам

[19, 181]. Установлено, что нейтрофилия в мокроте и крови у пациентов с астмой и ожирением выше, чем у пациентов без ожирения [81]. Но только воспаление само по себе, оцененное по эозинофилии в мокроте и уровню выдыхаемого оксида азота, не может объяснить взаимосвязь ожирения и тяжести астмы [3].

Известно, что само по себе ожирение приводит к ухудшению функции внешнего дыхания: чем дольше стаж ожирения, тем более выражено ухудшение течения бронхиальной астмы у взрослых [281, 126]. Выявлена связь между ИМТ и бронхиальной гиперреактивностью, описано улучшение функции внешнего дыхания и облегчение симптомов бронхиальной астмы после проведения консервативного и хирургического лечения ожирения. Доказано, что риск развития астмы у людей с избыточной массой тела выше [205]. Риск дебюта астмы носит «дозозависимый» характер: чем больше избыток массы тела, тем он выше; у людей с ожирением – максимален [9]. Так, повышение ИМТ на 1 единицу сопряжено с увеличением риска бронхиальной астмы на 6% у женщин и на 3% у мужчин [205]. У детей с избыточной массой тела этот риск повышается на 60% [88], причем у мальчиков он выше, чем у девочек [38]. Среди девочек наиболее высокий ИМТ отмечался у пациентов с дебютом астмы в 6 или 14 лет [136]. Однако риск развития бронхиальной обструкции не зависит от уровня физической активности и пола пациента [9].

У пациентов с ожирением II–III степени отмечается утяжеление течения астмы [225]. Установлена связь избытка массы тела с наличием симптомов астмы, равно как и облегчение течения заболевания при снижении массы тела [42]. В то же время результаты Программы по изучению тяжелой астмы не выявили различий по ИМТ при разной степени тяжести заболевания [78]. Опубликованы данные о том, что ожирение не влияет на контроль бронхиальной астмы, но сказывается на состоянии функции внешнего дыхания. У мальчиков ожирение сопряжено с уменьшением отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, у девочек с ожирением, наоборот, отмечается улучшение

функции внешнего дыхания [82]. Популяционное поперечное исследование в Дании, включавшее 3609 мужчин и женщин 30–60 лет, выявило связь ожирения и сенсibilизации к ингаляционным аллергенам у пациентов с аллергической и неаллергической астмой без гендерных различий [7]. По другим данным, также полученным в Дании (34 782 близнеца, рожденных в период 1931–1982 г.), существует значительная связь астмы, диабета 2-го типа и повышенного ИМТ у женщин [5, 102]. Распространенность нарушений обмена углеводов (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет) у больных бронхиальной астмой значительно превышает частоту в популяции [18]. По данным других авторов, не существует никакой связи между инсулинорезистентностью и атопией или астмой [257]. По результатам метаанализов, у детей с большой массой тела при рождении риск развития астмы выше [110]. Следует отметить, что связь атопии и ожирения у детей слабая, однако у взрослых – выраженная [9].

Предполагают, что ожирение только усугубляет проявления ранее не выявленной гиперреактивности бронхов [9]. Изменения механики дыхания связаны с прямым давлением большой массы тканей (подкожно-жировая клетчатка) на грудную клетку и переднюю брюшную стенку с ограничением экскурсии диафрагмы. Это приводит к ограничению подвижности стенок грудной клетки, уменьшению легочных объемов, возрастает «цена» дыхания [19]. У пациентов с астмой нарушения функции внешнего дыхания чаще регистрируются по рестриктивному типу, чем по обструктивному: уменьшены ЖЕЛ, функциональная остаточная емкость, общая емкость легких, соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ сохранено или повышено. Сообщается об увеличении сопротивляемости дыхательных путей (airway resistance) у пациентов с ожирением, но объяснения этому пока не найдено. Гипотетически контрактивные свойства гладкой дыхательной мускулатуры пациентов с ожирением могут изменяться, если при уменьшении растяжимости и дилатации дыхательных путей изменяется работа актино-миозиновых мостиков [9].

Еще одно объяснение: на течение астмы влияет не само ожирение, а другие связанные с ним факторы, которые еще не определены, или сопутствующие заболевания, особенно апноэ сна и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [9, 3], инсулинорезистентность [3].

Получены данные, что симптомы астмы чаще проявляются у детей со сниженным ИМТ [10]. По данным эпидемиологического исследования, выполненного в Португалии (39 640 взрослых пациентов), риск развития бронхиальной астмы у людей с ИМТ меньше 18,5 кг/м² выше [79].

Итак, использование такого признака как ожирение для выделения фенотипов бронхиальной астмы в настоящее время не является общепризнанным подходом.

ГЛАВА 3

БРОНХИЛЬНАЯ АСТМА СО СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ЛЕГКИХ КАК ОТДЕЛЬНЫЙ ФЕНОТИП ЗАБОЛЕВАНИЯ

3.1. Возможные причины развития структурных изменений легких у детей с бронхиальной астмой

На настоящий момент все еще непонятно, где кроется причина возникновения СИЛ у детей с бронхиальной астмой. Не установлено, обусловлены ли эти изменения собственно астмой или являются следствием других процессов. Существует несколько подходов к толкованию проблемы. Так, известно, что основой формирования хронических неспецифических заболеваний легких у детей могут выступать врожденные пороки развития бронхолегочной системы [110, 19]. Однако такой подход не может объяснить наличие деформации стенок бронхов при отсутствии других СИЛ. С другой стороны, развитию пневмосклероза и бронхиальных деформаций обычно сопутствует хронический воспалительный процесс в пораженном участке легкого [110].

Рентгенологическим критерием диагностики первичной цилиарной дискинезии является деформация бронхов и бронхоэктазы [35]. У пациентов с муковисцидозом выявляют деформацию и усиление легочного рисунка, перибронхиальную инфильтрацию, бронхоэктазы, буллы, очаги пневмосклероза [35].

Также сообщается, что синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, характеризующийся симптомами двух этих заболеваний, может проявляться уже у детей [9]. Дифференциальная диагностика астмы и хронической обструктивной болезни легких основана на клинических данных, результатах функционального и лабораторного исследования. В отличие от хронической обструктивной болезни легких тяжесть течения астмы не определяется длительностью [102].

Общепризнано, что астма может проявиться в любом возрасте, однако чаще корни проблемы уходят в раннее детство. Соответственно, можно предположить, что и СИЛ могут формироваться в первые годы жизни. Если принять за отправную точку идею о формировании СИЛ вследствие чрезмерной нагрузки на дыхательные пути, то логично искать начало этого процесса уже в перинатальном периоде. Гипотетически факторы, которые влияют на развитие и состояние легких плода и ребенка, могут быть причастны к формированию СИЛ, в этом контексте считаем разумным рассмотреть следующие из них: угроза прерывания беременности, гестационная зрелость, наличие асфиксии при рождении, респираторный дистресс-синдром, наличие пневмонии в неонатальный период, факт проведения искусственной вентиляции легких и бронхолегочная дисплазия.

Продемонстрировано, что у матерей девочек, которым впоследствии был установлен диагноз бронхиальной астмы тяжелого персистирующего течения, угроза прерывания беременности встречалась достоверно чаще, чем у матерей мальчиков с тяжелой астмой [11]. Однако угроза прерывания беременности как симптомокомплекс по своей природе разнородна. К причинам ее развития причисляют эндокринопатии [20], иммунологические нарушения, инфекционно-воспалительный фактор как пусковой для иммунопатологического процесса [47]. Вне зависимости от вызвавших ее причин, угроза прерывания беременности приводит к развитию гипоксии плода [2, 45]. Тяжелая перинатальная гипоксия обуславливает расстройства кровообращения, вторичный дефицит сурфактанта и развитие респираторного дистресс-синдрома [114, 6]. Тяжелое течение респираторного дистресс-синдрома, как известно, – фактор риска развития хронического бронхолегочного процесса [99]. Вторичный дефицит сурфактанта наблюдается и при врожденной пневмонии [26].

Доказано, что срок гестации не влияет на риск развития бронхиальной астмы в последующем [40], но гестационная незрелость – фактор риска более раннего дебюта и более тяжелого течения астмы с более продолжительным

приступным периодом [114], а также фактор развития хронического бронхолегочного заболевания [99]. Структура легочной патологии в неонатальный период не отличается у недоношенных и доношенных детей с бронхиальной астмой в анамнезе [40].

Описаны нарушения иммунологического статуса со снижением защитной функции организма у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию, что является условием развития воспалительных реакций [32]. Асфиксия при рождении не влияет на тяжесть течения астмы, манифестировавшей у ребенка позже [47], однако почти половина детей, рожденных в состоянии тяжелой асфиксии, нуждаются в продленной интубации с последующей искусственной вентиляцией легких [34].

К факторам риска развития хронических бронхолегочных заболеваний у детей относят также длительность нахождения на искусственной вентиляции легких более 6 суток, использование более 1 суток высоких концентраций кислорода (свыше 60%) при проведении респираторной терапии, длительное использование высокого пикового давления на вдохе, осложнения искусственной вентиляции легких: пневмония, ателектазы, синдром утечки воздуха [99]. Так, длительная и «агрессивная» респираторная терапия в период новорожденности повышает риск формирования хронического неспецифического заболевания легких в последующие 4 года жизни [99] и в раннем школьном возрасте. Установлено, что искусственная вентиляция легких более 5 суток в период новорожденности является фактором риска развития тяжелой бронхиальной астмы [12]. Описано, что в дошкольном возрасте у каждого третьего ребенка, находившегося на искусственной вентиляции легких в период новорожденности, выявляются умеренные нарушения вентиляционной функции легких по обструктивному типу, у каждого второго – гиперреактивность бронхов, кроме того, у каждого пятого ребенка, находившегося на искусственной вентиляции легких в период новорожденности, впоследствии диагностирована бронхиальная астма [99]. В экспериментах на животных доказано, что после 24 ч механической

вентиляции легких снижалась репликация альвеол [303], а после 7 дней определялось утолщение гладкомышечного слоя бронхов за счет гипертрофии [292].

Бронхолегочная дисплазия – это не только самостоятельная нозология, но и фактор риска развития хронического бронхолегочного заболевания [114] у детей старше 3 лет. У 11–19% детей, перенесших бронхолегочную дисплазию, в последующем диагностируется астма [62]. Известно, что функция внешнего дыхания у пациентов с бронхолегочной дисплазией улучшается по мере роста дыхательных путей и формирования новых альвеол. Однако у ряда детей вследствие структурных изменений в дыхательных путях и легких имеется хронический бронхолегочный процесс. Бронхоэктазы и локальный пневмосклероз, которые формируются при бронхолегочной дисплазии, могут быть клинически значимы в старшем возрасте. Рентгенологическими признаками этой нозологии признаны интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, фиброз, лентообразные уплотнения [62]. При проведении КТ органов грудной клетки у детей с бронхолегочной дисплазией визуализируются также линейные уплотнения, сегментарные ателектазы, усиление и деформация легочного рисунка [153]. Некоторые авторы отмечают, что структурные изменения сохраняются и в последующем. Так, у взрослых с бронхолегочной дисплазией в анамнезе выявляются линейные уплотнения, синдром воздушной ловушки и эмфизема [121], причем эмфизема чаще встречается у людей, перенесших бронхолегочную дисплазию в «досурфактантную эру» [357]. Также доказано, что у детей раннего возраста, перенесших бронхолегочную дисплазию, сохраняется нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному и смешанному типу. Предполагают, что это связано с постоянной дисфункцией гладкой мускулатуры и/или ее гипертрофией, фиброзом дыхательных путей, нарушением роста дыхательных путей и гипоальвеоляризацией [204]. В 9–10 лет состояние функции внешнего дыхания у детей, рожденных

недоношенными, с бронхолегочной дисплазией в анамнезе и без бронхолегочной дисплазии не различается, однако показатели спирограммы у этих детей ниже, чем у их сверстников, рожденных в срок [249].

Вероятно, сопутствующая патология также может иметь значение для формирования СИЛ. Аллергический ринит патогенетически тесно связан с бронхиальной астмой [44]. Назальная провокация аллергеном приводит к развитию эозинофильного воспаления в верхних и нижних дыхательных путях. Лечение аллергического ринита улучшает течение астмы, а лечение астмы облегчает симптомы ринита. Более того, ремоделирование дыхательных путей на тканевом уровне у пациентов с аллергическим ринитом менее выражено, чем у пациентов с изолированной бронхиальной астмой [13]. У детей с хроническим ринитом и сенсibilизацией аллергенами чаще выявляется гиперреактивность бронхов [144].

Гастроэзофагеальный рефлюкс провоцирует кашель за счет микроаспирации кислотного желудочного содержимого и через вагальные рефлексы [225]. Однако типичные жалобы (изжога, боль по ходу пищевода, кислый привкус во рту) предъявляют только 6–10% пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [77]. Бронхиальная астма также усиливает симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что связано с тем, что β_2 -агонисты и теофиллины снижают тонус сфинктера пищевода, системные глюкокортикостероиды увеличивают продукцию кислоты в желудке, ингаляционные кортикостероиды являются постоянным раздражителем гортани. Кроме того, при астме за счет бронхоконстрикции повышается внутрибрюшное давление, что влечет за собой «выталкивание» содержимого желудка в пищевод [225]. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь требует особого внимания еще и по причине своего «омоложения». По данным эпидемиологического исследования, за период 2002–2011 гг. первичная заболеваемость гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у детей одной лишь Витебской области увеличилась на 89% [50].

В пользу теории о СИЛ как проявлении ремоделирования дыхательных путей при астме свидетельствуют данные о корреляции между наличием бронхоэктазов и длительностью тяжелой астмы, равно как и контролем заболевания [256]. С другой стороны, именно ремоделирование, как полагают, является причиной снижения эффективности проводимой лекарственной терапии, развития необратимой/частично обратимой обструкции дыхательных путей и прогрессирующего ухудшения функций легких, утраты контроля над бронхиальной астмой [75]. Тяжелое, неконтролируемое, резистентное к лечению течение бронхиальной астмы сопровождается высоким уровнем инвалидизации и смертности пациентов [43]. В первой публикации о ремоделировании дыхательных путей, датированной 1922 г., сообщалось о выраженных СИЛ при длительном течении заболевания [337], однако до настоящего времени не выработан единый подход для объяснения патогенеза этого процесса.

Некоторые современные исследователи считают, что ремоделирование – результат репарации в ответ на хроническое воспаление. Такая точка зрения изложена в локальных [75] и международных документах, например, GINA (Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы) [226].

Другие полагают, что механизмы воспаления и ремоделирования протекают параллельно. В таком случае причиной ремоделирования дыхательных путей является вовсе не астма сама по себе, а увеличение функциональной нагрузки на орган. Этот процесс расценивают как типовой компенсаторно-приспособительный, который со временем может стать повреждающим [76]. Выдвинута гипотеза о том, что ремоделирование дыхательных путей может начинаться еще до манифестации бронхиальной астмы [327].

Доказано, что некоторые аспекты ремоделирования дыхательных путей – это конечный результат воздействия аллергена/аллергенов и последующего хронического аллергического воспаления [269].

В экспериментах с животными, сенсibilизированными аллергенами, было доказано, что ремоделирование дыхательных путей можно предотвратить, однако после его инициации полностью обратимым оно быть не может [176].

Согласно модели эпителиально-мезенхимального трофического единства, предложенной S. Holgate, предрасположенность к астме обусловлена структурно- и функционально-несостоятельным эпителием. Воспаление и ремоделирование дыхательных путей рассматриваются как последствия повторяющегося внешнего повреждения изначально дефектного эпителия дыхательных путей вирусами, поллютантами, курением табака. Повреждение запускает каскад взаимодействий между дисфункциональным эпителием и подлежащей мезенхимой, результатом чего становится резкое усиление воспаления и ремоделирования в подлежащих слоях стенки дыхательных путей с последующей дефектной репарацией [269].

В поддержку этой гипотезы свидетельствует следующее. В экспериментах с животными доказано, что врожденный иммунный ответ на воздействие респираторных вирусных инфекций способствует развитию в дыхательных путях воспаления, подобного воспалению при астме. Так, продемонстрировано, что парамиксовирусная инфекция у мышей приводит к развитию воспаления в дыхательных путях и гиперреактивности. Кроме того, инфекции способствуют персистенции гиперреактивности и воспаления с ремоделированием. Воспаление сохраняется в течение года после полной элиминации вируса из дыхательных путей мышей. Установлено также, что состояние хронического воспаления связано с тяжестью инфекции и развивается вследствие первичного эпителиального иммунного ответа, когда естественные киллеры активируют продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов, например, ИЛ-13. У детей парамиксовирусная инфекция поражает нижние дыхательные пути. Пациенты с тяжелыми бронхиолитами, вызванными респираторно-синтициальным вирусом, предрасположены к заболеваниям с наличием свистящих хрипов и после

элиминации вируса из тканей дыхательных путей, в том числе без наличия атопии [269].

При ремоделировании увеличивается масса гладких мышц, возникает застой в сосудистом русле и гипертрофия слизистых желез, приводящая к утолщению стенки и уменьшению диаметра просвета бронхов, повышенная секреция слизи и воспалительного экссудата. Все это препятствует поступлению воздушного потока в легкие и приводит к повышению поверхностного натяжения. Повышенная продукция слизи и воспалительный экссудат формируют клейкие вязкие пробки, которые блокируют просвет дыхательных путей мелкого калибра. Десквамация бронхиального эпителия, происходящая под действием факторов внешней среды (озон, вирусы, химические поллютанты, аллергены) и медиаторов воспаления (основной эозинофильный протеин, кислородные радикалы, протеазы, высвобождающиеся из клеток воспаления), снижает барьерную функцию. Это облегчает проникновение агрессивных факторов внешней среды в более глубокие структуры и «обнажает» нервные окончания. Воспалительные медиаторы могут возбуждать афферентные нервные окончания, что приводит к повышению холинергического и α -адренергического ответов, снижению β -адренергического ответа [24]. Холинергическая иннервация дыхательных путей задействована и в развитии бронхоспазма. Избыток ацетилхолина может вызывать ремоделирование с разными механизмами: приводит к нарушению сократительных свойств, экспрессии сократительных белков, формированию промитогенных сигналов и пролиферации; является фактором миграции в гладкомышечный эндотелий, образования экстрацеллюлярного матрикса и секреции цитокинов и хемокинов [97].

Очевидно, нельзя исключать и роль гормонального фона. В ряде наблюдений отмечено, что у мальчиков риск развития аллергического заболевания выше [187], течение бронхиальной астмы тяжелее. Это связано с запаздывающим структурным развитием легких мальчиков по сравнению с девочками в раннем возрасте. Андрогены стимулируют выработку

фибробластами эпителий-ингибирующего фактора. Этот феномен объясняет также большую подверженность мальчиков респираторным инфекциям [69].

3.2 Методы выявления структурных изменений легких

Рентгенография органов грудной клетки является обязательным методом исследования для пациентов с астмой, что отражено в действующих национальных протоколах [39]. Она позволяет оценить макроструктуру и топографо-анатомическое состояние легких. Однако ее возможности на раннем этапе заболевания ограничены и при оценке субъективны [46]. При рентгенологическом обследовании оценивают состояние органов грудной клетки с целью дифференциальной диагностики (аномалии развития, новообразования) и выявления причин, которые ухудшают контроль заболевания [48].

Детально оценить морфологические и функциональные нарушения в бронхолегочной системе позволяет КТ высокого разрешения [48, 170], которая открывает возможности для получения информации о наличии диффузных изменений паренхимы, не определяемых или кажущихся сомнительными на рутинных рентгенограммах [103]. Наименьший размер объекта, различимый с помощью КТ высокого разрешения, – 100 мкм, что сопоставимо с порогом различения человеческим глазом [88]. Современная КТ – это безопасный метод диагностики, для которого не установлены абсолютные противопоказания [48].

Частота выявления патологических изменений зависит от тяжести течения заболевания. У 70% взрослых пациентов с тяжелой астмой выявляются различные изменения. Чаще всего описывают повышение воздушности легкого и утолщение стенок крупных и мелких бронхов, легочной паренхимы, реже – обеднение легочного рисунка в периферических отделах и нечеткость контуров корней легких, ателектаз, пневмоторакс, воспалительные заболевания (пневмония, бронхиолит). При бронхиальной

астме утолщается стенка крупных бронхов за счет отека и воспалительной инфильтрации подслизистого пространства, гиперплазии бокаловидных клеток и гипертрофии гладкомышечных волокон, а просвет бронхов соответственно сужается. Утолщение бронхиальной стенки коррелирует со снижением $ОФВ_1$ [48, 308] и бронхиальной гиперреактивностью [308]. Если утолщение стенки вызвано преимущественно отеком и инфильтрацией, то под действием адекватного лечения оно обратимо. Если же затронуты более глубокие слои стенки бронха, то такое изменение необратимо. О вовлечении мелких бронхов свидетельствует наличие центрилобулярных очагов и воздушных ловушек при КТ-исследовании на выдохе [48]. Предполагают, что воздушные ловушки проявляют себя снижением ФЖЕЛ и свидетельствуют о персистирующем воспалении в дыхательных путях мелкого калибра [85]. Морфологическая основа центрилобулярных структур – это внутрипросветные слизистые пробки, перибронхиальная инфильтрация, гипертрофия мышечного слоя бронхиол, которые выявляются у 10–30% пациентов с астмой средней степени тяжести и у 70% пациентов с тяжелой астмой. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением астмы описывают неравномерную воздушность легочной ткани в виде участков пониженной плотности без признаков деструкции (признак для дифференциальной диагностики с эмфиземой), что обусловлено гиперинфляцией вследствие бронхообструкции. Ряд исследований продемонстрировал, что чем больше таких зон, тем ниже показатели объемной скорости воздушного потока и легочных объемов, тяжелее клиническая картина бронхиальной астмы [48].

У взрослых пациентов описаны семиотические признаки бронхиальной астмы, выявляемые при КТ органов грудной клетки [46].

1. При бронхиальной астме легкого течения увеличивается площадь легочных полей, повышается прозрачность легочной ткани, уменьшаются на единицу площади составляющие нормального легочного рисунка. При инспираторной КТ (выполняется на максимальном вдохе) выявляется

обеднение легочного рисунка. При экспираторной компьютерной томографии (проводится на максимальном выдохе) отмечают неравномерное уплотнение легочной ткани.

2. При бронхиальной астме среднетяжелого персистирующего течения к указанным выше признакам добавляются расширение и уплотнение корней легких за счет легочных артерий, прикорневого фиброза, лимфоузлов и лимфатических сосудов. При инспираторной КТ могут быть выявлены эмфизематозные буллы, дилатация бронхов, фиброзное уплотнение стенок бронхиол; при экспираторной – снижение прозрачности легочной ткани и локальное нарушение динамики воздухонаполнения.

3. При тяжелом персистирующем течении появляется перибронхиальная и субплевральная мелкоочаговая инфильтрация, утолщение перибронхиальной и перивазальной соединительной ткани, уплотнение междолькового и внутридолькового интерстиция, утолщение стенок бронхов и сужение их просвета, возможны участки гиповентиляции.

Однако данных об изменениях структуры легких у детей при бронхиальной астме в зависимости от тяжести течения в доступных нам информационных источниках не обнаружено.

Общепринятыми показаниями для выполнения КТ пациенту с бронхиальной астмой являются утяжеление течения заболевания с учащением приступов и выявление осложнений бронхиальной астмы (аллергический бронхолегочный аспергиллез, аллергический гранулематозный васкулит, бронхоэктазы) [48].

Возможность применения *магнитно-резонансной томографии* для диагностики СИЛ и определения тяжести бронхиальной астмы является предметом дискуссий [231]. Сообщается, что этот метод может быть использован для исследования легочной сосудистой сети, у пациентов с муковисцидозом [306]. Однако учитывая большие временные затраты и получение изображения не столь высокого разрешения, как при выполнении КТ, даже невзирая на отсутствие лучевой нагрузки [306], магнитно-

резонансная томография не способна в полной мере заменить КТ в диагностике заболеваний легких [353]. Кроме того, использование магнитно-резонансной томографии у детей ограничено в связи с длительностью процедуры и необходимостью частого ее выполнения под наркозом, что требует приобретения дорогостоящего магнитного анестезиологического оборудования [103].

Ультразвуковая диагностика может использоваться как уточняющий метод для оценки состояния плевральных листков и паренхимы при условии ее сдавления извне (компрессионный ателектаз) [61]. Однако этот метод практически неинформативен при пневмотораксе, может быть применен не для всех локализаций [17].

Итак, для выявления СИЛ у пациентов с бронхиальной астмой целесообразно проведение КТ органов грудной клетки.

3.3. Материалы и методы собственного исследования

3.3.1. Клиническая характеристика пациентов и дизайн исследования

Для решения поставленных задач обследован 101 пациент. Объем изучаемой выборки был определен с использованием непарного t-критерия. Тип исследования: оригинальное, проверяющее гипотезу, продольное активное со стратификацией, с параллельными группами, с группой сравнения. Нами использован бесповторный способ формирования выборки. Выборка была сформирована типологическим отбором по признаку «среднетяжелое или тяжелое персистирующее течение бронхиальной астмы у ребенка школьного возраста». Под школьным понимали возраст от 6 до 18 лет [7]. Выбор такой возрастной группы обусловлен особенностями развития дыхательной

системы ребенка: дифференциация легких оканчивается к началу школьного возраста [103].

Включенные в исследование пациенты находились на лечении в пульмонологическом отделении для детей УЗ «МОДКБ» в период 2010–2013 гг. Перед включением в исследование с каждым ребенком и его законным представителем проводили разъяснительную беседу о задачах и объеме предстоящего обследования, получали письменное информированное добровольное согласие в соответствии с действующим законодательством и действующими этическими нормами [68, 100]. Предварительно было оформлено письменное согласие главного врача на проведение обследования пациентов в УЗ «МОДКБ».

Пациента с бронхиальной астмой включали в программу настоящего исследования при соблюдении всех критериев включения, которые были сформулированы следующим образом:

- 1) установленный диагноз бронхиальной астмы;
- 2) течение бронхиальной астмы средней тяжести или тяжелое персистирующее;
- 3) возраст пациента от 6 до 18 лет;
- 4) наличие информированного согласия законных представителей пациента на его участие в исследовании.

Пациент исключался из исследования при наличии хотя бы одного из указанных ниже критериев; критериями исключения были:

- 1) возраст младше 6 и старше 18 лет;
- 2) течение бронхиальной астмы легкой степени тяжести;
- 3) отказ законных представителей пациента от его участия в исследовании на любом этапе его проведения;
- 4) выраженные нарушения функции сердечно-сосудистой системы, печени, почек, центральной нервной системы, нарушения системы свертывания крови;

5) туберкулез активный;

б) состояния, требующие проведения неотложных мероприятий и интенсивной терапии: астматический статус, пациенты в бессознательном состоянии.

Диагноз бронхиальной астмы и степень тяжести ее течения устанавливали согласно критериям GINA (пересмотр 2002 г.), на основе которых принят Национальный консенсус по бронхиальной астме у детей и взрослых (Республика Беларусь). Степень контроля заболевания определяли в соответствии с требованиями GINA (пересмотр 2006 г.). Оценку состояния пациента и наличие у него персистирования симптомов астмы на момент включения в исследование проводили при физикальном осмотре. Форму бронхиальной астмы устанавливали, опираясь на клинические, лабораторные данные и результаты аллергологического тестирования методом скарификационных кожных проб, в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра [54].

Исследование включало ретроспективный и проспективный этапы.

Ретроспективный этап представлял собой тщательный сбор анамнеза жизни и настоящего заболевания у всех пациентов и их законных представителей, а также выкопировку соответствующих данных из медицинских карт амбулаторного больного (№ 025/у-07).

На проспективном этапе исследования выполняли физикальное, общеклиническое, лабораторно-инструментальное, а также специальное исследование. Специальное обследование включало проведение КТ органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания с проведением серии бронходилатационных тестов или пробы с дозированной физической нагрузкой (в зависимости от исходного состояния пациента и параметров функции внешнего дыхания), исследование мукоцилиарного клиренса, определение уровня общего иммуноглобулина Е и аллерген-специфических иммуноглобулинов Е, исследование данных потовой пробы.

Результаты проведенных обследований предоставлялись лечащему врачу для последующего внесения в медицинскую документацию пациентов и использования для коррекции программы ведения, а также дублировались в протоколе обследования пациента. Протокол обследования разработан соискателем и научным руководителем, утвержден на заседании кафедры поликлинической педиатрии ГУО «БелМАПО».

Дизайн-схема исследования представлена на рисунке 1.

Стратификация пациентов осуществлялась после получения данных КТ органов грудной клетки с формированием 2 параллельных групп:

- 1) группа 1 – пациенты с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого персистирующего течения с СИЛ;
- 2) группа 2 – пациенты с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого персистирующего течения без СИЛ (группа сравнения).

Под СИЛ понимали отклонение от нормальной анатомии бронхов, легких и плевры с учетом вариантного строения.

Стратификацию пациентов каждой группы на 2 подгруппы проводили в зависимости от наличия/отсутствия персистирования симптомов бронхиальной астмы:

- 1) подгруппа 1 – пациенты с персистированием симптомов бронхиальной астмы (кашель, удушье, затрудненное дыхание, сухие хрипы в легких) на момент включения в исследование.
- 2) подгруппа 2 – пациенты без персистирования симптомов бронхиальной астмы (кашель, удушье, затрудненное дыхание, сухие хрипы в легких) на момент включения в исследование.

Деление на подгруппы в соответствии с иными критериями и характеристика подгрупп представлены в соответствующих главах.

Возраст пациентов обоих полов составил 6–17 лет включительно. В структуре пациентов по половой принадлежности преобладали мальчики: 66,3% (67/101), девочки составили 33,7% (34/101) объема выборки.



Рисунок 1. – Дизайн-схема исследования

3.3.2 Материалы и методы исследования

Анамнестическое исследование включало сбор и регистрацию паспортных данных (для определения паспортного возраста) и социально-бытового анамнеза (условия и место проживания, организация гипоаллергенного быта, вредные привычки у ребенка и членов его семьи). При уточнении условий проживания обращали внимание на наличие (со слов

пациента и его законных представителей) внешних признаков сырости: пятна плесени на стене, потрескавшаяся и отвалившаяся штукатурка, потемневшие и отстающие от стен обои, холодная и иногда влажная наощупь стена, плесень на вещах в помещении, затхлый запах.

Проводили сбор и анализ анамнеза жизни (особенности течения перинатального периода, перенесенные ранее заболевания, частота ОРИ в год на 1-м году жизни и в возрасте старше 1 года, прививочный статус), аллергологического анамнеза (данные о наличии наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям, гиперчувствительности к аллергенам, продуктам питания, лекарственным средствам, других аллергических заболеваний), анамнеза заболевания (данные об особенностях манифестации и течения бронхиальной астмы, длительности, лечении и степени контроля заболевания в течение 12 месяцев, предшествующих включению в настоящее исследование, особенностях приступа), также уточняли соблюдение режима дозирования лекарственного средства базисной терапии (соблюдение интервала между ингаляциями) и контролировали правильность выполнения техники ингаляции. Под длительностью заболевания понимали промежуток времени от первых клинических проявлений бронхиальной астмы до момента включения в настоящее исследование. Дополнительно проводили выкопировку данных из медицинских карт амбулаторного больного (№ 025/y-07).

При анализе частоты перенесенных ОРИ учитывали их абсолютное число в год, а начиная с возраста 3 года рассчитывали инфекционный индекс по формуле [84]:

Инфекционный индекс = число случаев ОРИ за год (n) :
: возраст ребенка (лет)

Значение инфекционного индекса более 1,1 расценивали как критерий для отнесения ребенка в группу часто и длительно болеющих.

При сборе аллергологического анамнеза уточняли наличие лекарственной аллергии у обследованных детей. Лекарственной аллергией считали нежелательные реакции, которые имели сходство с аллергическими и возникали при приеме лекарственных средств в дозах, обычно переносимыми людьми нормально [4].

При выявлении погрешностей в организации гипоаллергенного быта, наличии вредных привычек в семье (курение) разъясняли их значение для пациента с бронхиальной астмой и давали необходимые рекомендации. В случае установления несоблюдения режима или техники ингаляции лекарственного средства проводили разъяснительную беседу и обучали пациента технике ингаляции в соответствии с установленным алгоритмом. Овладение данным навыком контролировали отсрочено несколько раз в разные дни пребывания ребенка в стационаре.

В течение всего периода лечения в условиях отделения ежедневно измерялась температура тела.

Физикальное обследование проводили с использованием стандартных методов, включая общий осмотр, пальпацию, аускультацию, перкуссию, и лабораторно-инструментальных исследований, определенных действующими клиническими протоколами.

Выполняли антропометрию с последующим анализом полученных данных. Измеряли длину и массу тела, рассчитывали ИМТ. Антропометрические исследования выполняли по стандартным методикам [51]. Измерение длины тела с точностью до 1 см проводили утром с помощью вертикального ростомера в положении ребенка «стоя» спиной к шкале со свободно опущенными по швам руками, разогнутыми коленями, плотно сдвинутыми стопами. Голову устанавливали в положении, при котором нижний край глазницы и верхний край наружного слухового прохода находились в одной горизонтальной плоскости. Ребенок касался шкалы межлопаточной областью спины, областью крестца и пятками. Измерение массы тела с точностью до 1 кг выполняли утром на рычажных весах

в вертикальном неподвижном положении ребенка, раздетого до легкой одежды.

Массу тела определяли с использованием центильного метода [49] (таблица 2).

Таблица 2. – Классификация нарушений питания у детей и подростков по перцентильным значениям ИМТ [27, 86]

Перцентиль ИМТ	Категория массы тела
<5	Дефицит массы
5–85	Норма
≥85	Избыточная масса
≥95	Ожирение

ИМТ рассчитывали по формуле [10]:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} : \text{длина тела (м)}^2$$

Значение ИМТ интерпретировали в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения, согласно которым дефицитом массы тела считали его значение менее 18,5, нормальными показателями – интервал от 18,5 до 24,9, избыточной массой тела – значения выше 25 [358].

КТ органов грудной клетки выполняли с использованием 128-срезового компьютерного томографа Siemens SOMATOM Definition AS в условиях Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии в рамках существующей между указанными учреждениями договоренности по проведению исследований.

Для определения спектра сенсibilизации обследуемых пациентов проводили аллергологическое тестирование методом скарификационных кожных проб с использованием бытовых, эпидермальных и пылевых аллергенов.

Противопоказаниями для проведения аллергологического тестирования методом скарификационных кожных проб считали:

1. обострение аллергических заболеваний;
2. острые интеркуррентные инфекционные заболевания;

3. выраженный дермографизм;
4. прием антигистаминных лекарственных средств 14 дней и менее по отношению к дате исследования;
5. 7 дней и менее после постановки туберкулиновой пробы по отношению к дате исследования;
6. 14 дней и менее после применения инактивированных вакцин по отношению к дате исследования;
7. 28 дней и менее после применения живых вакцин;
8. 8–12 недель и менее после применения вакцины БЦЖ.

Пробы ставили однократно, при получении сомнительного результата пробу повторяли через 2 суток после стихания местной реакции на предыдущие пробы. Одновременно с аллергенами проводили постановку кожных проб с тест-контрольной жидкостью (для исключения ложноположительной реакции) и с 0,01% раствором гистамина (для исключения ложноотрицательного результата). Кожные пробы ставили на внутренней поверхности предплечья. Кожу внутренней поверхности предплечья протирали 70% спиртом и давали высохнуть. На дезинфицированную кожу с помощью отдельных для каждого аллергена стерильных шприцев наносили капли испытуемых аллергенов, каплю тест-контрольной жидкости и каплю 0,01% раствора гистамина на расстоянии 30 ± 10 мм друг от друга. Через капли стерильными скарификационными иглами индивидуальными для каждого аллергена и для каждого пациента наносили параллельные царапины длиной по 5 мм. Через 15 мин капли промокали ватными тампонами. Через 20 мин выполняли учет реакции и оценивали ее в плюсах (таблица 3).

Таблица 3. – Критерии учета кожных скарификационных проб

Оценка пробы	Условное обозначение	Размер и характер реакции
Отрицательная	–	Отсутствие гиперемии и волдыря
Положительная	+	Волдырь 2–3 мм, гиперемия
Положительная	++	Волдырь 4–5 мм, гиперемия
Положительная	+++	Волдырь 6–10 мм, гиперемия или волдырь 6–10 мм с псевдоподиями, гиперемия
Положительная	++++	Волдырь более 10 мм, гиперемия или волдырь более 10 мм с псевдоподиями, гиперемия

При наличии противопоказаний для проведения скарификационных кожных проб выполняли выкопировку данных о пробах, выполненных ранее, из медицинской карты амбулаторного больного.

Забор крови для специальных лабораторных исследований осуществляли в центрифужные стеклянные пробирки из кубитальной вены пациента в положении сидя в условиях физиологического покоя утром натощак спустя 10–12 ч с момента последнего приема пищи. После отделения чистой сухой стеклянной палочкой сгустка крови от стенок пробирки их содержимое подвергали центрифугированию при скорости вращения 1500 об./мин в течение 10–15 мин, после чего отделенную сыворотку помещали в одноразовые пластмассовые пробирки объемом 1,5 мл, замораживали при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ и хранили до выполнения анализа с постепенным оттаиванием при комнатной температуре перед выполнением исследования.

Для выявления пациентов с иммуноглобулин Е-опосредованным фенотипом проводили определение уровня общего иммуноглобулина Е методом латекс-агглютинации с использованием диагностического набора для определения уровня общего иммуноглобулина Е «CORMAY TOTAL Иммуноглобулин Е» (Польша). Границей нормы считали концентрацию 358 МЕ/мл согласно рекомендациям производителя. Данное исследование выполнялось в клинической лаборатории УЗ «МОДКБ».

Содержание аллерген-специфических иммуноглобулинов класса Е к аллергенам эпителия кошки, эпителия собаки, оперения канарейки, клеща домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, рыжего таракана, домашней пыли, плесневого грибка *Cladosporium* spp., *Aspergillus niger*, дрожжеподобного грибка *Candida albicans*, домового грибка *Serpula lacrymans*, пыльцы деревьев (клен яснолистный, ольха серая, береза белая, дуб белый, ива белая, тополь), раннецветущих трав (ежа сборная, овсяница луговая, мятлик луговой, райграс, тимофеевка луговая), сорных трав (полынь обыкновенная, подорожник ланцетолистный, марь белая, золотарник, крапивница двудомная), табачной пыли определяли методом

иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе «Brio-Sirio» (Италия) с использованием наборов реагентов для иммуноферментного определения концентрации общего и аллерген-специфических иммуноглобулинов класса Е в сыворотке крови «IgE-Аллергоскрин-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) в группе гормональных исследований научно-исследовательской лаборатории ГУО «БелМАПО» (научный сотрудник А. Г. Романюк). Полученные данные толковали в соответствии с рекомендациями производителя (таблицы 4 и 5).

Таблица 4. – Градация содержания общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови

Концентрация общего иммуноглобулина Е, МЕ/мл	Трактовка
≤25	Атопическое заболевание маловероятно
25–100	Нельзя исключить атопическое заболевание
>100	Высоковероятно атопическое заболевание

Таблица 5. – Градация содержания специфического иммуноглобулина Е в сыворотке крови

Концентрация специфических иммуноглобулинов Е, МЕ/мл	Класс	Оценка уровня специфического иммуноглобулина Е
≤0,5	0	Отсутствует или не поддается определению
0,51–1,0	1	Низкий
1,1–5,0	2	Средний
5,1–25,0	3	Высокий
25,1–75,0	4	Очень высокий
>75,1	5	Исключительно высокий

Функцию внешнего дыхания пациентов в сформированных группах оценивали посредством выполнения компьютерной спирометрии (компьютерный спирометр МАС-1, «Электроника», Республика Беларусь; система норм И. С. Ширяевой) по общепринятой методике с оценкой ЖЕЛ, ОФВ₁, ФЖЕЛ, теста Тиффно, ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅.

Тест Тиффно рассчитывался как отношение $ОФВ_1$ к ЖЕЛ, выраженное в процентах, индекс Генслера – как отношение $ОФВ_1$ к ФЖЕЛ, выраженное в процентах.

Обязательным условием для правильной оценки теста была отмена бронхолитических лекарственных средств до начала исследования, если пациент их получал:

- 1) β_2 -агонисты короткого действия – за 6 ч.
- 2) β_2 -агонисты длительного действия – за 12 ч.
- 3) теofilлины пролонгированного действия – за 24 ч.
- 4) антилейкотриеновые лекарственные средства – за 24 ч.

Исследование выполнялось утром натощак. При исследовании дыхание осуществлялось через сменяемую трубку-загубник, на нос накладывался зажим. Пациента просили сесть прямо, с опорой на ноги, не сутулясь и не запрокидывая голову. Перед исследованием его обучали правильному выполнению маневра, который включает максимальный вдох и последующий максимальный форсированный выдох. Ребенку поясняли, что начало форсированного выдоха должно быть резким, а максимальное усилие должно сохраняться на протяжении всего выдоха. После обучения маневр повторялся трижды, при этом кривые поток-объем учитывались нами в том случае, если имели схожий угол наклона, а форсированная жизненная емкость легких различалась не более чем на 5%. Не учитывались прерывистые кривые (из-за кашля, неплотного контакта с трубкой) и кривые при продолжительности выдоха менее 1 с.

Интерпретация полученных данных проводилась согласно установленным границам условной нормы (таблица 6) [66].

Таблица 6. – Границы нормальных значений кривой поток – объем у детей

Показатель	Вентиляционные нарушения			Нижняя граница условной нормы, %
	обструктивные	рестриктивные*	смешанные	
ЖЕЛ	Снижение или норма**	Снижение	Снижение	80
ФЖЕЛ	Снижение	Снижение	Снижение	80
ОФВ ₁	Снижение	Повышение или норма	Норма	80
Тест Тиффно	Снижение	Повышение или норма	Повышение или норма	85–95***
Индекс Генслера	Снижение	Повышение или норма	Норма	85–95***
ПОС	Снижение	Снижение	Снижение	70
МОС ₂₅	Снижение	Снижение	Снижение	65
МОС ₅₀	Снижение	Снижение	Снижение	60
МОС ₇₅	Снижение	Снижение	Снижение	55
СОС ₂₅₇₅	Снижение	Снижение	Снижение	70

Примечания:

*снижение скоростных показателей;

**снижение показателя при выраженной обструкции;

***указан диапазон нижней границы нормальных значений.

При выявлении у пациента по данным компьютерной спирометрии нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному или смешанному типу для определения обратимости нарушения бронхиальной проходимости проводилась серия бронходилатационных проб. Последовательно, по одной бронходилатационной пробе в день, каждому пациенту были проведены тесты с фенотеролом («Беротек Н», Boehringer Ingelheim, Германия; 1 доза содержит 100 мкг фенотерола гидробромида), сальбутамолом («Сальбутамол», Inteligeneris, Испания; 1 доза содержит 100 мкг сальбутамола сульфата), ипратропия бромидом («Атровент Н», Boehringer Ingelheim, Германия; 1 доза содержит 21 мкг ипратропия бромида моногидрата), ипратропия бромидом/фенотеролом («Беродуал Н», Boehringer Ingelheim, Германия; 1 доза содержит 21 мкг ипратропия бромида и 50 мкг фенотерола), формотеролом (порошок для ингаляций в капсулах «Фортикс», Laboratoria Liconsa, S. A., Испания, 1 капсула содержит 12 мкг формотерола фумарата). Повторное

исследование после ингаляции лекарственного средства осуществлялось через 15 мин в случае использования фенотерола и сальбутамола, через 30 мин – ипратропия бромидом и ипратропия бромидом/фенотерола, через 15, 30 и 120 мин – при использовании формотерола.

Пробу считали положительной, а обструкцию обратимой под действием использованного лекарственного средства в случае прироста $ОФВ_1$ на 12% и более и/или по сумме изменения $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$. Превышение суммарной величины воспроизводимости параметров $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$ (37% и более) оценивалось как положительная проба при соблюдении двух условий: во-первых, различия в величине ФЖЕЛ до и после ингаляции не должны были превышать 5%; во-вторых, вклад $МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ в суммарное значение должен был превышать воспроизводимость каждого из них (10,0; 12,56; 13,64 соответственно). Тест, в котором исходные нарушения были минимальными, а после ингаляции бронхолитика все показатели достигли границ нормы, также оценивался как положительный при условии хорошей воспроизводимости кривой поток – объем при исходном исследовании.

Пациентам без персистирувания симптомов бронхиальной астмы на момент включения в исследование и при отсутствии нарушения функции внешнего дыхания по данным выполненной нами спирометрии проводили пробу с физической нагрузкой для выявления неспецифической гиперреактивности бронхов. Этот тест был выбран, поскольку физическая нагрузка является одним из важнейших неиммунологических и нефармакологических стимулов, которые приводят к развитию острого бронхоспазма у пациентов с бронхиальной астмой [65]. Тест с физической нагрузкой прост в применении и признан высокоспецифичным при астме [70], а его результаты более тесно связаны с клиническими проявлениями заболевания, чем результаты тестов с гистамином и метахолином [83]. Критерием исключения для выполнения данного теста считали приступ бронхиальной астмы, перенесенный за 14 дней и менее от даты исследования.

Нагрузку задавали на велоэргометре KETTLER из расчета мощности 1–2 Вт/кг в течение 10 мин с контролем пульса испытуемого. Нагрузку считали адекватной, если частота пульса достигала субмаксимального значения. До нагрузки, через 15 и 60 мин после ее окончания выполняли компьютерную спирометрию. При ухудшении $ОФВ_1$ на 12% и более или суммы изменений $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$ на 37% и более пробу с физической нагрузкой считали положительной.

Во время выполнения бронходилатационных проб и теста с дозированной физической нагрузкой осуществляли контроль (аускультация легких) и мониторинг сатурации капиллярной крови кислородом с использованием пульсоксиметра Digital Oxymetry Model 512 Pulse Oximeter (Novametrix, Medical systems Inc., США), которые проводились на протяжении всего времени выполнения теста. Нижней границей нормы сатурации капиллярной крови кислородом считали 95% [74, 80].

Измерение времени мукоцилиарного транспорта проводили с помощью теста с частицами сахара. Этот метод был выбран, поскольку он признан доступным, простым, дешевым, позволяющим проводить исследования *in vivo*, и рекомендован как первый шаг для оценки состояния мукоцилиарной системы [42]. Различий в толковании результатов теста в зависимости от пола [317] или возраста у детей нет [109].

Частицу сахара (3 мм^3 массой 14 мг) помещали на слизистую оболочку нижней носовой раковины, отступив 1 см от ее переднего конца. Поскольку скорость перемещения слизи в области средней носовой раковины в 2 раза ниже, чем в области нижней носовой раковины, при наличии искривления перегородки носа исследование проводили в половине носа с лучшей проходимостью. Предварительно объясняли ребенку, что ему следует остановить секундомер, как только он почувствует сладкий вкус во рту. Во время исследования просили пациента совершать глотательные движения 1 раз в минуту. Отрезок времени от момента введения частиц в полость носа до ощущения сладкого вкуса во рту считали временем мукоцилиарного

транспорта. За норму принимали время 10–15 мин [106]. Критериями исключения для выполнения пробы считали наличие у ребенка на момент исследования ОРИ (в частности ринит) либо аллергического ринита (период обострения).

Исследование электролитов пота (потова проба) проводили по стандартной методике [108] в условиях УЗ «МОДКБ» тем из пациентов, у кого было выявлено удлинение времени мукоцилиарного транспорта. Также выкопировывали результаты проведенного ранее аналогичного исследования из медицинских карт амбулаторного больного (№ 025/у-07).

3.3.3 Методы статистической обработки данных

База данных была создана в среде MS Excel 2007, статистическая обработка результатов проведена с помощью применения пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Анализ соответствия вида распределения признаков закону нормального распределения выполняли с использованием критерия Шапиро – Уилка; при уровне статистической значимости $p < 0,05$ распределение считали отличным от нормального. В зависимости от вида распределения признаков и наличия связи между группами применяли методы параметрической или непараметрической статистики. Меры центральной тенденции и рассеяния данных рассчитывали при помощи методов описательной статистики. Количественные параметры в зависимости от вида распределения представляли в виде среднего значения (M) или в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25–75).

Для сравнения показателей в двух группах применяли методы непараметрической статистики (U-критерий Манна – Уитни). Для анализа различия частот в независимых группах применяли критерий χ^2 Пирсона. Если в группе было менее 10 наблюдений, то применяли поправку Йетса на непрерывность. При частоте изучаемого признака менее 5 использовали

точный критерий Фишера. Для изучения взаимосвязи (наличия связи между анализируемыми признаками, а также ее силы) выполняли анализ корреляции.

При сравнении более 2 групп использовали дисперсионный многофакторный анализ. Многофакторный анализ для двух групп осуществлялся с помощью логистической регрессии. Предварительная модель затем редуцировалась с помощью алгоритма пошагового исключения на основе информационного критерия Акаике. После получения окончательной модели рассчитывалось отношение шансов и доверительные интервалы путем экспоненцирования соответствующего коэффициента регрессии и его доверительного интервала для каждого признака из окончательной модели. Критическим уровнем значимости при проверке гипотез считали $p < 0,05$ [72, 78, 113].

3.4. Клиническая характеристика пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от наличия структурных изменений легких

3.4.1. Структурные изменения легких у детей с бронхиальной астмой по данным компьютерной томографии

По результатам выполненной КТ у 46,5% пациентов (47/101) были выявлены различные СИЛ, чаще всего – пневмофиброз (40,3%) и усиленный деформированный легочной рисунок (22,8%) (рисунок 2).

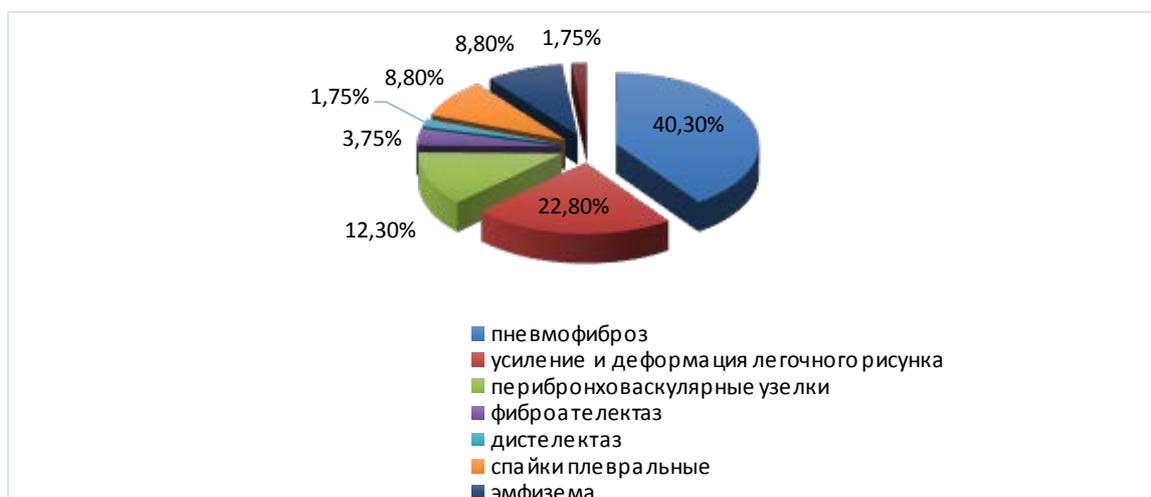


Рисунок 2. – СИЛ у детей с бронхиальной астмой

У 40% детей (2/5) с эмфиземой диагностирована ее буллезная форма. Примечательно, что у 19,1% детей с СИЛ (9/47) визуализированы различные сочетания изменений:

- 11,1% (1/9) – пневмофиброз + плевральные спайки;
- 11,1% (1/9) – пневмофиброз + булла;
- 22,2% (2/9) – пневмофиброз + усиленный деформированный легочной рисунок;
- 11,1% (1/9) – эмфизема + усиленный деформированный легочной рисунок;
- 11,1% (1/9) – пневмофиброз + перибронховаскулярные узелки;
- 11,1% (1/9) – пневмофиброз + ателектаз;
- 11,1% (1/9) – пневмофиброз + плевральные спайки + перибронховаскулярные узелки;
- 11,1% (1/9) – эмфизема + усиленный деформированный легочной рисунок + плевральные спайки.

Проведен анализ сопоставимости сформированных групп по половому составу, длительности, степени тяжести и формам заболевания (таблица 3.1), для аллергической формы – еще и доле пациентов с иммуноглобулин Е-опосредованным фенотипом.

Таблица 7. – Общая характеристика сравниваемых групп, % (абс.)

Параметр	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
Пол			
Мужской	68 (32/47)	63 (34/54)	0,59
Женский	32 (15/47)	37 (20/54)	
Длительность бронхиальной астмы, лет (95% ДИ)	5 (2–8)	5 (2–7,4)	0,75
Степень тяжести бронхиальной астмы			
средняя	83 (39/47)	87 (47/54)	0,57
тяжелая	17 (8/47)	13 (7/54)	
Формы бронхиальной астмы			
аллергическая	93,6 (44/47)	90,8 (49/54)	0,54
смешанная	6,4 (3/47)	3,7 (2/54)	0,43
неуточненная	0	5,5 (3/54)	0,15

Иммуноглобулин Е-опосредованный фенотип аллергической бронхиальной астмы диагностирован у 59,6% пациентов (28/47) группы 1 и 55,5% пациентов (30/54) группы 2 ($\chi^2=0,17$, $p=0,68$).

Выявлено, что сформированные группы статистически значимо не различались по половому составу, длительности, степени тяжести и формам заболевания.

3.4.2. Особенности дебюта бронхиальной астмы у пациентов со структурными изменениями легких

Ведущими факторами риска дебюта астмы у ребенка и дальнейшего персистирования заболевания у взрослого называют ОРИ в раннем возрасте и наличие сенсibilизации [225]. Общеизвестна концепция атопического марша, согласно которой заболеваемость различными нозологиями аллергопатологии напрямую зависит от возраста [242]. Однако известно также, что типичная последовательность клинических синдромов «атопической болезни» с угасанием кожных проявлений и манифестацией респираторных [182] совершенно не обязательна, а у 20% детей атопический дерматит проявляется уже после дебюта астмы. Более того, атопический марш может начаться в любом возрасте, в том числе у взрослого человека [140].

По данным долгосрочных исследований, около трети пациентов с атопическим дерматитом в последующем страдают еще и бронхиальной астмой, а порядка двух третьих – аллергическим ринитом [177]. Сенсibilизация различными аллергенами у пациентов с атопическим дерматитом запускает системное воспаление, которое не ограничивается только кожей: выявляется повышенный уровень иммуноглобулинов Е в сыворотке крови, макрофагов и эозинофилов [311].

Существует связь применения антибиотиков (подчеркивается дозозависимый эффект) в первые 2 года жизни с манифестацией астмы в возрасте 7,5 года [131].

Учитывая вышеизложенное, были проанализированы отягощенность личного аллергоанамнеза, особенности манифестации у включенных в исследование пациентов. В сформированных группах пищевую аллергию переносили 29,8% пациентов (14/47) группы 1 (с СИЛ) и 25,9% (14/54) пациентов группы 2 (без СИЛ) ($\chi^2=0,19$, $p=0,66$). Как провоцирующие продукты были названы цитрусовые (28,6% (4/14) в группе 1 и 21,4% (3/14) в группе 2), шоколад (28,6% (4/14) и 21,4% (3/14)), рыба и морепродукты (21,4% (3/14) и 14,3% (2/14)), куриное яйцо (21,4% (3/14) и 0% (0/14)), мед (14,3% (2/14) и 0% (0/14)), другие сладости (7,1% (1/14) в каждой группе), курица (7,1% (1/14) в каждой группе), греча (7,1% (1/14) в каждой группе), яркоокрашенные ягоды: клубника, земляника, черешня, вишня (7,1% (1/14) в каждой группе), киви (7,1% (1/14) и 0% (0/14)), рис (0% (0/14) и 7,1% (1/14)), коровье молоко (0% (0/14) и 7,1% (1/14)).

Лекарственная гиперчувствительность выявлена у 14,9% (7/47) и 20,4% (11/54) соответственно (χ^2 с поправкой Йетса $p=0,98$) (таблица 8). Ее клиническими проявлениями были крапивница (71,4% (5/7) в группе 1 и 81,8% (9/11) в группе 2) и бронхоспазм (28,6% (2/7) и 18,2% (2/11) соответственно).

Таблица 8. – Частота лекарственной гиперчувствительности к различным лекарственным средствам у пациентов с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Лекарственные средства	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
Антибиотики (цефалоспорины, пенициллины, макролиды)	38,9 (2/7)	61,1 (9/11)	0,04*
Нестероидные противовоспалительные средства (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, «литическая смесь»: метамизол натрия, дифенгидрамин, папаверин)	0% (0/7)	18,2 (2/11)	0,36
Противовирусные (инозин пранобекс, анаферон, афлубин)	14,3 (1/7)	9,1 (1/11)	0,67
Лекарственные средства на основе растительного сырья (линкас, доктор МОМ, хлорофиллипт)	0 (0/7)	18,2 (2/11)	0,36
Другие (прокаин, аминофиллин, гиалуронидаза, амброксол, хлоропирамин)	28,6 (2/7)	0 (0/11)	0,14

Примечание – *различия статистически значимы.

У пациентов группы 1 (с СИЛ) реже регистрировалась гиперчувствительность к антибиотикам, что не противоречит известному факту: существует связь применения антибиотиков и риска манифестации аллергического заболевания в последующем [207, 131].

При анализе особенностей манифестации бронхиальной астмы установлено, что у большей части пациентов дебюту предшествовали повторные ОРИ (таблица 9), что согласуется с известными данными [68].

Таблица 9. – Особенности манифестации бронхиальной астмы у пациентов с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Признак	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
Атопического дерматита никогда не было	72,3 (34/47)	57,4 (31/54)	0,07
Атопический дерматит угас после дебюта астмы	38,5 (5/13)	60,9 (14/23)	0,17
Наличие аллергического ринита при включении в исследование	80,8 (38/47)	79,6 (43/54)	0,88
Аллергический ринит предшествовал дебюту астмы	7,9 (3/38)	25,6 (11/43)	0,04*
Наличие атопической триады при включении в исследование	17 (8/47)	16,7 (9/54)	0,83
Дебюту астмы предшествовали повторные ОРИ	66 (31/47)	81 (44/54)	0,11
Возраст дебюта бронхиальной астмы, Ме (25–75), лет	6 (3,5–7)	5 (3–6)	0,05*
Дебют астмы до 6 лет	42 (20/47)	64,8 (35/54)	0,02*

Примечание – *различия статистически значимы.

Атопический марш (угасание атопического дерматита – аллергический ринит – бронхиальная астма) был только у 2% детей (1/47) группы 1 (с СИЛ) и 1,8% детей (1/54) группы 2 (без СИЛ) (точный критерий Фишера $p=0,72$). Выявлено, что у большей части детей с бронхиальной астмой с СИЛ аллергический ринит манифестировал уже после дебюта бронхиальной астмы. Это не противоречит опубликованным ранее данным об изменениях на тканевом уровне [13]. Статистически значимых различий в удельном весе детей с атопическим дерматитом и в эволюции атопического дерматита у детей сравниваемых групп не установлено.

Итак, отличительная особенность дебюта бронхиальной астмы с СИЛ – это манифестация чаще в школьном возрасте и нарушение типичной последовательности проявления заболеваний атопического марша (после проявления аллергического ринита).

3.4.3. Индекс массы тела у детей с бронхиальной астмой со структурными изменениями легких

Учитывая имеющиеся данные о связи избытка и дефицита массы тела с риском развития бронхиальной астмы и ухудшением ее контроля, проанализировали ИМТ детей в сравниваемых группах. Выявлено, что у мальчиков группы 1 чаще отмечался дефицит массы тела (таблица 10).

Для оценки наличия и силы связи между параметрами «дефицит массы тела» и «наличие СИЛ» был рассчитан коэффициент корреляции. Получена прямая слабая корреляция (тау Кендалла 0,24, $p < 0,01$; Спирмена $r = 0,24$, $p = 0,01$).

Таблица 10. – Перцентильные значения ИМТ у пациентов обоих полов с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Перцентиль ИМТ	Категория пациентов	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
<5	Дети обоих полов	14,9 (7/47)	1,8 (1/54)	0,02*
	мальчики	15,6 (5/32)	0 (0/35)	0,02*
	девочки	13,3 (2/15)	5,3 (1/19)	0,41
5 – <85	Дети обоих полов	59,6 (28/47)	68,5 (37/54)	0,35
	мальчики	56,2 (18/32)	60 (21/35)	0,76
	девочки	66,7 (10/15)	84,2 (16/19)	0,21
≥85 – <95	Дети обоих полов	8,5 (4/47)	16,7 (9/54)	0,18
	мальчики	9,4 (3/32)	20 (7/35)	0,19
	девочки	6,7 (1/15)	10,5 (2/19)	0,59
≥95	Дети обоих полов	17 (8/47)	13 (7/54)	0,89
	мальчики	18,7 (6/32)	17,1 (6/35)	0,79
	девочки	13,3 (2/15)	5,3 (1/19)	0,41

Примечание – *различия статистически значимы.

При сопоставлении перцентилей ИМТ и степени контроля заболевания отмечено, что у пациентов с дефицитом массы тела чаще регистрировалось неконтролируемое течение астмы при наличии СИЛ (таблица 11). Аналогично сопоставили степень тяжести бронхиальной астмы у пациентов в зависимости от перцентилей ИМТ; статистически значимых различий не установлено (таблица 11).

Таблица 11. – Перцентильные значения ИМТ у детей и степень контроля бронхиальной астмы у детей с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Перцентиль ИМТ	Степень контроля бронхиальной астмы	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
<5	Контролируемая	0 (0/47)	1,8 (1/54)	0,53
	Частично контролируемая	10,6 (5/47)	0 (0/54)	0,02*
	Неконтролируемая	4,2 (2/47)	0 (0/54)	0,21
5 – <85	Контролируемая	10,6 (5/47)	7,4 (4/54)	0,41
	Частично контролируемая	31,9 (15/47)	42,6 (23/54)	0,27
	Неконтролируемая	17 (8/47)	18,5 (10/54)	0,95
≥85–<95	Контролируемая	0 (0/47)	7,4 (4/54)	0,09
	Частично контролируемая	6,4 (3/47)	7,4 (4/54)	0,58
	Неконтролируемая	2,1 (1/47)	1,8 (1/54)	0,72
≥95	Контролируемая	2,1 (1/47)	3,7 (2/54)	0,55
	Частично контролируемая	8,5 (4/47)	7,4 (4/54)	0,57
	Неконтролируемая	6,4 (3/47)	1,8 (1/54)	0,26

Примечание – *различия статистически значимы.

Таблица 12. – Перцентильные значения ИМТ и степень тяжести бронхиальной астмы у детей с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Перцентиль ИМТ	Степень тяжести бронхиальной астмы	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
<5	Средняя	14,9 (7/47)	1,8 (1/54)	0,04*
	Тяжелая	0 (0/47)	0 (0/54)	–
5 – <85	Средняя	46,8 (22/47)	63 (34/54)	0,1
	Тяжелая	12,8 (6/47)	5,5 (3/54)	0,18
≥85–<95	Средняя	8,5 (4/47)	13 (7/54)	0,35
	Тяжелая	0 (0/47)	3,7 (2/54)	0,28
≥95	Средняя	12,8 (6/47)	9,3 (5/54)	0,4
	Тяжелая	4,2 (2/47)	3,7 (2/54)	0,64

Примечание – *различия статистически значимы.

Учитывая выявленную особенность ИМТ у пациентов с СИЛ (дефицит массы тела) сравнили сформированные группы по категориям роста (таблица 13).

Поскольку в полученных подгруппах оказались единичные пациенты, было проведено их объединение с формированием 3 подгрупп:

1. «До 25-й перцентили»: здесь оказалось 6,4% детей (3/47) группы 1 (с СИЛ) и 7,4% пациентов (4/54) группы 2 (без СИЛ) (точный критерий Фишера $p=0,58$), все эти пациенты были мужского пола и составили 9,4% от числа мальчиков группы 1 (3/32) и 11,4% от числа мальчиков группы 2 (4/35).

2. «25–75-я перцентиль» (таблица 3.7).

3. «От 75-й перцентили и выше»: в эту подгруппу вошли 27,7% пациентов группы 1 (13/47) и 46,3% пациентов группы 2 (25/54) ($\chi^2=3,72$, $p=0,05$); из них мальчиков: 18,7% группы 1 (6/32) и 40% группы 2 (14/35) (χ^2 с поправкой Йетса =2,66, $p=0,10$), девочек – 46,7% группы 1 (7/15) и 57,9% группы 2 (11/19) (χ^2 с поправкой Йетса =0,09, $p=0,76$).

Таблица 13. – Перцентильные значения роста у детей обоих полов с бронхиальной астмой с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Перцентиль	Категория роста	Категория пациентов	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
<3	Очень низкий для данного возраста	Дети обоих полов	2,1 (1/47)	1,8 (1/54)	0,72
		мальчики	3,1 (1/32)	2,9 (1/35)	0,73
		девочки	0 (0/15)	0 (0/19)	–
$\geq 3 - <10$	Низкий для данного возраста	Дети обоих полов	2,1 (1/47)	1,8 (1/54)	0,72
		мальчики	3,1 (1/32)	2,9 (1/35)	0,73
		девочки	0% (0/15)	0 (0/19)	–
$\geq 10 - <25$	Ниже среднего для данного возраста	Дети обоих полов	2,1 (1/47)	3,7 (2/54)	0,55
		мальчики	3,1 (1/32)	5,7 (2/35)	0,53
		девочки	0 (0/15)	0 (0/19)	–
$\geq 25 - <75$	Средний	Дети обоих полов	72 (34/47)	46,3 (25/54)	0,01*

	для данного возраста	полов			
		мальчики	62,5 (20/32)	45,7 (16/35)	0,12
		девочки	93,3 (14/15)	47,4 (9/19)	0,01*
≥75 – <90	Выше среднего для данного возраста	Дети обоих полов	17 (8/47)	22,2 (12/54)	0,34
		мальчики	15,6 (5/32)	17,1 (6/35)	0,42
		девочки	20 (3/15)	31,6 (6/19)	0,36
≥90 – <97	Высокий для данного возраста	Дети обоих полов	2,1 (1/47)	9,3 (5/54)	0,14
		мальчики	0 (0/32)	8,6 (3/35)	0,14
		девочки	20% (1/15)	10,5 (2/19)	0,59
≥97	Очень высокий для данного возраста	Дети обоих полов	8,5 (4/47)	14,8 (8/54)	0,22
		мальчики	3,1 (1/32)	14,3 (5/35)	0,12
		девочки	20 (3/15)	15,8 (3/19)	0,55

Примечание – *различия статистически значимы.

При анализе наличия и силы связи между признаками «наличие СИЛ» и «категория роста» (до 25-й перцентили, 25–75-я перцентили, от 75-й перцентили и выше) корреляция не выявлена: тау Кендалла 0,08, $p=0,21$.

Итак, особенность пациентов с бронхиальной астмой с СИЛ – это тенденция к дефициту массы тела (ИМТ менее 3-й перцентили), преимущественно у мальчиков.

3.4.4 Анализ реальной практики предшествующей базисной терапии бронхиальной астмы у пациентов со структурными изменениями легких и без структурных изменений легких

Анализ предшествующей базисной терапии включал оценку приверженности пациента лечению и объема фармакотерапии за 12 месяцев, предшествующих моменту включения пациента в настоящее исследование.

При уточнении приверженности пациента базисной терапии оказалось, что у 6,38% пациентов группы 1 (с СИЛ) (3/47) и у 7,4% пациентов группы 2 (без СИЛ) (4/54) (критерий Фишера, $p=0,58$) диагноз бронхиальной астмы был установлен в госпитализацию, соответствующую по времени настоящему исследованию. Базисную терапию эти пациенты не получали.

Еще 4,25% детей группы 1 (2/47) прервали проводимую ранее базисную терапию: 1 пациент за 1 месяц, а другой – за 18 месяцев до настоящего исследования; эти дети были госпитализированы в связи с ухудшением состояния (участились приступы затрудненного дыхания, кашель). 5,5% детей из группы 2 (3/54) не владели правильной техникой ингаляции, не соблюдали 12-часовой интервал между ингаляциями.

Учитывая, что первоначальный объем терапии определяется степенью тяжести астмы, а последующий – степенью контроля, анализ объема терапии проводили поэтапно. Подгруппы, выделенные по степени контроля заболевания, были сопоставимы по степени тяжести астмы (таблица 14).

Таблица 14. – Распределение пациентов в подгруппах по степени тяжести заболевания, % (абс.)

Группа	Контролируемая астма			Частично контролируемая астма			Неконтролируемая астма		
	средней степени тяжести	тяжелая	p	средней степени тяжести	тяжелая	p	средней степени тяжести	тяжелая	p
1 (с СИЛ)	10,6 (5/47)	2,1 (1/47)	0,60	51,1 (24/47)	6,4 (3/47)	0,31	21,3 (10/47)	8,5 (4/47)	0,67
2 (без СИЛ)	18,5 (10/54)	1,8 (1/54)		46,3 (25/54)	11,1 (6/54)		22,2 (12/54)	0 (0/54)	

При сопоставлении степени контроля в группе 1 и группе 2 статистически значимых различий не выявлено (таблица 15), однако отмечено преобладание неконтролируемой астмы с тяжелым течением в группе 1 ($p=0,05$) (таблица 16).

При ретроспективном изучении базисной терапии проанализировали, какое лекарственное средство, в какой суточной дозе и как долго получали пациенты на момент включения в исследование (таблица 17).

Таблица 15. – Степень контроля астмы в группах, % (абс.)

Степень контроля	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
Контролируемая	12,8 (6/47)	20,4 (11/54)	0,23
Частично контролируемая	57,4 (27/47)	57,4 (31/54)	1,00
Неконтролируемая	29,8 (14/47)	22,2 (12/54)	0,36

Таблица 16. – Степень контроля среднетяжелой и тяжелой астмы у пациентов с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Группа	Контролируемая астма				Частично контролируемая астма				Неконтролируемая астма			
	средней степени тяжести	тяжелая	p ₁	p ₂	средней степени тяжести	тяжелая	p ₁	p ₂	средней степени тяжести	тяжелая	p ₁	p ₂
1 (с СИЛ)	12,8 (5/39)	12,5% (1/8)	0,23	0,73	61,5 (24/39)	37,5 (3/8)	0,44	0,08	25,6 (10/39)	50 (4/8)	0,81	0,05
2 (без СИЛ)	21,3 (10/47)	14,3% (1/7)			53,2 (25/47)	85,7 (6/7)			25,5 (12/47)	0 (0/7)		

Примечания:

1) p₁ – уровень статистической значимости различий между пациентами группы 1 (с СИЛ) и группы 2 (без СИЛ) с бронхиальной астмой средней степени тяжести;

2) p₂ – уровень статистической значимости различий между пациентами группы 1 (с СИЛ) и группы 2 (без СИЛ) с тяжелым течением бронхиальной астмы.

Таблица 17. – Базисная терапия пациентов с бронхиальной астмой в течение 12 месяцев, предшествовавших исследованию

Признак		Степень контроля астмы		
		контролируемая	частично контролируемая	неконтролируемая
Лечение ингаляционным кортикостероидом	группа 1 (с СИЛ), % (абс.)	14,3 (6/42)	21,4 (9/42)	21,4 (9/42)
	группа 2 (без СИЛ), % (абс.)	8 (4/50)	28 (14/50)	4 (2/50)
	P	0,97	0,24	0,04*
Дозы ингаляционного кортикостероида флютиказона пропионата	группа 1 (с СИЛ), Ме (25–75), мкг/сут.	250 (200–250)	250 (200–250)	250 (200–250)
	группа 2 (без СИЛ), Ме (25–75), мкг/сут.	250 (250–250)	250 (200–250)	250 (50–250)
	P	0,48	0,73	0,30
Длительность лечения флютиказона пропионатом	группа 1 (с СИЛ), Ме (25–75), месяцы	12 (10–12)	12 (12–12)	12 (10–12)
	группа 2 (без СИЛ), Ме (25–75), месяцы	12 (1–12)	12 (12–12)	6,5 (1–12)
	P	0,74	0,09	0,41
Лечение комбинацией «сальметерол/ флютиказона пропионат»	группа 1 (с СИЛ), % (абс.)	7,1 (3/42)	26,2 (11/42)	11,9 (5/42)
	группа 2 (без СИЛ), % (абс.)	14 (7/50)	38 (19/50)	8 (4/50)
	P	0,40	0,94	<0,01*
Дозы ингаляционного кортикостероида при лечении комбинацией «сальметерол/ флютиказона пропионат»	группа 1 (с СИЛ), Ме (25–75), мкг/сут	250 (150–250)	250 (250–500)	500 (250–500)
	группа 2 (без СИЛ), Ме (25–75), мкг/сут	250 (100–375)	250 (150–250)	225 (200–250)
	P	0,91	0,52	0,05*
Длительность лечения комбинацией «сальметерол/ флютиказона пропионат»	группа 1 (с СИЛ), Ме (25–75), месяцы	12 (12–12)	12 (9–12)	6 (2–6)
	группа 2 (без СИЛ), Ме (25–75), месяцы	12 (12–12)	12 (6–12)	1,75 (0,37–7,5)
	P	0,51	0,76	0,39

Примечание – *различия статистически значимы.

Установлено, что однократный режим дозирования применялся у 2,3% пациентов группы 1 (1/42) (сальметерол/флутиказона пропионат «Серетид» 25/125 мкг в течение 12 месяцев) и у 2% пациентов из группы 2 (1/50) (сальметерол/флутиказона пропионат «Серетид» 50/500 мкг в течение 12 месяцев). У остальных детей применялся двукратный режим дозирования. Комбинированную терапию лекарственным средством сальметерол/флутиказона пропионат «Серетид» 50/100 мкг 1 раз в сутки + 25/50 мкг 1 раз в сутки в течение 12 месяцев, предшествовавших исследованию, получали 2,4% пациентов группы 1 (1/42) с контролируемой астмой тяжелого персистирующего течения.

подавляющее большинство пациентов, получавших в качестве базисной терапии изолированный ингаляционный кортикостероид, использовали флутиказона пропионат («Фликсотид»), и только 1 ребенок из группы 1 (с СИЛ) с частично контролируемой астмой среднетяжелого персистирующего течения получал будесонид («Будекорт») по 100 мкг 2 раза в сутки на протяжении 12 месяцев.

Антагонист лейкотриеновых рецепторов – монтелукаст («Синглон») – в течение 12 месяцев, предшествовавших исследованию, получали 7,1% пациентов группы 1 (3/42) с сопутствующим аллергическим ринитом, в группе 2 его не получали (критерий Фишера, $p=0,09$). Теофиллин длительного действия при недостаточном контроле при проведении базисной терапии фиксированной комбинацией β_2 -агонист/ингаляционный кортикостероид получали 2,4% пациентов группы 1 (1/42) с частично контролируемой астмой (критерий Фишера, $p=0,54$).

В течение анализируемого периода снизить дозу лекарственного средства базисной терапии удалось 2,4% пациентов группы 1 (1/42) и 6% пациентов группы 2 (3/50) (критерий Фишера, $p=0,62$), повышение дозы произошло у 11,9% (5/42) и 22% (11/50) соответственно (точный критерий Фишера $p=0,16$). Итак, подавляющее число пациентов получали средние дозы ингаляционных кортикостероидов.

У пациентов с СИЛ (группа 1) и при высоких дозах комбинированной терапии фиксированной комбинацией сальметерол/флютиказона пропионат течение заболевания контролировать не удавалось. Выявлено, что более половины детей – 64% группы 1 (9/14) – и треть пациентов из группы 2 – 33,3% (2/6) – с неконтролируемой астмой находились на монотерапии ингаляционным кортикостероидом более 6 месяцев. В то же время при достижении контроля заболевания у большинства пациентов дозу лекарственного средства не уменьшали на протяжении 9–12 месяцев. Эти факты не согласуются с современными представлениями о необходимости динамической оценки контроля заболевания и пересмотра дозы.

Кроме анализа объективной информации (доза лекарственного средства, длительность, возможность снижения и необходимость увеличения объема), нас интересовало также субъективное мнение пациента и его законных представителей о течении заболевания. В анализируемой выборке 25,5% пациентов группы 1 (с СИЛ) и их законных представителей (12/47) оценили течение заболевания за 12 месяцев, предшествующих включению в обследование, как «с ухудшением», в группе 2 (без СИЛ) – 38,9% (21/54) ($\chi^2=2,04$, $p=0,15$). Улучшение течения отметили 53,2% пациентов группы 1 и их законных представителей (25/47) и 44,4% группы 2 (24/54) ($\chi^2=0,77$, $p=0,38$). По мнению 21,3% детей группы 1 (10/47) и 16,7% группы 2 (9/54) течение заболевания на протяжении года существенно не изменялось.

Нежелательные реакции на применяемые для базисной терапии лекарственные средства не зарегистрированы ни у кого из участвовавших в исследовании пациентов.

Итак, при наличии СИЛ тяжелая астма чаще характеризуется неконтролируемым течением по сравнению с заболеванием без СИЛ.

3.4.5 Особенности приступов бронхиальной астмы со структурными изменениями легких

Для уточнения особенностей приступа бронхиальной астмы с СИЛ у пациентов обеих групп был проведен сравнительный анализ спектра триггеров, характера приступов и эффективности их купирования.

Чаще всего у пациентов обеих групп приступы провоцировались переносимой ОРИ, вдыханием холодного и сырого воздуха, резкими запахами.

12,8% пациентов группы 1 (с СИЛ) (6/47) среди факторов, провоцирующих приступы, назвали продукты питания: 16,7% (1/6) детей – гречу, 16,7% (1/6) – киви, 16,7% (1/6) – мед, 7% (1/6) – куриные яйца, 16,7% (1/6) – цитрусовые, 16,7% (1/6) – шоколад, 16,7% (1/6) – сладости, 33,3% (2/6) – рыбу. В группе 2 (без СИЛ) в список «виновных» продуктов попали греча – у 20% пациентов (1/5), рис – у 20% (1/5), курица – у 20% (1/5), апельсин – у 20% (1/5), молоко – у 20% (1/5), картофель – у 20% (1/5), черешня – у 20% (1/5), вишня – у 20% (1/5), земляника – у 20% (1/5), клубника – у 20% (1/5), рыба – у 40% (2/5).

Среди бытовых аллергенов, провоцирующих приступы, пациенты обеих групп называли только пыль. При уточнении роли эпидермальных аллергенов как триггеров приступов пациенты группы 1 назвали контакт с котом – 72,7% (8/11), с собакой – 27,3% (3/11), дети из группы 2 также указывали на контакт с котом – 100% (11/11), с собакой – 36,4% (4/11) и морской свинкой – 9,1% (1/11). Как причинно-значимые растения в группе 1 были упомянуты береза – 14,3% (1/7), герань – 14,3% (1/7), тополь – 14,3% (1/7), в группе 2 – мята – 20% (1/5) и свежескошенная трава 20% (1/5).

Лекарственные средства провоцировали приступы у 2 пациентов группы 1 (родители одного пациента назвали амброксол, второго – макролиды) и у 2 детей из группы 2 (у одного – оксамп, у второго – пенициллин). У 2,1% пациенток группы 1 (1/47) приступы бронхиальной астмы провоцировались предменструальным синдромом; у 1,8% пациентов группы 2 (1/54) – приступами сопутствующей эпилепсии. Анализ триггеров

приступов не выявил статистически значимых различий в частоте встречаемости конкретного фактора (таблица 18).

При сопоставлении числа триггеров у пациентов также не обнаружено статистически значимых различий: в группе 1 (с СИЛ) Me (25–75)=5 (2–12), в группе 2 (без СИЛ) Me (25–75)=5 (3–8), (U=1166,500, p=0,70). Чаще всего пациенты группы 1 называли 6 триггеров (19,1% (9/47) детей), в группе 2 – 4 фактора (14,8% (8/54) участников).

Таблица 18. – Триггеры приступов бронхиальной астмы у пациентов с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Триггер	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
ОРИ	72,3 (34/47)	81,5 (44/54)	0,27
Холодный воздух	51,1 (24/47)	57,4 (31/54)	0,52
Физическая нагрузка	36,2 (17/47)	38,9 (21/54)	0,78
Сырой воздух	74,5 (5/47)	70,4 (38/54)	0,65
Резкие запахи	61,7 (29/47)	51,8 (28/54)	0,32
Дым костра	12,8 (6/47)	24,1 (13/54)	0,15
Табачный дым	25,5 (12/47)	25,9 (14/54)	0,96
Средства бытовой химии	21,3 (10/47)	16,7 (9/54)	0,74
Парфюмерные средства	21,3 (10/47)	27,8 (15/54)	0,45
Вещества в аэрозольной упаковке	12,8 (6/47)	9,2 (5/54)	0,81
Отрицательные эмоции	40,4 (19/47)	33,3 (18/54)	0,46
Плач	42,5 (20/47)	29,6 (16/54)	0,18
Смех	36,2 (17/47)	20,4 (11/54)	0,08
Пищевые аллергены	12,8 (6/47)	9,3 (5/54)	0,57
Бытовые аллергены	19,1 (9/47)	9,3 (5/54)	0,25
Эпидермальные аллергены	23,4 (11/47)	20,4 (11/54)	0,71
Растения	6,4 (3/47)	3,7 (2/54)	0,43
Лекарственные средства	4,2 (2/47)	3,7 (2/54)	0,64
Плесень	4,2 (2/47)	1,8 (1/54)	0,64

Следующий блок вопросов касался проявлений приступа. Отхождение мокроты отмечено 17% пациентов группы 1 (с СИЛ) (8/47) и 1,8% детей группы 2 (без СИЛ) (1/54) (точный критерий Фишера, p=0,01), причем у 75% этих детей группы 1 (6/8), как и у ребенка из группы 2 мокрота была слизистая; у 25% пациентов группы 1 (2/8) во время приступов появляется желтая мокрота.

Получена слабая корреляция между признаками «отхождение мокроты при приступе» и «наличие СИЛ» ($r=0,19$, $p=0,01$).

Также уточнялось, повышается ли во время приступа температура тела и получает ли ребенок антибактериальные лекарственные средства в этот период. Положительные ответы на эти вопросы были получены только от 1 пациента – единственной девочки из группы 2, которая отмечала отхождение прозрачной мокроты во время приступа. Гипертермия во время приступа достигала 39 °С. Данные о проведенной антибактериальной терапии были подтверждены врачебными записями в ее медицинской карте амбулаторного больного (№ 025/у-07).

Для купирования приступа пациенты обеих групп чаще всего получали ингаляции сальбутамола или комбинированного лекарственного средства фенотерол/ипратропия бромид (таблица 19).

Таблица 19. – Лекарственные средства для купирования приступов бронхиальной астмы дома у пациентов с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Лекарственное средство	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
Сальбутамол	55,3 (26/47)	50 (27/54)	0,59
Фенотерол	2,1 (1/47)	7,4 (4/54)	0,23
Фенотерол/ипратропия бромид	38,3 (18/47)	37,1 (20/54)	0,90
Фенотерол/ипратропия бромид и сальбутамол	2,1 (1/47)	5,5 (3/54)	0,36
Эуфиллин внутрь	2,1 (1/47)	0 (0/47)	0,46

Некоторые пациенты получали названные бронхолитики последовательно без паузы между ингаляциями. Большинству пациентов удавалось купировать приступ одной дозой используемого средства: 89,4% в группе 1 (42/47) и 94,4% в группе 2 (51/54) ($\chi^2=0,89$, $p=0,34$). Некоторым детям для достижения этой цели приходилось выполнять ингаляции нескольких доз бронхолитического лекарственного средства: 2,1% пациентам группы 1 (1/47) и 3,7% группы 2 (2/54) (критерий Фишера $p=0,55$). Однако купировать приступ с помощью используемого лекарственного средства удавалось не всем: родители 8,5% пациентов группы 1 (с СИЛ) (4/47) и 1,8% группы 2

(без СИЛ) (1/54) (точный критерий Фишера, $p=0,14$) не справлялись с проблемой самостоятельно и были вынуждены обращаться за медицинской помощью (вызывали скорую медицинскую помощь, обращались в учреждения здравоохранения по месту жительства).

Нежелательная реакция используемого лекарственного средства отмечена у 1,8% пациентов группы 2 (1/54): мальчик жаловался на усиленное и учащенное сердцебиение после ингаляции фенотерола. Пациенту было рекомендовано комбинированное лекарственное средство фенотерол/ипратропия бромид, при применении которого нежелательных реакций не отмечалось.

Таким образом, отличительная особенность приступов бронхиальной астмы с СИЛ – это отхождение мокроты, преимущественно слизистой.

Выводы

1. По результатам выполненной КТ органов грудной клетки у 46,5% пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения (47/101) были выявлены различные СИЛ, у 19% их них (9/47) имело место сочетание СИЛ: у 11,1% (1/9) пневмофиброз + плевральные спайки, у 11,1% (1/9) пневмофиброз + булла, у 22,2% (2/9) пневмофиброз + усиленный деформированный легочной рисунок, у 11,1% (1/9) эмфизема + усиленный деформированный легочной рисунок, у 11,1% (1/9) пневмофиброз + перибронховаскулярные узелки, у 11,1% (1/9) пневмофиброз + ателектаз, у 11,1% (1/9) пневмофиброз + плевральные спайки+ перибронховаскулярные узелки, у 11,1% (1/9) эмфизема + усиленный деформированный легочной рисунок + плевральные спайки.

2. Дебют бронхиальной астмы у пациентов с выявленными СИЛ чаще происходил в школьном возрасте с нарушением типичной последовательности проявления заболеваний атопического марша (после манифестации аллергического ринита).
3. Клиническая особенность пациентов с бронхиальной астмой при наличии СИЛ – это тенденция к дефициту массы тела (ИМТ менее 3-й перцентиля) у мальчиков.
4. Тяжелая бронхиальная астма при наличии СИЛ по сравнению с астмой без СИЛ чаще характеризуется неконтролируемым течением заболевания.
5. Пациенты с астмой с СИЛ чаще отмечали отхождение мокроты при приступе, преимущественно слизистой, чем пациенты с астмой без СИЛ.

3.4.6. Течение перинатального периода, структура перенесенных заболеваний, сопутствующая патология, спектр сенсibilизации у детей с бронхиальной астмой со структурными изменениями легких и без структурных изменений легких

Для того чтобы понять, различаются ли сформированные группы (с СИЛ и без СИЛ) по спектрам перенесенных ранее заболеваний, в том числе по особенностям течения перинатального периода, сопутствующей патологии, сенсibilизации, был проведен сравнительный анализ групп по указанным признакам.

При уточнении анамнеза жизни пациентов, в частности *особенностей протекания перинатального периода*, выявлено, что матери 4 пациентов из группы 2 (без СИЛ) принимали гормоносодержащие лекарственные средства:

75% (3/4) – прогестаген в связи с гиперандрогенией, 25% (1/4) – ингаляционный кортикостероид как средство базисной терапии бронхиальной астмы. На момент наступления анализируемых беременностей акушерский анамнез был отягощен у 14,9% матерей детей группы 1 (с СИЛ) (7/47): у 2,1% (1/47) отмечено привычное невынашивание беременности, у 2,1% (1/47) – замершая беременность, у 10,7% (5/47) – искусственное прерывание предшествующей беременности по социальным показаниям; в группе 2 у 5,5% матерей пациентов (3/54) предшествующие беременности были прерваны искусственно по социальным показаниям (точный критерий Фишера $p=0,18$). Все дети, участвовавшие в настоящем исследовании, родились от одноплодных беременностей. У пациентов сформированных групп по рассматриваемым параметрам статистически значимых различий не выявлено (таблица 20).

Таблица 20. – Особенности перинатального периода у пациентов с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Признак	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
Недоношенность	4,2 (2/47)	0	0,21
Первая беременность	34 (16/47)	46,3% (25/54)	0,21
Первые роды	36,2 (17/47)	48 (26/54)	0,22
Отягощенный акушерский анамнез	14,9 (7/47)	5,5 (3/54)	0,22
Угроза прерывания беременности	12,8 (6/47)	22,2 (12/54)	0,33
Прием матерью пациента прогестагенов во время беременности	0 (0/47)	7,4 (4/54)	0,12
Прием матерью кортикостероидов во время беременности	0 (0/47)	1,8 (1/54)	1,0
Кесарево сечение	8,5 (4/47)	11,1 (6/54)	0,92
Респираторный дистресс-синдром	2,1 (1/47)	0 (0/54)	0,46
Введение сурфактанта	4,2 (2/47)	0 (0/54)	0,21
Искусственная вентиляция легких	6,4 (3/47)	0 (0/54)	0,10
Асфиксия при рождении:	4,2 (2/47)	5,5 (3/54)	0,57
умеренная	2,1 (1/47)	5,5 (3/54)	0,36
Тяжелая	2,1 (1/47)	0 (0/54)	0,46
Пневмония в неонатальный период	2,1 (1/47)	0 (0/54)	0,46
Бронхолегочная дисплазия	4,2 (2/47)	0 (0/54)	0,21

Опираясь на эти данные, заключаем, что *пациенты с СИЛ и без СИЛ не различаются по особенностям течения перинатального периода.*

При анализе *перенесенных в более позднем возрасте заболеваний* также не получено статистически значимых различий (таблица 21).

Таблица 21. – Заболевания, перенесенные пациентами с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Заболевание	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
ОРИ	100 (47/47)	100 (54/54)	–
Бронхит	14,9 (7/47)	13 (7/54)	0,99
Пневмония	14,9 (7/47)	24,1 (13/54)	0,37
Отит	2,1 (1/47)	0	0,46
Менингит	2,1 (1/47)	0	0,46
Сепсис	2,1 (1/47)	0	0,46
Ангина	0	7,4 (4/54)	0,08
Скарлатина	0	1,8 (1/54)	0,53
Эпидемический паротит	0	1,8 (1/54)	0,53
Коклюш	0	1,8 (1/54)	0,53
Ветряная оспа	21,3 (10/47)	33,3 (18/54)	0,18
Инфекция мочевыводящих путей	0	1,8 (1/54)	0,53
Острая кишечная инфекция	0	1,8 (1/54)	0,53
Черепно-мозговая травма	0	3,7 (2/54)	0,28

Предметом анализа стала также *частота перенесенных ОРИ*, поскольку у детей из группы часто и длительно болеющих выше риск развития аллергического заболевания [71]. Известно, что частые респираторные заболевания у детей являются триггером формирования хронической бронхолегочной патологии, в том числе бронхиальной астмы. Согласно вирусной гипотезе аллергии некоторые вирусы могут запускать каскад развития аллергического воспаления. В экспериментах на мышах были выявлены иммунные механизмы трансформации вирусной инфекции в атопическое заболевание [71]. Сторонники гигиенической теории полагают, что инфекции в раннем детстве, ранний контакт с возбудителями ОРИ стимулируют у ребенка Th-1-направленный иммунный ответ, снижая таким образом развитие иммунных реакций по Th-2-пути [30]. Пациенты с астмой, в свою очередь, более подвержены респираторным инфекциям, чем здоровые дети. Вирусы повреждают эпителий дыхательных путей, способствуют ухудшению мукоцилиарного клиренса и реологии мокроты. Это создает

условия для дополнительного инфицирования бактериями и усиления воздействия вдыхаемых аллергенов токсических веществ, таким образом замыкается порочный круг взаимного потенцирования инфекционного и аллергического воспаления [68].

Не получено статистически значимых различий и при сравнении частоты дебюта астмы, связанного с ОРИ, и частоты ОРИ в год, предшествующий настоящему исследованию. Часть пациентов не была вакцинирована в связи с отказом родителей от проведения плановой вакцинации (таблица 22).

Таблица 22. – ОРИ у пациентов с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Признак	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
Дебюту бронхиальной астмы предшествовали ОРИ	66 (31/47)	81 (44/54)	0,11
ОРИ являются триггером приступов	72,3 (34/47)	81,5 (44/54)	0,27
Число ОРИ на 1-м году жизни, Ме (25–75)	0 (0–0)	0 (0–2)	0,01*
Не болели ОРИ на 1-м году жизни	87 (41/47)	67 (36/54)	0,01*
Инфекционный индекс, Ме (25–75)	0,37 (0,27–0,57)	0,41 (0,27–0,75)	0,30
Проводилась иммуномодулирующая терапия	14,9 (7/47)	5,5 (3/54)	0,11
Пациент не вакцинирован	4 (2/41)	1,8 (1/54)	0,45
Часто и длительно болеющий ребенок	2,1 (1/47)	9,3 (5/54)	0,14
Часто и длительно болеющий из числа не болевших на 1-м году	0 (0/41)	2,8 (1/36)	0,47

Примечание – *уровень различий статистически значим.

При сравнении доли часто и длительно болеющих пациентов в сформированных группах статистически значимых различий не выявлено. Сравнили также, какое число детей получали иммуномодулирующую терапию в год, предшествующий настоящему исследованию. При уточнении установлено, что в группе 1 (с СИЛ) 6 из 7 детей получали пидотимод («Иммунорикс») и 1 из 7 – глюкозаминилмурамилдипептид («Ликопид»), в группе 2 (без СИЛ) 1 из 3 принимал инозин пранобекс («Гроприносин»), 1 – пидотимод («Иммунорикс») и еще 1 – глюкозаминилмурамилдипептид («Ликопид»).

Выявлено, что большая часть детей с СИЛ на 1-м году жизни не болели ОРИ (не было ни одного случая заболевания за первые 12 месяцев жизни). Объяснить этот факт пока не удастся. Ретроспективно провести сравнительное вирусологическое исследование и оценку иммунологического статуса настоящих пациентов в указанный возрастной период не представляется возможным. Однако общепризнано, что в городах с большей скученностью населения заболеваемость ОРИ выше, поэтому сравнили удельный вес горожан в сформированных группах; статистически значимых различий не выявлено: 57,4% (27/47) в группе 1 (с СИЛ) и 63% (34/54) в группе 2 (без СИЛ), $\chi^2=0,32$, $p=0,57$; равно как и для пациентов, не болевших ОРИ на 1-м году жизни, – 61% в группе 1 (25/41) и 53,7% в группе 2 (19/36), $\chi^2=0,53$, $p=0,47$. Опираясь на данные о возможности трансформации инфекционного процесса в аллергический, о роли наследственности [79], в обеих группах сравнили удельный вес пациентов с отягощенным наследственным анамнезом по аллергическим заболеваниям. При уточнении наследственного алергоанамнеза оказалось, что у части пациентов (2,1% в группе 1 (1/47) и 3,7% в группе 2 (2/54); точный критерий Фишера, $p=0,55$) собрать такие данные не представляется возможным: дети воспитывались приемными родителями, а те не владели информацией о заболеваниях всех родственников ребенка. Отягощенный наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям выявлен у 42,5% пациентов группы 1(с СИЛ) (20/47) и 31,5% группы 2 (17/54) ($\chi^2=1,33$; $p=0,25$). Не обнаружено статистически значимых различий по этому признаку и для детей, не болевших на 1-м году жизни, – 41,5% пациентов группы 1 (17/41) и 27,8% группы 2 (10/36) ($\chi^2=1,58$; $p=0,21$).

При проведении анализа удельного веса пациентов с наличием *сопутствующей патологии* в сформированных группах статистически значимых различий не получено (таблица 23).

Таблица 23. – Сопутствующая патология у пациентов с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Патология	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
Аллергический ринит	68,1 (32/47)	68,5 (37/54)	0,96
Экзогенный аллергический альвеолит	4,2 (2/47)	0	0,21
Врожденный порок сердца	0 (0/54)	1,8 (1/54)	0,53
Малые аномалии развития сердца	19,1 (9/47)	16,7 (9/54)	0,47
Артериальная гипертензия	0 (0/54)	11,8 (1/54)	0,53
Вегетативная дистония	4,2 (2/47)	0	0,62
Хронический гастрит, гастродуоденит	12,3 (6/47)	9,2 (5/54)	0,36
Гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	2,1 (1/47)	5,5 (3/54)	0,30
Гиперплазия щитовидной железы	2,1 (1/47)	3,7 (2/54)	0,55
Тубинфицирование	2,1 (1/47)	0 (0/54)	0,46
Избыточная масса тела	8,5 (4/47)	5,5 (3/54)	0,42
Анатомические особенности	0 (0/54)	3,7 (2/54)	0,28
Эпилепсия	0 (0/54)	0 (0/54)	0,67
Заболевания мочевыделительной системы	2,1 (1/47)	0 (0/54)	0,54

Среди малых аномалий сердца отмечены пролапс митрального клапана I степени: у 8,5% (4/47) пациентов группы 1 и у 5,5% (3/54) группы 2; пролапс трикуспидального клапана I степени: у 2,1% (1/47) и у 0% (0/54); дополнительная хорда полости левого желудочка: у 4,2% (2/47) и у 3,7% (2/54); фальш-хорда полости левого желудочка: у 0% (0/47) и у 3,7% (2/54); функционирующее овальное окно: у 0% (0/47) и у 1,8% (1/54) соответственно. Врожденный порок сердца был представлен открытым артериальным протоком. Гемодинамически значимой патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов не выявлено. В группу «анатомические особенности» объединили релаксацию правого купола диафрагмы и врожденную килевидную деформацию грудной клетки. Заболевания мочевыделительной системы зарегистрированы у 1 мальчика группы 1 (врожденная аномалия мочевыводящих путей: гидронефроз слева II–III степени, состояние после оперативного лечения; вторичный хронический пиелонефрит).

Следовательно, *пациенты с бронхиальной астмой с СИЛ и без СИЛ не различались по спектру переносимой сопутствующей патологии*

Время мукоцилиарного транспорта оценивали посредством сахаринового теста. Отличий в удельном весе пациентов с укороченным и удлиненным временем мукоцилиарного транспорта среди пациентов сравниваемых групп не выявлено (таблица 24).

Таблица 24. – Время мукоцилиарного транспорта у пациентов с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Время мукоцилиарного транспорта, мин	Пациенты с аллергическим ринитом		p ₁	Пациенты без аллергического ринита		p ₂
	группа 1 (с СИЛ)	группа 2 (без СИЛ)		группа 1 (с СИЛ)	группа 2 (без СИЛ)	
> 10	54,5 (6/11)	54,5 (6/11)	0,71	80 (4/5)	75 (3/4)	0,72
10–15	18,2 (2/11)	18,2 (2/11)	0,66	0	0	–
>15	27,3 (3/11)	27,3 (3/11)	0,68	20 (1/5)	25 (1/4)	0,72

Примечания:

1) p₁ – уровень статистических различий между пациентами группы 1 и группы 2 с сопутствующим аллергическим ринитом;

2) p₂ – уровень статистических различий между пациентами группы 1 и группы 2 без аллергического ринита.

Следует отметить, что у подавляющего большинства пациентов обеих групп, как с наличием сопутствующего аллергического ринита (ремиссия), так и без него, время мукоцилиарного транспорта было укорочено. Это может свидетельствовать о выраженности гиперсекреции железами респираторного тракта, изменении вязкости секрета.

Для исключения муковисцидоза пациентам проводилась потовая проба, которая во всех случаях была отрицательной.

Известно, что структурно разные антигены могут вызывать разные изменения [89], соответственно, отличается и их вклад в развитие патологического процесса [13]. К наиболее значимым в развитии бронхиальной астмы аллергенам относят внутрижилищные (аллергены клещей домашней пыли, тараканов, плесневых грибов), табачной пыли, эпидермальные и внежилищные (аллергены пыльцы растений и спор грибов) [13, 225]. Поэтому

для определения роли сенсibilизации определенными аллергенами сопоставили спектр сенсibilизации пациентов групп 1 и 2.

Вначале для уточнения спектра сенсibilизации был проведен анализ результатов аллергологического тестирования методом скарификационных кожных проб (таблица 25).

Таблица 25. – Положительные скарификационные кожные пробы у детей с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Аллерген	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
Домашняя пыль	46,8 (22/47)	46,3 (25/45)	0,96
Библиотечная пыль	23,4 (11/47)	31,5 (17/54)	0,37
Перо подушки	6,4 (3/47)	16,7 (9/54)	0,10
Клещ	53,2 (25/47)	55,5 (30/54)	0,81
Шерсть собаки	10,6 (5/47)	11,1 (6/54)	0,81
Шерсть кошки	17 (8/47)	20,4 (11/54)	0,86
Шерсть кролика	6,4 (3/47)	5,5 (3/54)	0,59
Морская свинка	6,4 (3/47)	5,5 (3/54)	0,59
Перхоть лошади	6,4 (3/47)	11,1 (6/54)	0,32
Шерсть овцы	2,1 (1/47)	5,5 (3/54)	0,36
Волосы человека	2,1% (1/47)	7,4 (4/54)	0,23
Полынь	8,5 (4/47)	7,4 (4/54)	0,56
Тимофеевка	6,3 (3/47)	9,2 (5/54)	0,44
Мятлик	6,3 (3/47)	7,4 (4/54)	0,58
Овсяница	12,8 (6/47)	9,3 (5/54)	0,40
Ежа	10,6 (5/47)	9,3 (5/54)	0,54
Райграс	6,4 (3/47)	9,3 (5/54)	0,44
Лисохвост	0 (0/47)	0 (0/54)	–
Костер	6,4 (3/47)	1,8 (1/54)	0,26
Полевица	6,4 (3/47)	3,7 (2/54)	0,43
Амброзия	2,1 (1/47)	1,8 (1/54)	0,72
Лебеда	0 (0/47)	1,8 (1/54)	0,53
Пырей	0 (0/47)	1,8 (1/54)	0,53
Подсолнечник	2,1 (1/47)	0 (0/54)	0,46
Кукуруза	6,4 (3/47)	9,3 (5/54)	0,44
Конопля	2,1 (1/47)	1,8 (1/54)	0,72
Одуванчик	2,1 (1/47)	1,8 (1/54)	0,72
Дуб	4,2 (2/47)	1,8 (1/54)	0,45
Ольха	2,1 (1/47)	1,8 (1/54)	0,72
Лещина	4,2 (2/47)	3,7 (2/54)	0,64
Ясень	0 (0/47)	1,8 (1/54)	0,53
Рожь	0 (0/47)	1,8 (1/54)	0,53
Береза	8,5 (4/47)	3,7 (2/54)	0,27
Клен	0	1,8 (1/54)	0,53
Циклохена	2,1 (1/47)	1,8 (1/54)	0,72

Оценивали также, к какому числу антигенов выявлена сенсibilизация в анализируемой выборке. Поливалентная сенсibilизация отмечена у 53,2% пациентов с группы 1 (25/47) и у 63% детей группы 2 (30/54) ($\chi^2=0,06$, $p=0,81$). Наиболее повторяющимся вариантом в обеих группах была сенсibilизация к 1 аллергену: в группе 1 (с СИЛ) Me (25–75)=1 (1–3), во группе 2 (без СИЛ) Me (25–75)=1 (1–3) ($U=286$, $p=0,90$). По результатам аллергологического тестирования преобладали внутрижилищные бытовые аллергены домашней пыли и клеща.

При уточнении жилищных условий и организации быта пациентов выяснено, что в квартирах проживают 36,2% детей группы 1 (17/47) и 35,2% пациентов группы 2 (19/54) ($\chi^2=0,01$, $p=0,92$). При анализе организации гипоаллергенного быта установлено, что рекомендации выполняли правильно лишь единичные пациенты обеих групп: 2,1% пациентов группы 1 (1/47) и 3,7% детей группы 2 (2/54) ($p=0,28$).

У подавляющего большинства детей обеих групп выявлено в среднем 2 погрешности, среди которых лидировали наличие горшечных растений в комнате пациента и пассивное курение. Обнаружено, что пациенты группы 1 (с СИЛ) проживали в сырых помещениях чаще, чем дети из группы 2 (без СИЛ). Это в определенной степени согласовывается с известным ранее фактом: заболевание напрямую связано с условиями жизни, а наличие сырости и плесени в жилище является фактором, способствующим развитию бронхиальной астмы [103]. Последний факт вызывает особую настороженность, поскольку доказано, что люди, проживающие в сырых помещениях, составляют группу риска развития микозов и грибковой аллергии. Такие пациенты часто страдают от так называемого «синдрома больных зданий». При наличии у пациента грибковой сенсibilизации крайне сложно добиться контроля бронхиальной астмы [53, 245].

При анализе частоты отдельно взятого «нарушения» на момент проведения исследования в анализируемых группах статистически значимых различий выявлено не было (таблица 26). Также статистически значимых

различий не получено при сравнении числа погрешностей в организации быта пациента: в группе 1 $Me (25-75)=2 (2-4)$, в группе 2 – $Me (25-75)=2 (1-4)$ ($U=1118,5$, $p=0,30$).

Таблица 26. – Погрешности в организации гипоаллергенного быта, % (абс.)

Погрешность	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
Сырость в жилье	46,8 (22/47)	0	<0,01*
Печное отопление	42,5 (20/47)	29,6 (16/54)	0,12
Домашнее животное	29,8 (14/47)	31,5 (17/54)	0,85
Неправильная организация спального места	21,3 (10/47)	13 (7/54)	0,20
Горшечные растения	78,7 (37/47)	79,6 (43/54)	0,26
Накопители пыли	31,9 (15/47)	25,9 (14/54)	0,51
Плесень	10,6 (5/47)	18,5 (10/54)	0,20
Активное курение	0	0	–
Пассивное курение:	38,3 (18/47)	46,3 (25/54)	0,42
курит отец	44,4 (8/18)	64 (16/25)	0,17
курит мать	50 (9/18)	32 (8/25)	0,19
курят отец и мать	22,2 (4/18)	8 (2/25)	0,18
курят другие члены семьи	2,1 (1/47)	1,8 (1/54)	0,72

Примечание – *различия статистически значимы.

Следующим этапом оценки спектра сенсibilизации было определение уровня аллерген-специфических иммуноглобулинов E. Для этого из каждой группы случайным образом было отобрано 22 пациента. Соотношение мальчиков и девочек в 1-й группе (пациенты группы 1) оказалось 11/11, во 2-й (группы 2) – 16/6 ($\chi^2=1,53$, $p=0,22$). У этих детей было выполнено определение концентрации общего и аллерген-специфического иммуноглобулина E.

Уровень общего иммуноглобулина E $Me (25-75)$ в группе 1 составил 269,25 (141,33–571,06) МЕ/мл, а в группе 2 – 148,67 (69,5–608,6) МЕ/мл ($U=200,5$, $p=0,33$). Содержание иммуноглобулина E более 960 МЕ/мл было определено у 27,8% пациентов группы 1 (5/22) и 46,7% пациентов группы 2 (7/22) ($\chi^2=0,11$, $p=0,22$) (таблица 27).

Таблица 27. – Содержание общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови пациентов с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Концентрация общего иммуноглобулина Е, МЕ/мл	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
≤25	9,1% (2/22)	13,6% (3/22)	0,50
≥25–<100	9,1% (2/22)	18,2% (4/22)	0,33
>100	81,8% (18/22)	68,2% (15/22)	0,49

Известно, что уровень общего иммуноглобулина Е не связан с концентрацией аллерген-специфических иммуноглобулинов Е, а в большей степени указывает на сенсibilизацию ко многим аллергенам [89], поэтому был проанализирован удельный вес пациентов с моно- и поливалентной сенсibilизацией в обеих группах. Под моновалентной сенсibilизацией понимали выявление у пациента диагностически значимой концентрации специфического иммуноглобулина Е только к 1 из исследуемых аллергенов, под поливалентной, соответственно, – к 2 и более. В 1 группе моновалентная сенсibilизация отмечена у 4 из 22 пациентов, в группе 2 – у 3 из 22 детей (p=1,0). Таким образом, выявлено, что преобладала поливалентная сенсibilизация, как и у большинства пациентов с бронхиальной астмой [13]. Также оценивали, к какому числу антигенов выявлена сенсibilизация: в группе 1 (с СИЛ) чаще всего (40,9% пациентов (9/22)) регистрировалась сенсibilизация к 5 аллергенам: Me (25–75)=5 (3–5), в группе 2 (без СИЛ) – к 3 аллергенам (31,8% пациентов (7/22)): Me (25–75)=3,5 (3–5). Статистически значимых различий в числе «виновных» аллергенов у пациентов сравниваемых групп не получено (U=215,5, p=0,26).

Согласно данным литературы, около 80% детей, имеющих в сыворотке крови иммуноглобулины Е к домашней пыли, имеют иммуноглобулин Е и к антигенам грибов. Это объясняется тем фактом, что последние могут быть компонентом домашней пыли и, возможно, у некоторых детей аллергия к домашней пыли обусловлена сенсibilизацией к грибам [89, 90]. Однако в выполненном нами исследовании такой связи не установлено: концентрация иммуноглобулина Е к грибковым антигенам расценивалась как не достигшая

порогового значения (класс 0). При сопоставлении уровней аллерген-специфических иммуноглобулинов E статистически значимых различий между анализируемыми группами не выявлено; однако следует подчеркнуть, что концентрация специфических иммуноглобулинов E к аллергенам домашней пыли и клещей соответствовала 3–5 классам: к *D. pteronyssinus*, равно как и к *D. farinae*, – у 50% пациентов группы 1 (с СИЛ) (11/22) и у 40,9% пациентов группы 2 (без СИЛ) (9/22), к домашней пыли h1 – у 73% (16/22) и 54% (12/22), домашней пыли h2 – у 59% (13/22) и у 50% (11/22) соответственно (таблица 28). Эти данные могут свидетельствовать о погрешностях в организации гипоаллергенного быта, недостаточном проведении элиминационных мероприятий.

Итак, при сопоставлении особенностей течения перинатального периода, спектров перенесенных и сопутствующих заболеваний, сенсibilизации по данным скарификационных кожных проб и уровням аллерген-специфических иммуноглобулинов E у детей с бронхиальной астмой с СИЛ и без СИЛ не получено статистически значимых различий.

Выводы

1. Пациенты с бронхиальной астмой с СИЛ не отличались от пациентов без СИЛ особенностями течения перинатального периода, спектром перенесенных и сопутствующих заболеваний, а также сенсibilизацией, проживали в городской и сельской местности.

2. Пациенты с бронхиальной астмой с СИЛ чаще проживали в сырых помещениях, а на 1-м году жизни не болели ОРИ.

Таблица 28. – Спектр сенсibilизации и классы иммуноглобулинов Е у пациентов с СИЛ и без СИЛ, абс.

Аллерген	Класс 0			Класс 1			Класс 2			Класс 3			Класс 4			Класс 5		
	Группа		p	Группа		p	Группа		p	Группа		p	Группа		p	Группа		p
	1	2		1	2		1	2		1	2		1	2		1	2	
Эпителия кошки	13	10	#	3	4	#	5	4	#	0	2	#	1	0	#	0	2	#
Эпителия собаки	20	20	#	0	1	#	1	0	#	0	1	#	0	0	–	0	0	–
Оперения канарейки	22	22	–	0	0	–	0	0	–	0	0	–	0	0	–	0	0	–
<i>D. pteronyssinus</i>	8	13	#	1	0	#	2	0	#	7	7	#	1	1	#	3	1	#
<i>D. farinae</i>	7	12	#	0	0	#	4	1	#	7	7	#	1	1	#	3	1	#
Рыжего таракана	0	0	–	0	0	–	0	1	#	0	0	–	0	0	–	0	0	–
Домашней пыли h1	0	0	–	2	7	#	4	3	#	13	9	#	3	3	#	0	0	–
Домашней пыли h2	5	7	#	2	1	#	2	3	#	10	11	#	3	0	#	0	0	#
<i>Cladosporium spp.</i>	22	22	–	0	0	–	0	0	–	0	0	–	0	0	–	0	0	–
<i>Aspergillus fumigatus</i>	22	22	–	0	0	–	0	0	–	0	0	–	0	0	–	0	0	–
<i>Aspergillus niger</i>	18	19	#	2	2	#	2	1	#	0	0	–	0	0	–	0	0	–
<i>Candida albicans</i>	22	22	–	0	0	–	0	0	–	0	0	–	0	0	–	0	0	–
<i>Serpula lacrymans</i>	22	22	–	0	0	–	0	0	–	0	0	–	0	0	–	0	0	–
Деревьев	21	20	#	0	0	–	0	2	#	1	0	#	0	0	–	0	0	–
Раннецветущих трав	19	16	#	0	3	#	1	2	#	2	1	#	0	0	–	0	0	–
Сорных трав	22	19	#	0	0	–	0	1	#	0	2	#	0	0	–	0	0	–
Табачной пыли	22	22	–	0	0	–	0	0	–	0	0	–	0	0	–	0	0	–

Примечание – #уровень различий $p > 0,05$.

3.4.7. Функция внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой со структурными изменениями легких без структурных изменений легких

3.4.7.1 Функция внешнего дыхания при включении в исследование

Для определения состояния функции внешнего дыхания на момент включения в исследование всем пациентам выполняли компьютерную спирометрию. У 13,6% детей (3/22) с персистирующим симптомами бронхиальной астмы из группы 2 к моменту включения в исследование клинические проявления заболевания были купированы парентеральным введением глюкокортикостероидов; при проведении спирометрии нарушений функции внешнего дыхания у них не зарегистрировано (по сравнению с 0% (0/22) в аналогичной подгруппе группы 1, точный критерий Фишера $p=0,13$). Статистически значимых различий по частоте типов нарушения функции внешнего дыхания у детей с СИЛ и без СИЛ не было (таблица 29).

Таблица 29. – Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с астмой с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Состояние функции внешнего дыхания	Группа 1 (с СИЛ)		Группа 2 (без СИЛ)		p ₁	p ₂
	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 1	подгруппа 2		
Обструктивный тип нарушения	90 (18/20)	55,5 (15/27)	81,8 (18/22)	37,5 (12/32)	0,38	0,16
Рестриктивный тип нарушения	0 (0/20)	0 (0/27)	0 (0/22)	0 (0/32)	–	–
Смешанный тип нарушения	10 (2/20)	3,7 (1/27)	4,5 (1/22)	3,1 (1/32)	0,46	0,71
Не нарушена	0 (0/20)	40,7 (11/27)	13,6 (3/22)	56,2 (18/32)	0,13	0,22

Примечания:

1) p₁ – уровень статистических различий между подгруппой 1 (с персистирующим симптомами) группы 1 (с СИЛ) и подгруппой 1 (с персистирующим симптомами) группы 2 (без СИЛ);

2) p₂ – уровень статистических различий между подгруппой 2 (без персистирующего симптома) группы 1 (с СИЛ) и подгруппой 2 (без персистирующего симптома) группы 2 (без СИЛ).

Проанализированы отдельные параметры спирограммы (таблица 30).

Таблица 30. – Функция внешнего дыхания пациентов с СИЛ и без СИЛ

Параметр	Группа 1 (с СИЛ)		Группа 2 (без СИЛ)		p ₁	p ₂	p ₃
	подгруппа 1 (с персистируванием симптомов), среднее (95% ДИ)	подгруппа 2 (без персистирования симптомов), среднее (95% ДИ)	подгруппа 1 (с персистируванием симптомов), среднее (95% ДИ)	подгруппа 2 (без персистирования симптомов), среднее (95% ДИ)			
ФЖЕЛ, %	82,4 (74,9–89,9)	95,6 (90,3–101)	92,3 (87,3–97,3)	97,8 (93,7–102)	0,04*	0,07	0,22
ОФВ ₁ , %	66,6 (59,9–73,3)	85,2 (78–92,4)	80,4 (75,8–85)	91 (85,5–96,4)	<0,01*	<0,01	0,53
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	74,8 (7,8)	81,2 (10,8)	81,7 (10,1)	86,2 (8,9)	<0,01*	0,01*	0,13
Индекс Тиффно	80,2(74,3–86,1)	85 (78,8–91,2)	88,5 (83,7–93,4)	89,1 (85,2–92,9)	0,02*	0,03*	0,1
ПОС, %	80,2 (74,3–86,1)	85 (78,8–91,2)	88,5 (83,7–93,4)	89,1 (85,2–92,9)	0,02*	0,08	0,3
МОС ₂₅ , %	54,5 (46,6–62,3)	72,4 (63,3–81,6)	65,8 (56,8–74,8)	82,9 (75,1–90,8)	0,01*	0,09	0,1
МОС ₅₀ , %	46,2 (40,2–52,3)	71 (59,3–82,6)	65,1 (56,5–73,8)	83,3 (73–93,6)	<0,01*	<0,01*	0,09
МОС ₇₅ , %	39,2 (32–46,4)	64,4 (54,6–74,2)	60,9 (51–70,8)	80,8 (67,5–94)	<0,01*	<0,01*	0,11
СОС ₂₅₇₅ , %	47,4 (40,6–54,2)	74,3 (63,3–85,3)	67,5 (58,4–76,5)	86,7 (74,9–98,4)	<0,01*	<0,01*	0,16

Примечания:

- 1) p₁ – уровень статистических различий между группой 1 (с СИЛ) и группой 2 (без СИЛ);
- 2) p₂ – уровень статистических различий между подгруппой 1 (с персистируванием симптомов) группы 1 (с СИЛ) и подгруппой 1 (с персистируванием симптомов) группы 2 (без СИЛ);
- 3) p₃ – уровень статистических различий между подгруппой 2 (без персистирования симптомов) группы 1 (с СИЛ) и подгруппой 2 (без персистирования симптомов) группы 2 (без СИЛ);
- 4) *уровень различий статистически значим.

Установлено, что у детей с персистирующим симптомом бронхиальной астмы из группы 1 показатели $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, индекс Тиффно, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$ и $СОС_{2575}$ были ниже, чем у пациентов аналогичной подгруппы группы 2.

Это согласуется с уже известным фактом: в снижении $МОС_{75}$ имеет значение снижение эластической тяги легких, например у пациентов с эмфиземой легких [57], а клиническая картина у пациентов с контролируемой астмой с обструкцией на уровне дистальных дыхательных путей средней и тяжелой степени не отличима от таковой у пациентов с контролируемой астмой средней и тяжелой степени без обструкции на уровне дистальных дыхательных путей [326].

3.4.7.2 Проба с физической нагрузкой у пациентов с бронхиальной астмой со структурными изменениями легких и без структурных изменений легких

Согласно выстроенному дизайну исследования проба для определения неспецифической бронхиальной гиперреактивности была проведена 11 пациентам группы 1 (с СИЛ) и 18 пациентам группы 2 (без СИЛ).

Все эти пациенты в течение предшествовавших настоящему исследованию 12 месяцев получали базисную терапию ингаляционными кортикостероидами в соответствии с существующими стратегиями лечения, никто из них не принимал ингибиторы лейкотриеновых рецепторов. При этом уточняли объем предшествующей терапии, поскольку известно, что применение флутиказона [81] и ингибиторов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) [82] способно корректировать гиперреактивность бронхов у детей с астмой.

При выполнении теста с физической нагрузкой через 15 мин зафиксирована положительная проба у 18,2% детей из группы 1 (2/11) и 22,2% детей из группы 2 (4/18) (точный критерий Фишера, $p=0,59$). Не получено статистически значимых различий и по изменениям показателей функции внешнего дыхания (таблица 31).

Таблица 31. – Изменение показателей функции внешнего дыхания в пробе с физической нагрузкой, %, среднее (95% ДИ)

Параметр, %	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
Δ ФЖЕЛ	-2,2 (-5,5-1,2)	1,1 (-2,9-5,0)	0,24
Δ ОФВ ₁	-1,2 (-4,6-2,3)	-0,8 (-6,1-4,5)	0,91
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	1,5 (-3,4-6,3)	-2,0 (-5,1-1,1)	0,42
Δ ПОС	-1,2 (-10-7,6)	0,4 (-7,8-8,6)	0,79
Δ МОС ₂₅	-0,7 (-9,4-7,9)	-2,4 (-13,7-8,8)	0,82
Δ МОС ₅₀	0,9 (-13,9-15,7)	-4,4 (-15,5-6,8)	0,54
Δ МОС ₇₅	16,2 (-1,2-33,7)	-3,5 (-16,8-9,8)	0,06
Δ СОС ₂₅₇₅	3,5 (-10,7-17,8)	-5,3 (-16,6-5,9)	0,30

Через 60 мин у 100% пациентов группы 1 (с СИЛ) (11/11) и 94% пациентов группы 2 (без СИЛ) (17/18) показатели функции внешнего дыхания находились в границах нормальных значений (критерий Фишера p=0,62).

У 1 из пациентов группы 2 (без СИЛ) была выраженная неспецифическая гиперреактивность бронхов, выявленная при проведении теста с физической нагрузкой, что проявлялось в сохранении сниженных показателей функции внешнего дыхания через 60 мин после нагрузки и затем в течение еще 5 последующих дней, что потребовало дополнительного назначения ингаляционного бронхолитического лекарственного средства.

На 6-й день после проведения пробы с физической нагрузкой зафиксированы показатели, указывающие на отсутствие нарушений функции внешнего дыхания. При этом самочувствие пациента не ухудшилось, ребенок не отмечал затруднения дыхания, кашля или одышки, аускультативная картина также не изменилась, сатурация капиллярной крови кислородом находилась в пределах нормы.

Итак, не выявлено статистически значимых различий по частоте неспецифической гиперреактивности бронхов в тесте с физической нагрузкой среди обследованных детей с бронхиальной астмой с СИЛ и без СИЛ.

Таблица 32. – Частота положительных проб с бронхолитиками у детей с СИЛ и без СИЛ, % (n)

Лекарственное средство	Группа 1 (с СИЛ)		Группа 2 (без СИЛ)		p ₁	p ₂
	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 1	подгруппа 2		
Сальбутамол	65 (13/20)	37,5 (6/16)	47,4 (9/19)	78,6 (11/14)	0,22	0,03*
Фенотерол	65 (13/20)	43,7 (7/16)	63,2 (12/19)	64,3 (9/14)	0,58	0,22
Ипратропия бромид	55 (11/20)	43,7 (7/16)	36,8 (7/19)	28,6 (4/14)	0,21	0,32
Ипратропия бромид/фенотерол	30 (6/20)	87,5 (14/16)	78,9 (15/19)	92,9 (13/14)	<0,01*	0,55
Формотерол через 15 мин	45 (9/20)	43,7 (7/16)	52,6 (10/19)	64,3 (9/14)	0,44	0,22
Формотерол через 30 мин	45 (9/20)	56,2 (9/16)	42,1 (8/19)	71,4 (10/14)	0,56	0,32
Формотерол через 120 мин	80 (16/20)	68,7 (11/16)	78,9 (15/19)	100 (14/14)	0,62	0,03*

Примечания:

- 1) p₁ – уровень статистических различий между подгруппой 1 (с персистированием симптомов) группы 1 (с СИЛ) и подгруппой 1 (с персистированием симптомов) группы 2 (без СИЛ);
- 2) p₂ – уровень статистических различий между подгруппой 2 (без персистиования симптомов) группы 1 (с СИЛ) и подгруппой 2 (без персистиования симптомов) группы 2 (без СИЛ);
- 3) *уровень различий статистически значим.

Таблица 33. – Прирост ОФВ₁ в пробах с бронхолитиками

Параметр	Лекарственное средство					p
	сальбутамол (1)	фенотерол (2)	ипратропия бромид/фенотерол (3)	ипратропия бромид (4)	формотерол через 15 мин (5)	
Δ ЖЕЛ	2,9 (0,6–5,1) ^{#3-1}	5 (3,1–6,9)	7,5 (4,1–10,9)	1,8 (–1,9–5,4) ^{§;#3-4}	3,4 (1,9–4,8) ^{#3-5}	0,01*
Δ ОФВ ₁	7,9 (5–10,8) ^{*1-3}	10 (6,9–13,1)	14,3 (10,9–17,6)	7,4 (3,4–11,4) ^{*3-4}	7,7 (5,4–10) ^{*3-5}	<0,01*
Δ ПОС	7,6 (2,2–13,1) ^{#3-1}	13 (7,9–18,2) ^{#3-2}	23,3 (12,7–33,9)	8,4 (–1,7–18,5) ^{§; #3-4}	10,7 (5,2–16,2) ^{#3-5}	0,01*
Δ МОС ₂₅	13,3 (6,9–19,7)	18 (11,8–24,3)	24,9 (16,6–33,3)	13,2 (2–24,3)	15,1 (9,0–21,3)	0,16
Δ МОС ₅₀	18,4 (11,2–25,7)	21,1 (12,8–29,4)	26,9 (20,2–33,5)	23,8 (13–34,6)	15,8 (8,8–22,8)	0,27
Δ МОС ₇₅	27,2 (17,3–37,1)	25,6 (15,2–36,1)	34,7 (23,9–45,6)	27,9 (18,5–37,3)	24,2 (16,8–31,6)	0,51
Δ СОС ₂₅₇₅	19,5 (12,5–26,5)	22,1 (13,5–30,6)	28,2 (22,4–34)	23,1 (13,1–33,0)	17,4 (11,3–23,5)	0,25

Примечания:

1) § нет прироста;

2) *статистически значимые различия ($p < 0,05$) между показателями в группах бронхолитиков с учетом поправки на множественные сравнения;

3) #статистически значимые различия ($p < 0,05$) между показателями в группах бронхолитиков без учета поправки на множественные сравнения.

Таблица 34. – Прирост суммарной величины параметров МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ в пробах с бронхолитиками у пациентов с СИЛ и без СИЛ, %, Ме (25–75)

Лекарственное средство	Группа 1 (с СИЛ)		Группа 2 (без СИЛ)		p ₁	p ₂
	подгруппа 1 (с персистируванием симптомов)	подгруппа 2 (без персистирования симптомов)	подгруппа 1 (с персистируванием симптомов)	подгруппа 2 (без персистирования симптомов)		
Сальбутамол	52,5 (15–135)	45,5 (1–122,5)	23,5 (–6–47)	61,5 (24–12)	0,04*	0,6
Фенотерол	102 (29–150,5)	31 (–17,5–104)	18 (0–121)	50 (–12–85)	0,13	0,72
Ипратропия бромид/фенотерол	109 (61–105,5)	67,5 (35,5–92,5)	50 (0–94)	75 (64–94)	0,04*	0,6
Ипратропия бромид	62 (–4–123)	44,5 (–2,5–65)	59 (14–105)	6 (–25–141)	0,65	1,0
Формотерол через 15 мин	40,5 (23–63)	40,5 (18–82)	59,5 (15–97)	70,5 (34–117)	0,5	0,37
Формотерол через 30 мин	40,5 (18–82)	37,5 (14,5–64,5)	54 (16–120)	87 (40–159)	0,56	0,15
Формотерол через 120 мин	64,5(29–97)	64,5 (44–121)	92,5 (37–144)	114 (76–173)	0,16	0,07

Примечание – *уровень различий статистически значим.

3.4.7.3. Пробы с бронхолитиками у пациентов со структурными изменениями легких и без структурных изменений легких

По результатам выполненных проб анализировали частоту достижения физиологического эффекта использованных лекарственных средств – получения положительной бронходилатационной пробы (таблица 32), а также динамику $ОФВ_1$, $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$ (таблицы 33 и 34).

Далее было проанализировано, с каким числом лекарственных средств получен физиологический эффект бронхолитиков. При сопоставлении данных статистически значимых различий получено не было: при наличии персистирующих симптомов бронхиальной астмы в группе 1 (с СИЛ) физиологический эффект чаще всего получали на 4 бронхолитика $Me(25-75)=4(3-4,5)$, в группе 2 (без СИЛ) – на 2 ($Me(25-75)=3(2-4)$; $U=158$; $p=0,52$); при отсутствии персистирующих симптомов бронхиальной астмы в группе 1 физиологический эффект чаще всего получали на 2 бронхолитика $Me(25-75)=2,5(2-4,5)$, в группе 2 – также на 2 $Me(25-75)=2,5(2-4,5)$; $U=86$; $p=0,28$). Во всех случаях у пациентов обеих групп бронхиальная обструкция была обратима под действием использованных лекарственных средств.

При анализе случаев, когда физиологический эффект не был достигнут, выявлено, что у части детей проходимость бронхов не только не улучшалась, а ухудшалась под действием бронхолитика: получены отрицательные значения прироста параметров $ОФВ_1$ (таблица 35) и суммы параметров $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$ (таблица 36). При этом реже такая ситуация отмечалась в случае пробы с бронхолитиками у детей с персистирующими симптомами бронхиальной астмы группы 1 (с СИЛ), чем у аналогичной подгруппы группы 2 (без СИЛ).

Примечателен тот факт, что ни один пациент не отмечал ухудшения самочувствия и какого-либо ухудшения состояния. Выраженная бронхоконстрикция после ингаляции бронхолитика, как известно, считается признаком β -адренергического дисбаланса [87].

У всех пациентов во время проведения бронхолитических проб сатурация капиллярной крови кислородом находилась в пределах нормы.

Таблица 35. – Частота снижения ОФВ₁ у пациентов с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Лекарственное средство	Группа 1 (с СИЛ)		Группа 2 (без СИЛ)		p ₁	p ₂
	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 1	подгруппа 2		
Сальбутамол	71,4 (5/7)	40 (4/10)	30 (3/10)	33,3 (1/3)	0,11	0,68
Фенотерол	42,9 (3/7)	66,7 (6/9)	57,1 (4/7)	60 (3/5)	0,50	0,62
Ипратропия бромид/фенотерол	7,1 (1/14)	0 (0/2)	100 (4/4)	100 (1/1)	<0,01*	0,33
Ипратропия бромид	44 (4/9)	33,3 (3/9)	66,7 (8/12)	50 (5/10)	0,28	0,34
Формотерол через 15 мин	45 (5/11)	55,5 (5/9)	44,4 (4/9)	60 (3/5)	0,18	0,66
Формотерол через 30 мин	45 (5/11)	57 (4/7)	18,2 (2/11)	25 (1/4)	0,18	0,35
Формотерол через 120 мин	50 (2/4)	20 (1/5)	25 (1/4)	0/0	0,5	–

Примечания:

1) p₁ – уровень статистических различий между подгруппой 1 (с персистирующим симптомом) группы 1 (с СИЛ) и подгруппой 1 (с персистирующим симптомом) группы 2 (без СИЛ);

2) p₂ – уровень статистических различий между подгруппой 2 (без персистирования симптомов) группы 1 (с СИЛ) и подгруппой 2 (без персистирования симптомов) группы 2 (без СИЛ);

3) *уровень различий статистически значим.

Таблица 36. – Частота снижения суммы показателей МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ у пациентов с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Лекарственное средство	Группа 1 (с СИЛ)		Группа 2 (без СИЛ)		p ₁	p ₂
	Подгруппа 1 (с персистирующим симптомом)	Подгруппа 2 (без персистирования симптомов)	Подгруппа 1 (с персистирующим симптомом)	Подгруппа 2 (без персистирования симптомов)		
Сальбутамол	42,9 (3/7)	40 (4/10)	60 (6/10)	33,3 (1/3)	0,42	0,68
Фенотерол	42,9% (3/7)	66,7% (6/9)	71,4 (5/7)	80 (4/5)	0,30	0,54
Ипратропия бромид/ фенотерол	7,1 (1/14)	0 (0/2)	100 (4/4)	100 (1/1)	<0,01*	0,59
Ипратропия бромид	33,3 (3/9)	44,4 (4/9)	58,3 (7/12)	50 (5/10)	0,25	0,59
Формотерол через 15 мин	27,3 (3/11)	33,3 (3/9)	22,2 (2/9)	40 (2/5)	0,60	0,62
Формотерол через 30 мин	18,2 (2/11)	14,3 (1/7)	9 (1/11)	25 (1/4)	0,50	0,62
Формотерол через 120 мин	25% (1/4)	0 (0/5)	25 (1/4)	0 (0/0)	0,79	–

Примечания:

1) p_1 – уровень статистических различий между подгруппой 1 (с персистирующим симптомом) группы 1 (с СИЛ) и подгруппой 1 (с персистирующим симптомом) группы 2 (без СИЛ);

2) p_2 – уровень статистических различий между подгруппой 2 (без персистирования симптомов) группы 1 (с СИЛ) и подгруппой 2 (без персистирования симптомов) группы 2 (без СИЛ);

3) *уровень различий статистически значим.

Прирост анализируемых показателей у одного и того же пациента под действием разных бронхолитиков отличался. Это подтолкнуло нас к следующему шагу: сопоставить, совпадает ли используемый в повседневной жизни пациентом бронхолитик с тем лекарственным средством, выраженность ответа на который по данным бронходилатационных проб была у пациента максимальной. Были получены 3 варианта.

1. «Совпали»: используемое дома бронхолитическое лекарственное средство вызывало максимальное улучшение бронхиальной проходимости в выполненных пробах: у 40% детей подгруппы 1 (с персистирующим симптомом) группы 1 (с СИЛ) (8/20) и 37% аналогичной подгруппы группы 2 (без СИЛ) (7/19) ($p=0,55$); у 44% пациентов подгруппы 2 (без персистирования симптомов) группы 1 (7/16) и 57% группы 2 (8/14) ($p=0,36$).

2. «Не совпали»: используемое дома бронхолитическое лекарственное средство не вызывало максимальное улучшение бронхиальной проходимости в выполненных пробах: у 50% детей подгруппы 1 группы 1 (10/20) и 42% аналогичной подгруппы группы 2 (8/19) ($p=0,43$); у 31% пациентов подгруппы 2 группы 1 (5/16) и 36% группы 2 (5/14) ($p=0,55$).

3. Максимальное улучшение бронхиальной проходимости в выполненных пробах зафиксировано с используемым дома бронхолитическим лекарственным средством и еще одним лекарственным средством – такая ситуация была у 10% детей подгруппы 1 группы 1 (2/20) и 21% аналогичной

подгруппы группы 2 (4/19) ($p=0,30$); у 25% пациентов подгруппы 2 группы 1 (4/16) и 7% аналогичной подгруппы группы 2 (1/14) ($p=0,19$).

Итак, диагностированная у пациентов с СИЛ бронхиальная обструкция была обратима под действием как минимум одного из использованных лекарственных средств. Частота достижения физиологического эффекта различается для применяемых ингаляционных бронхолитиков, что обуславливает необходимость индивидуализированного подбора бронхолитика для купирования приступа бронхиальной астмы.

3.4.7.4. Индивидуализированный подбор лекарственного средства для купирования бронхиальной обструкции у пациентов со структурными изменениями легких и без структурных изменений легких

В структуре пациентов приемных отделений стационаров США, Австралии, Западной Европы около 12% составляют пациенты с обострением астмы, из них 20–30% нуждаются в госпитализации в специализированные отделения, а 4% – в отделения реанимации и интенсивной терапии [33]. Известно, что обострение может развиваться по двум сценариям: медленное или быстрое прогрессирование симптомов. Во втором случае остановка дыхания и смертельный исход возможны уже в первые 1–3 ч после появления первых симптомов, однако, как правило, свойственен быстрый ответ на терапию [33]. Именно поэтому крайне важно, чтобы пациент знал, каким конкретно бронхолитическим лекарственным средством он может эффективно купировать приступ.

Одним из подходов к реализации персонализированной медицины считают фармакогенетику. Однако, с одной стороны, это дорогостоящий метод доступный не всем пациентам, с другой – фармакогенетика решает не все проблемы персонализации лекарственной терапии. Так, предсказательным гено- и фенотипированием можно обеспечить примерно 15–20% индивидуализированного подбора лекарств и их доз, для 15–40% случаев анализ генетического полиморфизма имеет меньшее значение из-за

полигенного влияния на исход лекарственного лечения, для 50% пациентов фармакогенетический подход никак не будет влиять на подбор лекарств, потому что другие физиологические и средовые факторы оказывают более сильное влияние, чем наследственные [52].

Если приступ удастся купировать ингаляцией подобранного конкретному пациенту бронхолитика, выгоду получает не только пациент (облегчение наступило быстро), но и государство, поскольку снижаются прямые затраты: оплата рабочего времени врача и медсестры, вызова бригады скорой медицинской помощи, стоимости лекарственных средств – других бронхолитиков, возможно, системных кортикостероидов, шприцев и другого расходуемого материала [38].

Согласно полученным нами данным частота достижения физиологического эффекта бронхолитиков у пациентов с бронхиальной астмой различна. На наш взгляд, целесообразно осуществлять выбор лекарственного средства с учетом индивидуального ответа пациента по следующему алгоритму.

При выявлении у пациента нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному или смешанному типу по данным компьютерной спирометрии для определения обратимости нарушения бронхиальной проходимости проводится серия бронходилатационных проб. Последовательно, по одной бронходилатационной пробе в день, пациенту проводят тесты с фенотеролом, сальбутамолом, ипратропия бромидом, фенотеролом/ипратропия бромидом, формотеролом. Повторное исследование после ингаляции лекарственного средства осуществляют через 15 мин в случае использования сальбутамола и фенотерола, через 30 мин – при применении ипратропия бромида и ипратропия бромида/фенотерола, через 15, 30 и 120 мин при использовании формотерола.

Интерпретация полученных результатов проводится поэтапно.

1. Диагностика обратимости бронхиальной обструкции. Если бронходилатационные пробы со всеми используемыми в методе

лекарственными средствами являются отрицательными, бронхиальная обструкция считается необратимой. Если хотя бы одна проба положительная, обструкция считается обратимой под действием данного бронхолитического лекарственного средства.

2. Индивидуализированный подбор бронхолитической терапии. В том случае если положительные бронходилатационные пробы получены при использовании нескольких (более 1) лекарственных средств, следует провести следующий анализ данных. Выбор лекарственного средства для дальнейшего использования пациентом как средства купирования бронхиальной обструкции проводится по максимальному приросту $ОФВ_1$ или суммарного показателя ($МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$). Если указанным критериям соответствуют несколько лекарственных средств (совпадают значения прироста по указанным параметрам), предпочтение следует отдать наиболее безопасному для данного пациента (учитывать профиль «эффективность/безопасность»).

Например, у пациента с бронхиальной астмой с СИЛ и сопутствующей артериальной гипертензией были получены положительные пробы с фенотеролом и ипратропия бромидом/фенотеролом. Предпочтение следует отдать ипратропия бромиду/ фенотеролу, поскольку у него риск нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы ниже, чем у фенотерола.

Предложенный алгоритм изложен в инструкции по применению «Метод выбора бронхолитического лекарственного средства у детей школьного возраста с бронхиальной астмой» [55]. Еще одно преимущество использования проб с 5 бронхолитиками – это возможность уточнения обратимости бронхиальной обструкции, не прибегая к использованию теста с системными кортикостероидами. Этот тест подразумевает использование преднизолона в суточной дозе 30 мг в течение 14 дней с последующим контролем функции внешнего дыхания [94] или в суточной дозе 0,5 мг/кг (однако не более 40 мг в сутки) 10 дней с последующей пробой с бронхолитиком [66].

Как известно, необратимая обструкция является критерием для признания утраты здоровья III степени [56]. Таким образом, мы можем более

точно диагностировать необратимость бронхиальной обструкции, исключить ложноотрицательные пробы с бронхолитиком, обусловленные индивидуальной нечувствительностью к лекарственному средству, и, соответственно, избежать ошибочного признания степени утраты здоровья. Это, в свою очередь, связано не только со снижением затрат на выплаты пособий по инвалидности, бесплатное санаторно-курортное лечение, но и с расширением возможностей конкретного ребенка – условиями его обучения и профессионального маршрута. Немаловажен и тот факт, что на фоне применения бронхолитиков риск развития нежелательных реакций ниже. Так, через 5–7 дней перорального приема преднизолона в суточной дозе 20–30 мг может наступить недостаточность надпочечников, что указано в инструкции по медицинскому применению данного средства, размещенной в реестре лекарственных средств Республики Беларусь (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»).

Необходимо также рассмотреть затраты на проведение данных тестов (таблица 37).

Таблица 37. – Затраты на лекарственные средства для проведения бронходилатационных тестов

Лекарственное средство	Цена 1 упаковки, бел. руб.*	Упаковка	Средняя цена 1 дозы, бел. руб.	Затраты на лекарственное средство на 1 пробу, бел. руб.
Сальбутамол	21 450–54 450	200 доз, 1 доза=100 мкг	190	190
Фенотерол	68 100–93 950	200 доз, 1 доза=100 мкг	405	405
Ипратропия бромид	54 100–118 550	200 доз, 1 доза=20 мкг	432	432
Ипратропия бромид/ фенотерол	130 700–165 900	200 доз, 1 доза=20 мкг ипратропия бромид и 50 мкг фенотерола	741	741
Формотерол	207 000–213 500	60 капсул, 1 капсула=12 мкг	3504	3504
Преднизолон	4400–12 750	50 таблеток, 1 таблетка=5 мг	1020** 1360*****	14 280*** 13 600*****

Примечания:

- 1) *по данным <http://apteka.103.by> на 16.00 22.09.14 г.;
- 2) **стоимость суточной дозы 30 мг;
- 3) ***стоимость курсовой дозы преднизолона при использовании 30 мг в сутки 14 суток;
- 4) ****стоимость суточной дозы 40 мг;
- 5) ***стоимость курсовой дозы преднизолона при использовании 40 мг в сутки 10 суток.

Таким образом, затраты на ингаляционные бронхолитики составят:
190 бел. руб. + 405 бел. руб.+ 432 бел. руб.+ 741 бел. руб.+ 3504 бел. руб. =
= 5272 бел. руб.

При сравнении методов использованы актуальные на момент анализа подходы [59]. Расчет выполнялся исходя из условия максимальной курсовой дозы преднизолона.

Итак, очевидно, что по сравнению с тестом с преднизолоном предлагаемый метод обладает рядом преимуществ:

1) медицинский эффект (повышение уровня качества оказания медицинских услуг): является более быстрым (5 суток вместо 14 либо 10), безопасным (меньше потенциальных нежелательных реакций), одновременно с диагностикой обратимости бронхиальной обструкции позволяет осуществить подбор бронхолитика для купирования приступа бронхиальной астмы у ребенка, в том числе с наличием структурной патологии легких;

2) социальный эффект: является доступным для пациентов, ориентирован на конкретного пациента (индивидуализированный подход) и не требует «борьбы с гормонофобией», повышает удовлетворенность пациентов качеством выполненного исследования;

3) экономический эффект, рассчитанный с применением анализа минимизации стоимости (затрат): до 2,7 раза дешевле, чем преднизолон при условии использования максимальной дозы преднизолона.

Таким образом, для ребенка с бронхиальной астмой с СИЛ следует индивидуализированно выбирать бронхолитические лекарственные средства, опираясь на результаты проб с 5 ингаляционными средствами (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид/фенотерол, ипратропия бромид, формотерол). Такой подход позволит не только подобрать средство скорой помощи, но и диагностировать обратимость бронхиальной обструкции.

Выводы

1. У пациентов с бронхиальной астмой с СИЛ по сравнению с пациентами с бронхиальной астмой без СИЛ выявлено статистически значимое ухудшение функции внешнего дыхания.
2. Бронхиальной реактивностью по данным пробы с физической нагрузкой у пациентов с астмой с СИЛ и без СИЛ не отличается.
3. Бронхиальная обструкция у пациентов с наличием СИЛ носит обратимый характер, однако частота достижения физиологического эффекта (бронходилатация) при применении различных бронхолитиков отличается, что требует индивидуализированного подбора лекарственного средства.
4. Для диагностики обратимости бронхиальной обструкции целесообразно использовать последовательные пробы с 5 ингаляционными бронхолитиками: сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид/фенотерол, ипратропия бромид, формотерол.

3.5. Бронхиальная астма со структурными изменениями легких как отдельный фенотип заболевания

При сравнении групп пациентов с бронхиальной астмой с СИЛ и без СИЛ на предыдущих этапах анализа нами выявлены отличительные особенности, характерные для астмы с СИЛ (таблица 38), в этой группе пациентов установлено снижение показателей функции внешнего дыхания.

Затем был осуществлен многофакторный анализ для двух групп с помощью логистической регрессии. В предварительную модель многофакторного анализа включались переменные, которые показали статистическую значимость в однофакторном анализе на уровне $p < 0,2$, а также конфаундеры «пол» и «возраст».

Поскольку предварительная модель показала полное разделение групп, то отдельно был выделен предиктор «сырое помещение», который выявлен только у пациентов группы 1 (с СИЛ) в 47% случаев. Подмножество пациентов, которые не проживали в сырых помещениях, проанализировано заново (таблица 39). Затем предварительная модель редуцировалась с помощью алгоритма пошагового исключения на основе информационного критерия Акаике.

Таблица 38. – Отличительные особенности астмы с СИЛ, % (абс.)

Параметр	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p_1	r	p_2
Аллергический ринит манифестировал после дебюта бронхиальной астмы**	92 (35/47)	75 (32/54)	0,04*	0,16	0,1
Ребенок не болел ОРИ на 1-м году жизни	87 (41/47)	67 (36/54)	0,02*	0,24	0,01*
Сырость в жилище	46,8 (22/47)	0 (0/54)	<0,01*	0,56	<0,01*
Дефицит массы тела у мальчиков	15,6 (5/47)	0 (0/54)	0,02*	0,24	0,01*
Неконтролируемое течение тяжелой астмы	50 (4/8)	0 (0/54)	0,05*	0,22	0,03*
Отхождение мокроты при приступе	17 (8/47)	1,8 (1/54)	0,01*	0,19	0,01*
Возраст дебюта бронхиальной астмы, Ме (25–75), лет	6 (3,5–7)	5 (3–6)	0,05*	0,22	0,03*

Примечания:

- 1) *уровень различий статистически значим;
- 2) **всеобщий аллергический ринит был у 38 пациентов группы 1 (с СИЛ) и 43 пациентов группы 2 (без СИЛ);
- 3) p_1 – уровень различий между группами 1 и 2;
- 4) r – коэффициент корреляции с наличием СИЛ;
- 5) p_2 – уровень значимости коэффициента корреляции.

Таблица 39. – Значимость признаков для бронхиальной астмы с СИЛ как отдельного фенотипа

Признак	Предварительная модель		Окончательная модель	
	β	p	β	p
Возраст	0,16	0,36	–	–
Мужской пол	1,14	0,17	–	–
Дебют астмы после 6 лет	1,10	0,15	1,45	0,02
ИМТ <5-й перцентили	5,40	0,28	–	–
Отсутствие ОРИ на 1-м году жизни	2,36	0,02	1,86	0,03
Отхождение мокроты	2,52	0,14	–	–
Дебют аллергического ринита после манифестации бронхиальной астмы	0,91	0,29	–	–
ЖЕЛ, %	0,00	0,99	–	–
ФЖЕЛ, %	-0,01	0,91	–	–
ОФВ ₁ , %	0,09	0,58	–	–
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	0,09	0,55	–	–
Индекс Тиффно	-0,01	0,80	–	–
МОС ₂₅ , %	-0,03	0,56	–	–
МОС ₅₀ , %	-0,13	0,19	–	–
МОС ₇₅ , %	-0,13	0,07	-0,03	0,02
СОС ₂₅₇₅ , %	0,17	0,26	–	–
ПОС, %	-0,00	0,96	–	–

После получения окончательной модели путем экспоненцирования соответствующего коэффициента регрессии и его доверительного интервала для каждого признака из окончательной модели рассчитывалось отношение шансов и доверительные интервалы. Уравнение для расчета риска строилось на основании линейной комбинации полученных предикторов. Таким образом, мы предлагаем использовать следующий алгоритм поиска СИЛ у пациента с астмой средней степени/тяжелой.

1. Если пациент с бронхиальной астмой среднетяжелого/тяжелого течения проживает в сыром помещении, ему показано КТ органов грудной клетки.

2. В других случаях рассчитывается величина риска по формуле:

$$\text{Risk} = 1,45x_1 + 1,86x_2 - 0,028x_3 - 1,1 \quad .$$

где $x_1=1$, если астма дебютировала в 6 лет и позднее, иначе $x_1=0$;

$x_2=1$, если ОРИ отсутствовали на 1-м году жизни, иначе $x_2=0$;

$x_3=\text{МОС}_{75}$, %.

Если $\text{Risk}>0$, то пациенту показана КТ органов грудной клетки.

Чувствительность алгоритма 72%, 95% ДИ (57–84)%; специфичность – 96%, 95% ДИ (87–100)%.

Вывод. Бронхиальная астма с СИЛ может рассматриваться как отдельный фенотип заболевания, для которого характерен дебют в школьном возрасте, отсутствие ОРИ на 1-м году жизни, проживание пациента в сыром помещении, снижение показателей функции внешнего дыхания, преимущественно МОС_{75} . Для принятия решения о необходимости выполнения КТ органов грудной клетки с целью исключения СИЛ целесообразно использовать предложенный двухэтапный алгоритм.

ГЛАВА 4

ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С УЧЕТОМ ФЕНОТИПА

4.1. Общие принципы лечения бронхиальной астмы

Программа лечения пациента с бронхиальной астмой широкая и включает:

- 1) обучение ребенка и его семьи;
- 2) контроль триггеров;
- 3) мониторинг астмы;
- 4) фармакотерапия;
- 5) иммунотерапия.

Обучение ребенка и его семьи. Обучение при астме – это непрерывный процесс, повторяемый и дополняемый при каждой консультации. Существует общий консенсус по базовым элементам обучения при астме. Оно должно включать важнейшую информацию о течении заболевания, необходимости длительной терапии и различных ее видах («контролирующие» и «облегчающие») и должно излагаться с учетом социокультурного уровня семьи. Обучение самоконтролю – неотъемлемая часть процесса, предназначенная помочь пациенту и/или семье достичь и поддерживать контроль бронхиальной астмы. Рекомендуется использование письменного персонализированного плана лечения. План действий при бронхиальной астме включает режим с ежедневным приемом лекарственного средства, а также инструкции для раннего выявления и надлежащего лечения обострений при утрате контроля бронхиальной астмы.

Контроль триггеров. Симптомы бронхиальной астмы и обострения запускаются триггерами. Внутрижилищные аллергены (пылевой клещ, домашние животные, тараканы и плесневые аллергены) считаются основными виновниками и являются мишенями для специфических вмешательств. Полное исключение аллергенов практически невозможно и часто ограничивается пациентом. Внешние аллергены (пыльцевые, грибковые) обычно поддаются

контролю хуже, так как их уровни невозможно модифицировать вмешательством человека, и нахождение дома в течение соответствующих периодов может быть единственным рекомендуемым подходом. Любой попытке снизить экспозицию аллергена должно предшествовать тщательное аллергообследование. Обязательны мотивация к отказу от активного и пассивного курения, домашних и внешних раздражителей. При относительно редких случаях повышенной чувствительности детей с бронхиальной астмой к лекарственным средствам (нестероидные противовоспалительные средства) или пище нужно полностью их исключить только после доказательства причинной связи.

Мониторинг бронхиальной астмы может осуществляться разными методами. Больше внимание уделяется динамической (ежемесячно, каждые 3 мес, ежегодно) оценке степени контроля бронхиальной астмы. Актуальны пикфлоуметрия, различные варианты опросников (АСТ- тест).

Пикфлоуметрия – наиболее доступный и информативный метод оценки ФВД, оценивающий только 1 показатель – ПОС. Метод применим у детей с 5 лет. Тест выполняется 2 раза в день через 12 ч в положении стоя при горизонтальном положении прибора до ингаляции ЛС. После максимального вдоха осуществляют резкий максимально быстрый выдох через пикфлоуметр. Тест повторяют минимум 3 раза. Наибольший результат фиксируется в индивидуальный график наблюдения (дневник пациента). Ежедневная регистрация показателей называется *мониторингом ПОС*. Важно соблюдать часы утреннего и вечернего выполнения теста: все время в одно и то же время с интервалом в 12 часов, например, в 8-00 и 20-00.

График оценивается по форме кривой, максимальным значениям ПОС, суточным размахам колебаний ПОС. Ориентировочные нормы указаны в справочных таблицах.

Предложено рассчитывать должную величину ПОС при длине тела ребенка > 10 см по формуле G.Polgar et al. (1971г.) [57]:

$$\text{ПОС} = -425,5714 + 5,2428 \times \text{рост, см.}$$

Индивидуальная норма – усредненное наилучшее значение ПОС для данного пациента в периоде ремиссии заболевания (определяется при наилучшем самочувствии и полном отсутствии симптомов бронхиальной астмы в течение 2-3 недель). Метод «парных кривых» можно использовать у пациентов, длительно получающих фиксированные комбинированные лекарственные средства (ингаляционные кортикостероиды + β2-агонисты), для решения вопроса о переходе на изолированные ингаляционные кортикостероиды (дополнительный параметр). **Вариабельность ПОС** – важный критерий тяжести и стабильности состояния, т.к. она коррелирует с гиперреактивностью дыхательных путей. Вариабельность рассчитывается по суточным и недельным разбросам утренних и вечерних показателей.

$$\text{Суточный разброс ПОС} = \frac{(\text{ПОС вечер} - \text{ПОС утро}) \times 100\%}{0,5 (\text{ПОС вечер} + \text{ПОС утро})}$$

$$\text{Недельный разброс ПОС} = \frac{(\text{ПОС утро максимальное} - \text{ПОС вечер минимальное}) \times 100\%}{0,5 (\text{ПОС вечер} + \text{ПОС утро})}$$

С целью контроля течения бронхиальной астмы разработаны так называемый **принцип светофора** – выделяют 3 специальные зоны: зеленая, желтая, красная. Пациенту и его родителям объясняют, что каждая зона «светофора» требует различных мероприятий, длительность и последовательность которых определяет лечащий врач. Рассчитываются нижние границы значения ПОС для пациента, равные 80% и 60% от должного значения.

«Зеленая зона» – показатель нормы – астма под контролем. Физическая активность и сон не нарушены, симптомы болезни минимальны или отсутствуют. $\text{ПОС} \geq 80\%$ «должных» или «лучших» индивидуальных показателей. Суточный разброс $\text{ПОС} < 20\%$. Терапия определяется тяжестью течения БА. При стабильном состоянии в течение не менее 3 месяцев можно обсуждать отмену или уменьшение объема терапии.

«Желтая зона» – сигнал «внимание». Появляются клинические симптомы БА: кашель, свистящие хрипы, одышка, тяжесть в груди, увеличение потребности в бронхолитиках. Снижается активность, нарушается сон. ПОС 60-80% от «должных» или «лучших» индивидуальных значений с суточным разбросом 20-30%. Переход в «желтую зону» указывает на начинающееся или развившееся обострение. Необходимо изменить лечение в соответствии с назначениями врача, при неустойчивом эффекте обратиться к врачу.

«Красная зона» – сигнал тревоги. Симптомы астмы присутствуют в покое и усиливаются при нагрузке. Значение ПОС <60% от «должных» или «лучших» индивидуальных значений с суточным разбросом > 30%. Необходим прием ЛС для экстренной помощи, срочное обращение за медицинской помощью. Переход в «красную зону» указывает на необходимость пересмотра базисной терапии.

Существуют также *электронные пикфлоуметры* с большим объемом памяти и встроенным программным обеспечением, которое «сигнализирует» о необходимости коррекции лечения. В некоторых аппаратах заложена опция дистанционной передачи данных пациента врачу.

Фармакотерапия бронхиальной астмы. Для лечения бронхиальной астмы используются препараты различных фармакологических групп, которые классифицируют в соответствии с их применением:

- 1) препараты для купирования острых состояний (симптоматические лекарственные средства),
- 2) препараты для долгосрочного контроля болезни (средства базисной терапии).

Лекарственные средства для купирования острых симптомов:

- β_2 -агонисты короткого действия (преимущественно ингаляционные),
- ингаляционные антихолинергические препараты (обычно в комбинации с ингаляционными β_2 -агонистами короткого действия),

- теофиллины короткого действия.

Приводим сведения о лекарственных средствах в соответствии с инструкциями по их применению, размещенными на сайте УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» по состоянию на 05.07.2017.

Основные ингаляционные бронхолитики: 1) Сальбутамол – ДАИ, 100 мкг/1доза, 200 или 400 доз, запрещено использование у детей до 2 лет без спейсера. Дозирование: начиная с 1-2 ингаляционных доз в зависимости от тяжести приступа. Существует также форма выпуска сальбутамола в сиропе (*Сальбутамол Софарма* 2мг/5 мл), разрешенная к применению у детей с 2 лет: 2-6 лет по 2,5 мл 3 раза в день, с 6 лет – по 5 мл 3-4 раза в день. 2) Фенотерол. *Беротек* – раствор для ингаляции, 1мг/1мл, флаконы по 20,0 мл, используется у детей с первого года жизни. Дозировка: в возрасте до 6 лет (масса <22 кг) 1капля/1 кг массы (не > 10 капель), 6-12 лет (масса 22-36 кг) 10-30 капель, с 12 лет (масса > 22 кг) 10-40 капель в зависимости от тяжести приступа через небулайзер в 2-3 мл 0,9% раствора хлорида натрия. *Беротек Н* – ДАИ 100 мкг/1доза, 200 доз – с 4 лет жизни. 3) Фенотерол/ипратропия бромид. *Беродуал* – раствор для ингаляций, 500 мкг+250 мкг/1 мл (20 капель), флаконы по 20 мл, используется, начиная с первого года жизни. До 6 лет (масса <22 кг) по 2 капли на 1 кг массы (не > 10), 6-12 лет по 10 капель, с 12 лет по 20 капель через небулайзер в 2-3 мл 0,9% раствора хлорида натрия. *Беродуал Н* – ДАИ 50мкг+20мкг/1 доза, 200 доз, используется с 6 лет. *Пульмовент Комби* – раствор для ингаляций 50мкг+20мкг/1 мл, до 6 лет по 2-3 капли на 1 кг массы, 6-12 лет – 12-24 капель, но не более 48 капель в сутки, с 12 лет – по 24 капли, не более 96 капель в сутки. 4) Ипратропия бромид. *Атровент* раствор для ингаляций применим для купирования бронхоспазма вместе с ингаляционными β_2 -агонистами у детей до 6 лет по 8-20 капель 3-4 раза в сутки, 6-12 лет по 20 капель 3-4 раза в сутки, с 12 лет по 40 капель 3-4 раза в сутки.

Купирование приступов и обострений. Может проводиться в различных условиях: дома, в кабинете врача, стационаре или отделении

интенсивной терапии, что зависит от степени их тяжести, времени, доступности и организации медицинской службы. Бронходилатация является краеугольным камнем лечения обострений. Ингалируют сальбутамол, от 2 до 10 доз (200–1000 μg) каждые 20 мин в течение первого часа (ДАИ со спейсером). Добавление ипратропия бромидом может приводить к некоторому дополнительному улучшению клинических симптомов. Эффект оценивают после первого часа. При неудовлетворительном ответе, пациента направляют в стационар (если он находится дома) для проведения нового уровня терапии (Приложение 1).

Применение дополнительного кислорода важно для коррекции гипоксемии под контролем сатурации, а при тяжелых приступах – и PCO_2 .

Системные глюкокортикостероиды, преимущественно пероральные, наиболее эффективны, если их применение начато при обострении рано. Рекомендуемые дозы: преднизолон 1-2 мг/кг/сутки до 20 мг у детей до 2 лет и до 60 мг у детей более старшего возраста в течение 3-5 дней. Применение глюкокортикостероидов должно строго отслеживаться врачом, назначившим их.

Дополнительные мероприятия в стационаре включают применение ингаляционных β_2 -агонистов в виде продленной небулизации, внутривенных бронхолитиков (аминофиллин).

Лекарственные средства для долгосрочного контроля бронхиальной астмы: ингаляционные кортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия (только в комбинации с ингаляционными кортикостероидами), кромоны (эффективность дискутабельна), теофиллины пролонгированного действия (не относятся к препаратам первого выбора, чаще добавляются к ингаляционным кортикостероидам, анти-IgE-антитела (омализумаб).

Ингаляционные кортикостероиды рассматриваются как препараты выбора в лечении бронхиальной астмы, т.к. они ингибируют практически все составляющие воспалительного процесса в дыхательных путях независимо от возраста пациентов и тяжести бронхиальной астмы. Они одинаково

эффективны в лечении взрослых и детей при любой степени тяжести бронхиальной астмы, лишь у небольшой части пациентов отмечается резистентность к кортикостероидам. Эффекты глюкокортикостероидов при бронхиальной астме БА: контролируют симптомы, улучшают ФВД, предотвращают обострения, уменьшают вероятность летального исхода, предупреждают ремоделирование бронхиального дерева, изменяют естественное течение астмы, улучшают качество жизни больных. Ингаляционные кортикостероиды, назначаемые в эквивалентных дозах, имеют один и тот же спектр безопасности. Низкие и средние дозы ингаляционных кортикостероидов признаны безопасными, поэтому терапию бронхиальной астмы начинают с низких доз.

Основные ингаляционные кортикостероиды: 1) Беклометазон: *Беклометазон* – ДАИ 50мкг/1доза, разрешен к применению с 4 лет, кратность ингаляций 2-4 дозы в сутки. *Беклазон-эко* – ДАИ 50мкг/1доза, 100мкг/1доза, 250 мкг/1доза, 200 доз, разрешен к применению с 4 лет, кратность ингаляций 2-4 дозы в сутки. *Беклазон эко легкое дыхание* – ДАИ, активируемый вдохом, 50мкг/1доза, 100мкг/1доза, 250 мкг/1доза, 200 доз, разрешен к применению с 4 лет, кратность ингаляций 2-4 дозы в сутки. *Кленил* – ДАИ с джет-системой 50мкг/1доза, 200 доз, не установлена нижняя граница возраста. 2) Будесонид: *Будесонид интели* – ДАИ 50мкг/1доза, 200мкг/1доза, 200 доз разрешен к применению с 2 лет, кратность ингаляций 2 раза в сутки. 3) Флутиказон: *Фликсотид* – ДАИ 50мкг/1доза, 125мкг/1доза, 250 мкг/1доза, 60 и 120 доз, разрешен к применению с 4 лет, кратность ингаляций 2 раза в сутки. Форма выпуска *Фликсотид небулы* может быть использован только в дозировке 0,5 мг/2 мл у детей с 4 лет для купирования обострений БА. 4) Циклесонид (Альвеско) – ДАИ 40мкг/1доза, 80мкг/1доза, 160мкг/1доза, 60 и 120 доз, разрешен к применению с 6 лет, кратность ингаляций 1-2 раза в сутки

Антилейкотриеновые препараты. Облегчают симптомы бронхиальной астмы и улучшают ФВД, предотвращают обострения, но менее эффективны, чем ИКС. Доказана их эффективность в контроле астмы у детей старше 2 лет.

Антилейкотриеновые средства рекомендуются как препараты второго выбора после низких доз ИКС или как «альтернативное лечение первой линии» для начального этапа длительного лечения. В контексте последующих этапов лечения они также эффективны как дополнение к ингаляционным кортикостероидам. Применяются у пациентов с бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом.

В Республике Беларусь зарегистрированы несколько препаратов монтелукаста: Синглон® (Гедеон Рихтер, Венгрия), Сингуляр® (MSD). Препараты выпускается в жевательных таблетках по 4 и 5 мг, таблетках по 10 мг, 14 и 28 таблеток в упаковке. Назначаются 1 раз в сутки. Суточная доза: по 4 мг в 2-4 года, 5 мг в 5-14 лет, 10 мг у детей с 15 лет.

Длительнодействующие ингаляционные β_2 -агонисты (сальметерол и формотерол) не используются в монотерапии. *Фортиск* (формотерол) зарегистрирован для применения у детей с 6 лет для профилактики и терапии приступов бронхиальной астмы. Длительнодействующие ингаляционные β_2 -агонисты используют при недостаточно контролируемой астме в виде фиксированных комбинаций:

1) Серетид мультиск – ПИ, средство доставки мультиск на 28 и 60 доз (сальметерол/флутиказон 50 мкг/100 мкг/1 доза, 50 мкг/250 мкг/1 доза, 50 мкг/500 мкг/1 доза). Зарегистрирован с 4 лет жизни. Кратность ингаляций 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза по сальметеролу составляет 100 мкг.

2) Серетид ДАИ (сальметерол/флутиказон 25 мкг/50 мкг/1 доза, 25 мкг/125 мкг/1 доза, 25 мкг/250 мкг/1 доза, в баллончике 120 доз). Зарегистрирован с 4 лет жизни. Кратность ингаляций 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза по сальметеролу составляет 100 мкг.

3) Тевакомб ДАИ (сальметерол/флутиказон 25 мкг/50 мкг/1 доза, 25 мкг/125 мкг/1 доза, 25 мкг/250 мкг/1 доза, в баллончике 120 доз). Зарегистрирован с 4 лет жизни (25/50), с 12 лет используются дозировки 25/50, 25/125 и 25/250. Кратность ингаляций 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза по сальметеролу составляет 100 мкг.

4) Салмерикс ПИ (салметерол/флутиказон 50мкг/250мкг/1 доза и 50мкг/500 мкг/1 доза) используется у детей с 4 лет.

5) Релвар Эллипта ПИ (флутиказон/вилантерол 92 мкг/22 мкг/1 доза и 184 мкг/22 мкг/1 доза) используется с 12 лет по 1 дозе 1 раз в сутки.

6) Эирфлюзол Форспиро ПИ (сальметерол/флутиказон 50 мкг/250 мкг/1 доза и 50 мкг/500 мкг/1 доза) используется с 12 лет по 1 дозе 2 раза в сутки.

Вероятные побочные эффекты *длительнодействующих пероральных β_2 -агонистов* ограничивают их значение в контроле бронхиальной астмы.

Пролонгированные теофиллины. Могут быть эффективны в монотерапии и комбинированной терапии с ингаляционными кортикостероидами или глюкокортикостероидами внутрь у детей с 5 лет. Но эффективность теофиллинов ниже в сравнении с низкими дозами ингаляционных кортикостероидов. При дозе пролонгированных теофиллинов выше 10 мг/кг массы/сутки требуется мониторинг их уровня в крови. Чаще применяются препараты с продолжительностью действия 12 ч:

1. *Теотард*, капсулы с пролонгированным высвобождением по 200 и 350 мг теофиллина. Капсула является неделимой, глотается целиком. Разрешен к применению у детей с 6 лет.

2. *Теофил SR*, капсулы 100, 200 и 300 мкг теофиллина. Разрешен к применению у детей с 6 лет.

Анти-IgE-антитела. Омализумаб (*Ксолар*) используется у детей с 6 лет со среднетяжелой и тяжелой персистирующей IgE-опосредованной неконтролируемой БА. Вводят подкожно. Дозу и частоту введения определяют на основании исходной концентрации иммуноглобулина E (МЕ/мл), измеренной до начала лечения, а также массы тела пациента (кг) согласно инструкции. Рекомендуемая доза составляет 150-375 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Дозу корректируют при значительных изменениях массы тела.

Кромоны. Имеют ограниченное значение в контролирующей терапии бронхиальной астмы у детей. GINA 2010 отмечает, что эффект длительной терапии кромонами не выше плацебо. Кромогликат натрия (*Интал*) ДАИ, 5 мг

в 1 дозе, в баллончике 112 доз. Зарегистрирован с 5 лет жизни. Режим терапии 1-2 ингаляционные дозы 4-8 раз в сутки в зависимости от степени тяжести астмы. Не пригоден для купирования приступов бронхиальной астмы, зарегистрирован для профилактики и лечения бронхиальной астмы.

Системные глюкокортикостероиды. Принимая во внимание их побочное действие, не рекомендуются для длительного применения при бронхиальной астме. Возможно их назначение коротким курсом при лечении тяжелых обострений.

Антицитокиновые антитела. В настоящее время в мире с учетом эндотипа астмы начинается широкое внедрение генноинженерных антицитокиновых антител (анти-ИЛ-5, анти-ИЛ-4/ИЛ-13, анти-ИЛ-13 и др.).

Средства доставки ингаляционных препаратов первого выбора: от 0 до 5 лет – дозирующий аэрозольный ингалятор со спейсером и маской, старше 5 лет – выбор из следующих приспособлений: дозирующий аэрозольный ингалятор со спейсером и мундштуком, дозирующий порошковый ингалятор (полость рта промывается или полощется после применения ингаляционного кортикостероида), активируемый вдохом дозирующий аэрозольный ингалятор (в зависимости от способности пациента его применяться, предпочтений). Небулайзер – второй выбор в любом возрасте. **Выбор ингаляционного устройства** для конкретного лекарственного средства определяется устройствами, применяемыми для доставки данного препарата, а также способностью и желанием пациента использовать его правильно. Дозирующие аэрозольные ингаляторы требуют хорошей координации вдоха с активацией ингалятора для оптимального депонирования лекарства, тогда как для порошкового ингалятора необходим соответствующий инспираторный поток. В идеале пациент должен использовать только 1 тип ингалятора для всех назначенных ему ингаляционных препаратов. Это упрощает обучение и снижает риск ошибок.

Ряд факторов определяют выбор ингаляционного устройства: это способность пациента правильно использовать ингалятор; предпочтения

пациента; наличия необходимого лекарственного средства в виде конкретных ингаляционных устройств; ОФВ₁; внутреннее (респираторное) сопротивление устройства – скорость воздушного потока, необходимая для приведения ингалятора в действие или оптимальной ингаляции; возможность врача обучить пациента правильному применению ингалятора и мониторировать приобретенные навыки впоследствии; стоимость терапии.

В дозирующих аэрозольных ингаляторах выпускают сальбутол, фенотерол, фенотерол/ипратропия бромид, ипратропия бромид, флутиказон, будесонид. Техника применения дозирующих аэрозольных ингаляторов: 1) перевернуть баллончик с препаратом, как следует встряхнуть в течение 20 секунд; 2) снять защитный колпачок; 3) сделать выдох; 4) слегка запрокинуть голову назад; 5) плотно обхватить мундштук баллончика губами, не закрывая отверстие языком, дно баллончика при этом смотрит вверх; 6) делая по возможности глубокий вдох, одновременно нажать на дно баллончика ингалятора (почувствовать, как препарат прошел в легкие); 7) задержать дыхание на 8-10 сек; 8) сделать спокойный медленный выдох через нос.

Порошковые ингаляторы сухого порошка или дозирующие порошковые ингаляторы (*капсульные, резервуарные, блистерные*). Принцип действия порошковых ингаляторов заключается в том, что ингаляция осуществляется за счет силы вдоха пациента. Преимущества порошкового ингалятора: отсутствие пропеллентов и проблемы синхронизации (в отличие от дозирующего аэрозольного ингалятора); низкая скорость выброса (фактически соответствует скорости вдоха); портативность, компактность; возможность использования у пациентов разного возраста. В порошковом ингаляторе препарат находится в чистом виде или в соединении с носителем (лактозой, бензоатом натрия) и является крупнодисперсным (около 60 мкм). Во время вдоха часть лекарственного средства вместе с турбулентным потоком, проходя через устройство ингалятора, измельчается до частиц респираторных размеров. Эти частицы сухого вещества аэродинамически более стабильны, чем частицы в дозирующем аэрозольном ингаляторе, т.к. транспортируются

в легкие со скоростью потока воздуха, а не со скоростью струи пропеллента, не меняют своего размера и формы после высвобождения из устройства, обеспечивают большую депозицию лекарственного средства в легких (до 40%). Существуют два основных типа порошковых ингаляторов: многодозовые и однодозовые капсульные (Спинхалер, Ротахалер, Аэролайзер, ХандиХалер и др.). Многодозовые порошковые ингаляторы: 1) ингаляторы, содержащие большое количество лекарственного средства в резервуаре, которое дозируется пациентом при использовании ингалятора (Турбухалер, Новолайзер, Изихейлер, Твистхейлер, Циклохалер, Кликхалер); 2) ингаляторы, лекарственное средство для которых расфасовано заводским способом в блистеры внутри ингаляционного устройства (Мультидиск, Дискхалер). Все существующие порошковые ингаляторы функционируют за счет усилия вдоха больного (инспираторного потока). Инспираторный поток зависит от внутреннего сопротивления устройства и усилия вдоха пациента. Порошковые ингаляторы имеют разное внутреннее сопротивление. Это означает, что для получения необходимой дозы препарата пациент должен сделать глубокий мощный вдох через ингалятор. Недостаточно мощный вдох – частая ошибка при использовании порошковых ингаляторов. Необходимо сделать повторный вдох, чтобы убедиться, что получена вся доза препарата.

Небулайзеры. Небулайзерная терапия – метод ингаляционной терапии, основанный на эффекте преобразования жидких форм лекарственных средств в мелкодисперсный аэрозоль. Современные небулайзеры не похожи на своих предшественников, но надежно выполняют основную функцию – дозированную продукцию аэрозоля из раствора лекарственного средства. В настоящее время в зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, различают три основных типа небулайзеров: 1) компрессорные (струйные) используют струю газа (воздух или кислород); 2) ультразвуковые используют энергию колебаний пьезокристалла; 3) мембранные (mesh) используют вибрирующую мембрану или пластину с множеством микроскопических отверстий (сито), через которую пропускается

жидкое лекарственное средство. **Показания для проведения небулайзерной терапии:** 1) недостаточная эффективность базовой терапии и необходимость введения более высоких доз бронхолитиков; 2) плановая терапия персистирующей бронхиальной астмы средней степени тяжести и тяжелого течения, когда контроль над заболеванием с помощью базовой терапии в стандартных дозах труднодостижим; 3) в качестве первого выбора при лечении средней степени тяжести и тяжелого обострения бронхиальной астмы, затяжного приступа, астматического статуса до введения эуфиллина; 4) $ОФВ_1 < 35\%$ от должных величин; 5) получение хорошего клинического эффекта и прироста $ОФВ_1$ на 12% и ПОС на 15% через неделю после пробного курса небулайзерной терапии в стационарных или амбулаторных условиях. **Противопоказания для проведения небулайзерной терапии:** 1) легочные кровотечения и спонтанный пневмоторакс на фоне буллезной эмфиземы легких; 2) сердечная аритмия и сердечная недостаточность; 3) индивидуальная непереносимость ингаляционной формы лекарственного средства.

Длительная поддерживающая (базисная) терапия бронхиальной астмы включает оценку уровня контроля над болезнью; лечение, направленное на достижение контроля; мониторинг с целью поддержания контроля.

Длительная поддерживающая (базисная) терапия пациентов с бронхиальной астмой строится по ступенчатому принципу в зависимости от степени контроля заболевания. В нашей стране базисная терапия астмы у детей строится с учетом рекомендаций международного консенсуса по детской астме (INCOPIA, 2012) (Приложение 1):

0 степень (полностью или хорошо контролируемая астма): базисная терапия не проводится.

I степень (начальная терапия большинства случаев частично контролируемой и неконтролируемой астмы): 1) ингаляционные кортикостероиды в низкой дозе (предпочтительный вариант в большинстве случаев); 2) антилейкотриеновый препарат (альтернативный вариант).

II ступень терапии (частично контролируемая и неконтролируемая астма в отсутствии контроля болезни на терапии первой ступени в течение 1 месяца):

- 1) ингаляционные кортикостероиды в средней дозе;
- 2) ингаляционные кортикостероиды в низкой дозе в комбинации с ингаляционным β_2 -агонистом длительного действия или антилейкотриеновым препаратом;
- 3) допустимо в порядке исключения назначение низких доз ингаляционных кортикостероидов в комбинации с теофиллином длительного действия.

III-IV ступень (частично-контролируемая и неконтролируемая астма в отсутствии контроля болезни на терапии второй ступени в течение 1 месяца):

- 1) ингаляционные кортикостероиды в высокой дозе;
- 2) ингаляционные кортикостероиды в средних или высоких дозах в комбинации с β_2 -агонистом длительного действия или антилейкотриеновым препаратом;
- 3) допустимо в порядке исключения назначение ингаляционных кортикостероидов в средних или высоких дозах в комбинации с теофиллином;
- 4) при неконтролируемой медикаментозно иммуноглобулин E-опосредованной бронхиальной астме – омализумаб.

V ступень (контроля невозможно достигнуть при применении максимальной дозы ингаляционных кортикостероидов и дополнительных препаратов):

- 1) глюкокортикостероиды внутрь коротким курсом;
- 2) при неконтролируемой медикаментозно иммуноглобулин E-опосредованной бронхиальной астме – омализумаб.

Немедикаментозное лечение детей с бронхиальной астмой

Лечебная физическая культура оказывает неспецифическое воздействие на организм пациента с бронхиальной астмой. Она способствует восстановлению функциональных взаимосвязей органов и систем, повышает функциональные резервы организма. Применяются модификации традиционного метода лечебной физической культуры, основанного на удлинении и задержке выдоха. Например, комплекс упражнений на напряжение и расслабление, который можно использовать у детей с 5 лет. Его задача –

научить расслабляться, сохранять спокойствие при приступе астмы и переключать внимание. Комплекс можно выполнять сидя на стуле или лежа на полу. Руки лежат на коленях или располагаются вдоль тела. Глаза закрыты, подбородок опущен на грудь. Поочередно напрягают мышцы шеи, лица, плеч, предплечья. Каждый раз после напряжения следует полное расслабление, когда пациент воображает свое пребывание в приятном месте. Для повышения устойчивости к метеорологическим колебаниям занятия лечебной физической культурой проводится на открытом воздухе в течение всего года. Обязательна утренняя зарядка, варианты лечебной физической культуры, вовлечение пациента в посильные виды спортивных занятий (плавание, дозированная ходьба и бег, пинг-понг, танцы). Тренировки на свежем воздухе позволяют повысить толерантность к физической нагрузке, закаливают организм.

Массаж. Массаж грудной клетки по классической методике показан всем детям астмой. Продолжительность курса – 10-12 процедур. Допустимо обучать родителей приемам массажа для выполнения его дома.

Рефлексо-и психотерапия. Применяются акупунктура, методы электро-, лазеро- и магнитопунктуры. На фоне рефлексотерапии отмечается положительная динамика контроля астмы, нормализуется психоэмоциональное состояние, облегчается социальная адаптация. Проводятся аутогенные тренировки, рациональная психотерапия и гипносуггестивные воздействия.

Аппаратная физиотерапия. Показаны физиотерапевтические процедуры седативной направленности (электросон, аэро- и гидроионизация, переменное магнитное поле низкой частоты), позволяющие добиться нормализации кортиковисцеральных взаимоотношений. При выраженной психогенной зависимости они способствуют облегчению течения заболевания. Детям с бронхиальной астмой не проводится аэрозольтерапия с отхаркивающими, муколитическими, несертифицированными бронхолитическими составами, т.к. это приводит к усилению неспецифической гиперреактивности бронхов, нарушению мукоцилиарного клиренса. Не применимы ингаляции с травами для пациентов с аллергической бронхиальной астмой.

Спелелечение в условиях Республиканской больницы спелеолечения г.Солигорска по техническим условиям допустимо детям старше 10 лет.

Группы по физкультуре. При частых приступах, вторичных изменениях со стороны легких, при явлениях дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности пациентам показана лечебная физическая культура. Если дыхательной недостаточности нет в покое, обострения редки (1–2 раза в год), то показаны занятия по программе специальной медицинской группы. Не ранее чем через год после последнего приступа при отсутствии вторичных изменений в легких и дыхательной недостаточности при физической нагрузке пациента переводят в подготовительную группу. После ремиссии 2 года при хорошем контроле астмы разрешаются занятия в основной медицинской группе.

Рекомендуемые виды спорта. Наиболее полезны детям с бронхиальной астмой упражнения, развивающие силу, выносливость и гибкость. Рекомендуется плавание, в том числе и подводное, аквааэробика (при отсутствии грибковой сенсibilизации), дозированная ходьба и бег, пинг-понг, танцы, аэробика, гребля, езда на велосипеде или на велотренажере, упражнения на дыхание и гибкость по различным методикам. Футбол, волейбол, бадминтон, водное поло, теннис при астме разрешаются с учетом индивидуальной переносимости. Рекомендуются прогулки на лыжах и санках, но при этом следует избегать вдыхания холодного воздуха.

4.2. Лекарственная терапия бронхиальной астмы

Цель лечения бронхиальной астмы – достижение контроля над заболеванием [242]. Однако у ряда пациентов этого не происходит в связи с недостаточным комплаенсом, ошибками в технике ингаляций [267], резистентности к ингаляционным кортикостероидами [288] и генетическим полиморфизмом β_2 -адренорецепторов [5], различными фенотипами заболевания [64, 174, 251, 278]. Примеры успешного использования терапии

с учетом выделения фенотипа – это элиминационные мероприятия в отношении причинно-значимых аллергенов и аллерген-специфическая иммунотерапия при иммуноглобулинЕ-опосредованном фенотипе [64].

В 2009 г. была запущена программа «Фармакогенетика терапии астмы у детей: лекарственные средства с противовоспалительными эффектами» «Pharmacogenetics of Asthma Medication in Children: Medication with Anti-inflammatory Effects» для оценки эффективности базисной фармакотерапии детей с астмой и роли генетических факторов [238], однако рекомендации по лечению бронхиальной астмы с СИЛ у детей к настоящему моменту не опубликованы.

Глюкокортикостероиды уменьшают проявления ремоделирования: изменяют пролиферацию фибробластов, ослабляют экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста, молекул адгезии эндотелиальными клетками, фибробластами и эпителиальными клетками, восстанавливают структуру и увеличивают устойчивость эпителиальных клеток к апоптозу [97], сдерживают ангиогенез [336]. Описан положительный клинический эффект при использовании ингаляционных кортикостероидов в течение одного года. Авторы сообщают об уменьшении субэпителиального фиброза и гиперреактивности бронхов, связывая это с редукцией ремоделирования и стиханием воспаления [269]. Известно, что дексаметазон угнетает продукцию ИЛ-6 (ключевой цитокин воспаления) [178]. В эксперименте с мышами на фоне комбинированной терапии дексаметазоном в сочетании с оксидом мышьяка выявлено снижение маркеров ремоделирования (тканевого фактора роста β_1 , сосудистого эпителиального фактора роста, матричной металлопротеиназы 9 и экспрессии матричной РНК) [192]. В экспериментах с животными зафиксирована обратимость ремоделирования (утолщение эпителия и субэпителиальный фиброз) на фоне комбинированной терапии кортикостероидами и противofiбротическим веществом релаксином [169]. Однако в других исследованиях не получено доказательств влияния терапии ингаляционными кортикостероидами в течение 8 недель на ремоделирование

бронхов, а использование этих лекарственных средств в течение 4–6 лет не сопровождалось улучшением функции внешнего дыхания (оценивался прирост $ОФВ_1$ после использования бронхолитика) [269].

Терапию кортикостероидами предложено дополнять ингибиторами фосфодиэстеразы 4-го типа (лекарственные средства циломиласт и рофлумиласт), которые ранее рекомендовали для лечения хронической обструктивной болезни легких. В немногочисленных публикациях обсуждается возможность использования рофлумиласта для лечения бронхиальной астмы легкого и среднетяжелого течения в комбинации с кортикостероидами [344].

Данные об эффективности терапии, направленной на иммуномодуляцию, противоречивы. По этому вектору действуют лекарственные средства, направленные против Т-клеток (азатиоприн, циклоспорин, метотрексат), на блокаду ИЛ 4, 5, 13 [325], избирательно подавляющие Th-2-лимфоциты (такролимус, рапамицин, микофенолат мофетил), неизбирательные ингибиторы В-лимфоцитов (ритуксимаб) [97]. Однако статистически значимых доказательств эффективности подобной терапии астмы не получено [325].

Экспериментально доказано, что фоллистатин (эндогенный протеин) способен сдерживать ремоделирование дыхательных путей: на фоне его интраназального применения зарегистрировано дозозависимое снижение уровней актина А, фактора некроза опухоли β_1 , цитокинов Th-2-лимфоцитов. Механизм действия основан на связывании актина А. Авторы предполагают, что лекарственные средства на основе фоллистатина следует использовать для профилактики ремоделирования дыхательных путей при астме и воспалительных заболеваниях легких [333].

Доказана эффективность терапии с применением *моноклональных антител*. В пилотном исследовании меполизумаба (антиинтерлейкин-5-моноклональное антитело) достигнуто значительное уменьшение толщины стенки правого главного бронха по данным КТ, снижение количества

эозинофилов в крови и мокроте [269]. Описано улучшение контроля заболевания на фоне терапии омализумаба (антииммуноглобулин E-моноклональное антитело) [269, 194]. Есть работы, подтверждающие эффективность терапии астмы с помощью применения других биологически активных агентов, направленных на блокаду интрелейкина-13 [290], передачи сигнала ИЛ-13/ИЛ-14 [331], положительный эффект применения ингибиторов цитокинов пролиферации [185].

Перспективными направлениями фармакотерапии, направленной на ремоделирование дыхательных путей, считают создание лекарственных средств, действующих на G-пептиды связывающих рецепторов (GPCRs)-TAS2R-агонисты и простагландин EP4 [222], и антагонистов специфических мускариновых рецепторов [296].

Помимо научно-исследовательских работ по созданию новых лекарственных средств проводится активное изучение уже известных веществ на предмет возможного применения для терапии, направленной на ремоделирование дыхательных путей. В результате были обнаружены новые свойства у уже хорошо известных лекарственных средств, которые не входят в схемы лечения бронхиальной астмы. На фоне применения статинов уменьшалась гиперплазия бокаловидных клеток (симвастатин) [325], гиперреактивность бронхов (правастатин, аторвастатин) [190], выраженность воспаления (розувастатин) [316]. Доказано, что метформин угнетает эозинофильное воспаление и сдерживает развитие ремоделирования дыхательных путей [270, 124]. В эксперименте с мышами при применении вальпроевой кислоты было отмечено уменьшение толщины эпителия, субэпителиального отложения коллагена и гиперреактивности дыхательных путей [305]. Предполагают, что сдерживать ремоделирование дыхательных путей способны колхицин [168] и лидокаин [274].

Спазмолитики миотропного действия (теофиллин, эуфиллин) обладают выраженной бронхоспазмолитической и некоторой противовоспалительной

активностью, что ослабляет гиперплазию и формирование экстрацеллюлярного матрикса и предотвращает пролиферацию гладкомышечных элементов [97].

Убедительных данных о влиянии *кромонов* на ремоделирование в настоящее время нет [97].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов снижают проницаемость сосудов дыхательных путей и пролиферацию гладкомышечных элементов [310].

Еще один аспект лечения бронхиальной астмы – выбор лекарственных средств для купирования приступов заболевания. Для достижения этой цели GINA предлагает применять β_2 -агонисты, системные глюкокортикостероиды, антихолинергические лекарственные средства и теофиллина. При этом предпочтительным методом доставки лекарственного средства признан ингаляционный [242, 224, 339, 318].

Согласно действующему клиническому протоколу диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей, для купирования приступа допустимо использовать ингаляции β_2 -агониста короткого действия или комбинированного лекарственного средства ипратропия бромид/фенотерол, преднизолона внутрь либо парентерально, аминофилина парентерально [39].

Быстродействующие *β_2 -агонисты* единогласно признаны лекарственными средствами выбора для купирования бронхообструкции при приступе бронхиальной астмы (уровень доказательности А) [242] и для профилактики приступа, провоцируемого физической нагрузкой. Кроме того, β_2 -адреномиметики тормозят пролиферацию гладкомышечных элементов, фибробластов. Существует теория активации этими лекарственными средствами рецепторов глюкокортикостероидов [14]. В результате метаанализа, проведенного специалистами Cochrane Collaboration, не выявлено преимуществ внутривенных форм β_2 -агонистов перед ингаляционными у пациентов с тяжелым приступом бронхиальной астмы, не определено, каким группам пациентов с астмой могли бы назначаться внутривенные β_2 -агонисты [339, 318]. Пероральные формы, по мнению ряда

специалистов, можно применять у детей до 5 лет [23], однако такой подход не подтвержден международными согласительными документами [224, 242].

По сравнению с другими лекарственными средствами первой линии короткодействующие β_2 -агонисты обладают быстрым началом и выраженным действием при приемлемом уровне безопасности [242]. Продолжительное применение β_2 -агонистов зарекомендовало себя как безопасная, хорошо переносимая пациентами терапия, которая позволяет улучшить функцию внешнего дыхания и уменьшить количество госпитализаций [160]. Нежелательные реакции возможны при применении как короткодействующих, так и длительнодействующих β_2 -агонистов, они носят дозозависимый характер [242]. Следует подчеркнуть, что назначение кардиоселективных β -блокаторов пациентам с умеренными нарушениями функции внешнего дыхания по обструктивному типу, обусловленными бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, заболеваниями коронарных артерий, является безопасной, хорошо переносимой терапией, обеспечивающей улучшение состояния дыхательной системы [318].

Длительно действующие β_2 -агонисты (формотерол, сальметерол) рассматриваются GINA как компонент базисной терапии в фиксированной комбинации с ингаляционными кортикостероидами и как средство профилактики бронхоспазма при астме физического усилия. Они обладают более выраженным эффектом, чем короткодействующие β_2 -агонисты, в отношении улучшения функции внешнего дыхания: уменьшаются суточные колебания ПОС, реже отмечаются дневные и ночные приступы [350]. По безопасности формотерол сопоставим с сальбутамолом [224]. Исследование, включавшее 22 604 пациента с бронхиальной астмой (как взрослых, так и детей), показало, что при использовании у взрослых формотерола как средства неотложной помощи эффект был подобен эффекту короткодействующих β_2 -агонистов; при применении формотерола уменьшалось количество обострений, требующих назначения пероральных

глюкокортикостероидов. Авторы не получили статистически значимых аргументов в пользу назначения длительнодействующих β_2 -агонистов лишь тем пациентам, которые уже получали ингаляционные кортикостероиды [355]. Вместе с тем продемонстрирован небольшой, однако статистически значимый риск учащения тяжелых обострений и смертельного исхода при ежедневном приеме длительно действующих β_2 -агонистов [165]. Этот факт побудил Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в феврале 2010 г. потребовать от производителей длительнодействующих β_2 -агонистов пересмотра аннотаций к этим лекарственным средствам [229].

Использование фиксированной комбинации формотерол/будесонид для базисной терапии и для облегчения симптомов (по потребности) получило название SMART-терапии. Такой подход в ряде исследований продемонстрировал возможность снижения риска развития обострений астмы, потребности в приеме системных глюкокортикостероидов по сравнению с использованием установленных врачом фиксированных поддерживающих доз ингаляционных глюкокортикостероидов [334], в том числе у детей [242]. К сожалению, SMART-терапия не предоставляет решения всех проблем, поскольку обеспечивает контроль бронхиальной астмы только в 17,1% случаев, а снижение доз ингаляционных глюкокортикостероидов по сравнению со стандартным подходом при длительной терапии в течение 1 года приводит к значимому повышению количества эозинофилов в мокроте и в отделяемом из бронхов [31].

Анализ результатов 17 рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности длительнодействующих β_2 -агонистов и антилейкотриеновых лекарственных средств для лечения обострений бронхиальной астмы у взрослых и детей (7032 участника) продемонстрировал преимущество применения длительнодействующих β_2 -агонистов по сравнению с антилейкотриенами у взрослых (уменьшалась

длительность терапии пероральными глюкокортикостероидами), однако не выявил таких закономерностей у детей [186].

Для терапии хронической обструктивной болезни легких были разработаны β_2 -агонисты ультрадлительного действия (индакатерол, олодатерол, вилантерол, кармотерол) с продолжительностью действия до 24 ч, применяемые 1 раз в сутки и позволяющие, соответственно, добиться лучшей комплаентности пациента [166, 313, 95, 237]. Не сообщалось о возможности применения этих лекарственных средств у детей с бронхиальной астмой.

Применение *антихолинергических лекарственных средств* у пациентов с бронхиальной астмой продолжает дискутироваться. Показано, что эффекты ипратропия у этих больных дают небольшой прирост функциональных показателей по сравнению с плацебо, при этом не совсем ясно, будет ли сохраняться данный прирост при приеме β_2 -агонистов. Тем не менее доказано, что дотация ипратропия бромидом усиливает действие β_2 -агонистов. Его можно считать альтернативой для пациентов с выраженными побочными эффектами на β_2 -агонисты (тахикардия, аритмия, тремор) [229]. Холинолитики также блокируют рефлекторную бронхоконстрикцию, вызванную вдыханием различных раздражающих веществ, однако не уменьшают раннюю и позднюю фазы аллергических реакций. Эти лекарственные средства являются менее мощными бронхолитиками, чем β_2 -агонисты и обладают медленным началом действия (30–60 мин) [14]. По данным метаанализа, проведенного специалистами Cochrane Collaboration, доказательная база успешной терапии бронхиальной астмы детей с применением холинолитиков в настоящее время недостаточна [265].

Опубликованы данные о том, что избирательный М-холиноблокатор (ингаляционный тиотропия бромид) угнетает воспаление и ремоделирование в дыхательных путях [59, 272, 97]. Он действует преимущественно на бронхи мелкого калибра, которые в большей степени вовлечены в патологический процесс при астме [29, 93]. Однако доказательств эффективности применения этого лекарственного средства у детей пока недостаточно [231].

Дополнение терапии обострения бронхиальной астмы ипратропия бромидом может обеспечить улучшение клинической картины (уровень доказательности А, В) [242]. Так, комбинация β_2 -агонистов короткого действия с ипратропием обеспечивает большую бронходилатацию, чем каждое из лекарственных средств по отдельности (уровень доказательности В), снижает частоту госпитализаций (уровень доказательности А) и улучшает функциональные показатели (уровень доказательности В). Необходимо учитывать, что эффективность высоких доз сальбутамола у пациентов, принимающих β_2 -агонисты длительного действия, ниже, то есть высокие дозы сальбутамола не позволяют преодолеть развившуюся толерантность к действию β_2 -агонистов. При этом эффективность ингаляций ипратропия у таких пациентов не изменяется, что позволяет использовать лекарственные средства, содержащие ипратропия бромид, для лечения обострений астмы у пациентов, принимающих β_2 -агонисты длительного действия. Сведений об эффективности применения ипратропия бромида у пациентов с бронхиальной астмой с СИЛ нет.

Комбинация «фенотерол + ипратропия бромид» может быть рекомендована к применению при астме физического усилия, психогенном бронхоспазме, курящим пациентам [31], пациентам с ваготонией, сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, при трахеобронхиальной дискинезии, на фоне вирусных инфекций, когда имеется нарушение парасимпатической регуляции, обусловленное дисфункцией рецепторов [14].

По данным ряда рандомизированных контролируемых исследований, ингаляционные антихолинергические лекарственные средства менее эффективны для купирования приступов астмы у детей старше 2 лет, чем ингаляционные β_2 -агонисты и комбинированные и фиксированные комбинации « β_2 -агонист + холинолитик» [132].

По результатам метаанализа 40 рандомизированных контролируемых исследований среди детей от 18 месяцев до 17 лет установлено, что

монотерапия одной дозой антихолинергического средства была неэффективной для тяжелых приступов и недостаточной для среднетяжелых и легких приступов бронхиальной астмы. Дотация холинолитиков к β_2 -агонистам оказалась безопасной и позволяла избежать госпитализации каждому двенадцатому из участвовавших в обследовании пациентов. Хотя одновременное назначение нескольких доз холинолитика могло бы стать более предпочтительным, чем прием по 1 дозе, такая стратегия продемонстрировала эффективность лишь при тяжелых обострениях у детей школьного возраста. Убедительных данных в пользу использования повторных ингаляций холинолитиков для купирования легких и среднетяжелых приступов получено не было [298]. Некоторые специалисты рекомендуют дополнительную терапию ипратропия бромидом при тяжелом приступе и/или недостаточном ответе на 3 последовательные дозы β_2 -агонистов [242, 228].

В клинических исследованиях выявлена эффективность комбинированной терапии низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов и тиотропия бромидом больных с неконтролируемой астмой. Такая комбинация обладает преимуществом по показателям функции внешнего дыхания и достижению контроля над астмой по сравнению с удвоением дозы ингаляционных глюкокортикостероидов и не уступает комбинации «ингаляционный глюкокортикостероид + сальметерол» [92]. В другом клиническом исследовании терапия тиотропия бромидом у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких привела к улучшению легочной функции, уменьшению симптоматики и потребности в сальбутамоле, а также к сокращению обострений [101].

В двух параллельных рандомизированных контролируемых исследованиях с участием 912 пациентов с неконтролируемой астмой на фоне применения ингаляционных глюкокортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия продемонстрировано, что дотация тиотропия

существенно отодвигает время наступления тяжелого приступа и обеспечивает больший прирост $ОФВ_1$ [197].

Теофиллин, наиболее часто используемый *метилксантин*, обладает мягкой противовоспалительной активностью. Он может оказаться полезным как дотация к ингаляционным кортикостероидам, однако его эффект в этом случае меньше, чем у длительнодействующих β_2 -агонистов (уровень доказательности В). Однако имея относительно узкий терапевтический коридор, он может вызвать серьезные нежелательные реакции, что требует мониторинга уровня лекарственного средства в крови [242]; в практической деятельности это не всегда возможно.

При проведении метаанализа данных 343 пациентов с обострением астмы в 6 из 7 исследований не отмечено какого-либо улучшения по сравнению со стандартной терапией при добавлении аминофиллина. При этом зафиксировано большое количество побочных эффектов. Это связывают с тем, что на метаболизм теофиллина влияет множество факторов (прием других лекарственных средств, особенности питания и т.д.), что делает подбор адекватной дозировки крайне сложным [338].

В результате рандомизированного контролируемого исследования, проведенного среди взрослых и детей, по изучению эффективности терапии обострений бронхиальной астмы с внутривенным применением сульфата магния установлено, что такая терапия безопасна и благоприятна при тяжелом приступе [129], однако фактов, подтверждающих обоснованность применения внутривенно магния сульфата при всех приступах не выявлено [259].

Итак, согласно результатам поведенного анализа информационных источников, несмотря на интенсивные исследования в области фармакотерапии бронхиальной астмы, рекомендации по организации терапии пациентов с бронхиальной астмой с СИЛ не разработаны.

4.3 Аллергенспецифическая иммунотерапия в лечении бронхиальной астмы

АСИТ уже более 100 лет [159]. Используется она с 1911г. [301], а результаты первого плацебо-контролируемого исследования этой технологии были опубликованы в 1954г. [208]. Механизм АСИТ включает раннюю десенсибилизацию тучных клеток и базофилов, ранней генерации аллергенспецифических Т-регуляторных лимфоцитов и В-регуляторных клеток, супрессию Т2- и Т1-лимфоцитов, затем- снижение соотношения иммуноглобулин Е/ иммуноглобулин G4, тканевых тучных клеток и эозинофилов. Всё это отражается в уменьшении гиперчувствительности первого типа при воздействии специфического аллергена [227].

На протяжении длительного времени все исследования касались исключительно взрослых пациентов, и только в последние 20-30 лет активно прорабатывается тема АСИТ у детей [349]. Начиная с 1988г. разработано множество национальных и международных документов по АСИТ [307], но до сих пор открытыми, активно обсуждаемыми остается множество вопросов: как, кому и когда, с какого возраста можно применять эту технологию, какой метод наиболее эффективен.

В Республике Беларусь АСИТ проводится подкожным и сублингвальным методом. По данным GINA (2014) эффективность АСИТ у детей с бронхиальной астмой сопоставима с фармакотерапией. Противопоказаниями для АСИТ при бронхиальной астме считают тяжелое неконтролируемое течение заболевания, активные аутоиммунные заболевания, новообразования и возраст пациента младше 2 лет. Заболевания сердечно-сосудистой системы, прием β -блокаторов рассматриваются как временные противопоказания. Критерии отбора аллергенной вакцины для АСИТ следующие: резко положительная (++++ или +++) кожная реакция по немедленному типу; положительная (++) кожная реакция по немедленному типу, особенно у детей с сочетанной аллергической патологией. Результаты

кожных проб всегда необходимо сопоставлять с данными аллергоанамнеза и клинической картиной заболевания, чтобы отобрать причинно-значимые аллергены. На период АСИТ исключаются профилактические прививки, их выполняют только по эпидемиологическим показаниям и не ранее, чем через 1 месяц после введения очередной дозы аллергена. Продолжение АСИТ после прививки возможно не ранее, чем через 1 месяц. Необходим режим максимального «антигенного щажения» на весь период АСИТ (гипоаллергенные быт и питание), при невозможности его организации АСИТ проводят курсовым методом [63].

Общепризнанным является понимание того, что именно АСИТ является единственной технологией, влияющей на суть заболевания, а не лечением-сдерживанием патологического процесса [155]. АСИТ изменяет характер реагирования организма на аллерген. После проведения АСИТ снижается продолжительность обострений и потребность в препаратах базисной и симптоматической терапии. АСИТ действует как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа, способствует не только торможению аллергенспецифической реакции, но и угнетению тканевой гиперреактивности, проявляющейся повышением чувствительности к медиатору аллергии – гистамину. Ещё одно преимущество АСИТ заключается в модифицирующем и профилактическом эффектах, а также пролонгированном действии по окончании лечения. [208].

Все же сохраняются существенные различия в проведении АСИТ в разных странах [307]. Компромиссом стало создание международного консенсуса по аллерген-специфической иммунотерапии: механизмы, стандартизация, фармакоэкономика. Над этим документом работали ученые международного сотрудничества по астме, аллергии и иммунологии, в которое вошли специалисты Европейской академии аллергии и клинической иммунологии, Американской академии аллергии, астмы и иммунологии, Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии и Всемирной

организации аллергии [301]. В нем отражены те позиции, по которым на сегодняшний день достигнуто единодушное согласие [301]:

1. АСИТ является иммуноопосредованным биологическим направлением в лечении, которое воздействует через комплексное взаимодействие Т-регуляторных и В-регуляторных клетки, блокирующих антител иммуноглобулинов G 4 и механизмов воздействия на ткани;

2. Для проведения АСИТ нужны такие реагенты, которые соответствуют самым современным биотехнологическим требованиям, предъявляемым при стандартизации к вакцинам и аллергенам;

3. В большинстве фармакоэкономических исследований продемонстрированы преимущества АСИТ на протяжении 6 лет от ее начала (по данным метода затраты-эффективность);

4. При национальной регистрации вакцины для АСИТ следует рассматривать как лекарственное средство;

5. Для дальнейшего развития АСИТ необходимо лучшее понимание барьеров и возможностей для нее;

6. Последние научные достижения в биотехнологии и понимании механизма АСИТ открывают широкие возможности для безопасного и еще более эффективного проведения этого вида лечения.

По данным опроса врачей в США оказалось, что 94% аллергологов-иммунологов и 85% оториноларингологов считают АСИТ предпочтительным методом лечения бронхиальной астмы и аллергического ринита [253]. АСИТ видится на столько перспективным направлением в плане терапии и профилактики прогрессирования атопического марша, особенно у детей и подростков, что многие аллергологи ратуют за более активное и раннее её использование. Они призывают делать это уже сейчас, даже не дожидаясь результатов длительных, как минимум пятилетних, многоцентровых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований конкретных вакцин для АСИТ именно в педиатрической популяции [314]. Существуют разные подходы и относительно возраста пациентов. В большем числе

публикаций речь идет о детях старше 5 лет, но есть позитивный опыт АСИТ у детей в возрасте 2 лет. На сегодняшний день принят такой модус: АСИТ не проводится детям первых 2 лет жизни, а возраст от 2 до 5 лет считается относительным противопоказанием для её выполнения, с 5 лет разрешено активное использование АСИТ в отсутствие иных противопоказаний [297].

Наилучший эффект АСИТ у пациентов с астмой достигается, если четко доказана роль релевантного аллергена как триггера приступов, в частности, при использовании моновакцин клещей домашней пыли, перхоти животных, пыльцы трав и растений, грибов *Alternaria* [362].

Здесь важно подчеркнуть разделение истинной сенсibilизации и перекрестных реакций у пациентов с множественной сенсibilизацией. Так как АСИТ является дорогостоящим лечением, которое проводится продолжительное время (3-5 лет), правильное выделение причинных аллергенов важно для оптимального и экономичного контроля заболевания. Если у пациента имеет место сенсibilизация аллергенами растений с четко определенным периодом цветения, минимально перекрывающимся с пылением других растений, то выбор вакцины для АСИТ основывается исключительно на тщательном анализе истории заболевания и определения аллергенспецифических иммуноглобулинов Е. Сложнее ситуация, когда у пациента выявлена множественная сенсibilизация, а клиническая картина не позволяет четко выявить причинные аллергены. Чаще всего в таком случае вакцину готовят, смешивая все аллергены, тесты на которые оказались положительными. Такой шаг не всегда становится эффективным в клинической практике. С одной стороны, из-за нежелательных эффектов не всегда можно вычислить причинный аллерген. С другой стороны, большинство экстрактов аллергенов стандартизированы по мажорным аллергенам и содержат минимальные или переменные концентрации минорных аллергенов. Высоковероятно, что те пациенты, у которых сенсibilизация вызвана минорными аллергенами, не получают достаточное количество аллергена для

эффективной АСИТ. Выходом из этой ловушки стала молекулярная аллергодиагностика [162].

Молекулярная аллергодиагностика основана на картировании аллергенной сенсibilизации пациента на молекулярном уровне с применением не экстрактов аллергенов, а очищенных натуральных или рекомбинантных молекул-компонентов аллергенов. Это направление повышает точность диагностики по 3 направлениям:

- 1) дифференциальная диагностика истинной сенсibilизации и перекрестной реактивности;
- 2) оценка риска развития острых системных реакций у пациентов с пищевой аллергией;
- 3) выявление причинных молекул аллергенов для проведения максимально точной АСИТ [162].

Истинный аллерген вызывает специфическую сенсibilизацию к соответствующему источнику аллергена. Мажорный (главный) аллерген связывается с Ig E 50% и более пациентов с одинаковой аллергией, то есть 50% и более пациентов с одинаковой аллергией сенсibilизированы к этому аллергену. Первичный аллерген- это оригинальная сенсibilизирующая молекула, главный «спусковой механизм». Чаще всего мажорные аллергены являются также и первичными, и истинными. Перекрестная реактивность –это явление узнавания, связывания Ig E и запуска иммунного ответа к похожим аллергенным молекулам, присутствующим у разных видов организмов [162].

Экспериментально доказано, что результаты молекулярной диагностики совпадают с данными кожного аллерготестирования методом прик-тестов в 50% случаев [319]. То есть очень высок риск не совсем корректной АСИТ для пациентов с множественной сенсibilизацией.

При обсуждении эффективности различных способов АСИТ авторы международного консенсуса пришли к выводу, что подкожная и подъязычная иммунотерапия в равной степени действенны в отношении уменьшения частоты и выраженности симптомов, потребности в лекарственных средствах и

улучшении качества жизни пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом [301].

АСИТ ингаляционными аллергенами признана эффективной и безопасной технологией [179, 159]. Безопасность сублингвальной иммунотерапии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой астмой специалистами сообщества Cochrane в настоящее время изучается [276]. Доказано, что полимеризованные аллергены (без добавления химических веществ, уменьшающих связывание Ig E) при подкожном использовании эффективны и хорошо переносятся детьми [293].

Достигнуты прекрасные результаты в контроле заболевания у пациентов с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой после проведения курса АСИТ, тяжелая астма пока еще остается противопоказанием к такому методу лечения [362]. Получены успешные результаты ограниченного наблюдения лечения детей и подростков с тяжелой астмой, когда подкожной АСИТ предшествовал омализумаб. Авторы сообщают о большей безопасности и эффективности этой комбинации по сравнению с изолированной АСИТ или исключительно терапией омализумабом [356].

Доказано, что проведение подкожной иммунотерапии обеспечивает улучшение качества жизни пациентов и сопровождается уменьшением аллергенспецифической гиперреактивности дыхательных путей. Но не зафиксировано изменения гиперреактивности дыхательных путей при выполнении сублингвальной иммунотерапии. В частности, АСИТ сублингвально аллергенами *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* позволяет добиться улучшения контроля астмы [179], уменьшения частоты обострений, нормализации функции внешнего дыхания [362, 313], особенно выражен этот эффект у пациентов со среднетяжелой астмой [352]

Разницу в эффективности АСИТ, проводимой подкожно и подязычно, объясняют не только патогенетическими особенностями, но и комплаентностью пациентов. Для разрешения последнего вопроса была разработана и запущена on-line платформа Allergymonitor© (Technology Projects

& Software Productions, Рим, Италия). Там представлены два графических интерфейса – для пациента и для его врача. Для пациента открыт его личный план лечения, в том числе схема сублингвальной АСИТ с дозами. Он самостоятельно ежедневно или еженедельно фиксирует свои симптомы, какие лекарственные средства принимал для их облегчения. Врач даже удаленно может оценить, как переносится АСИТ пациентом [340].

Для контроля эффективности АСИТ, проведенной перорально, предлагают определять концентрацию аллергенспецифических Ig G₁ и Ig A в сыворотке [329]. Роль ранее активно используемых для контроля эффективности сывороточных иммуноглобулинов G4 теперь предлагают пересмотреть [196], равно как и сывороточного иммуноглобулина E и ингибиторов активности иммуноглобулина E [324].

В качестве инструмента для оценки эффективности АСИТ ингаляционными аллергенами предложен бронхоторный провокационный тест. Экспериментально доказано, что у него наибольшая чувствительность (сравнивали с опросниками, уровнем общего иммуноглобулинов E, G, G4). Параллельно было показано, что провокация оказывается отрицательной спустя год после АСИТ у 60,7% пациентов [315].

Другим перспективным биомаркером эффективности проведенной АСИТ называют тест гиперреактивности базофилов аллергенами, подтверждена корреляция угнетения ответа базофилов и последующего высвобождения гистамина с меньшей выраженностью симптомов заболевания [227].

АСИТ может быть использована и как превентивная мера. Мы традиционно используем рекомендации по организации гипоаллергенного быта и вскармливания детей из группы риска [225].

Пищевая сенсibilизация (как с сопутствующей сенсibilизацией аэроаллергенами, так и без нее) в первые два года жизни повышает риск последующих бронхиальной астмы и аллергического ринита. Это в очередной раз подчеркивает значение пищевой сенсibilизации в раннем возрасте,

значение профилактических мер в организации питания, особенно детей из группы риска по аллергическим заболеваниям [125].

Выявлена тенденция модной средиземноморской диеты сдерживать прогрессирование атопического марша и снижать риск манифестации бронхиальной астмы. Немаловажно здесь упомянуть, что эти данные были получены у детей, проживающих в регионах, для которых подобное питание считается обыденным [212].

К настоящему времени уже накоплен опыт применения АСИТ как средства первичной и вторичной профилактики бронхиальной астмы. Такой шаг не снижает риск первого аллергического заболевания [250], в частности аллергического ринита [284]. Но убедительно продемонстрирована роль АСИТ в прерывании атопического марша. В нескольких исследованиях установлено, что сублингвальная АСИТ аллергического ринита существенно снижает риск манифестации бронхиальной астмы. [356]. Это актуально в том числе и с точки зрения затрат на лечение: они тем выше, чем хуже контроль заболевания, возрастают при сочетании бронхиальной астмы с аллергическим ринитом [143]. Превентивная АСИТ может сдерживать формирование любой сенсibilизации [179].

Для профилактики манифестации бронхиальной астмы, кроме АСИТ, предложены другие вакцины: против рино- и РС-вирусов [161], гриппа и пневмококка. В ряде работ показан противоастматический эффект БЦЖ [195]. В экспериментах на животных вакцина БЦЖ оказывала противовоспалительный эффект. Но несколько эпидемиологических исследований не смогли подтвердить, что вакцинация БЦЖ на первом году жизни и перенесенный до 16 лет туберкулез могут быть превентивными в плане развития аллергических заболеваний событиями [206].

Активно изучается роль микробиоты в профилактике и патогенезе бронхиальной астмы, высказаны гипотезы о превентивной роли (в отношении аллергической патологии в целом) нормальной микрофлоры [230], использования про-и пребиотиков [356]. Есть данные об успешной

профилактике аллергических заболеваний применением бактериальных лизатов [275], обсуждается возможность использования противовирусных средств [346].

Опубликованы результаты недавно проведенного исследования, в котором доказана роль мукоцилиарного транспорта в патогенезе сенсibilизации. Если ранее акцент делали именно на скорости элиминации вдыхаемых аллергенов, то новые данные открывают совершенно иной терапевтический подход. Эпителиоциты работают как передатчики провоспалительных сигналов клеткам первичного и адаптивного иммунитета, что приводит к активации Т2-лимфоцитов. Существенно повышается уровень ИЛ-13. В свете этих данных коррекция нарушенного мукоцилиарного транспорта рассматривается как перспективная технология профилактики сенсibilизации к аэроаллергенам и манифестации аллергической бронхиальной астмы у детей [210]. Это открывает интересные перспективы и для АСИТ ингаляционным способом.

В свете тенденции развития современной медицины по вектору 4П (предиктивная, персонифицированная, превентивная, персонифицированная) АСИТ приобретает еще большее значение как лечебная и профилактическая технология. На сегодняшний день накоплен значительный опыт использования АСИТ с лечебной и профилактической целью, проводится множество исследований по улучшению этой технологии, минимизации нежелательных реакций. Совершенствование её даёт надежду на целенаправленное предотвращение манифестации аллергических заболеваний и улучшение контроля уже дебютировавшей патологии у детей, что связано с улучшением качества их жизни.

4.4. Лечение бронхиальной астмы с учетом фенотипа

В век доказательной медицины врач определяет объем терапии, опираясь не на личные субъективные пристрастия, а на результаты весомых

исследований. Определенным правовым гарантом его как специалиста являются действующие клинические протоколы, в случае бронхиальной астмы – «Клинические протоколы диагностики и лечения детей с аллергическими заболеваниями» (Минск, 2014) [39].

В клинической практике порой встречаются ситуации, когда назначенная в строгом соответствии с протоколами терапия не позволяет добиться контроля течения астмы, даже при идеальной комплаентности пациента. Такая ситуация может быть обусловлена особенностями эндо- и фенотипа бронхиальной астмы. Эта проблема актуальна во всем мире, поэтому сейчас выполняется множество исследований по выделению фенотипов и подбору наиболее соответствующей им терапии. В настоящем разделе мы постарались отразить новые данные о тех лекарственных средствах, которые уже давно применяются для лечения бронхиальной астмы, и о фармакотерапевтических новшествах.

На сегодняшний день терапия астмы делится на базисную и симптоматическую. Основными средствами базисной терапии являются ингаляционные кортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов и препараты моноклональных антител к иммуноглобулину E. Симптоматические средства для неотложной помощи представлены бронхолитиками.

Базисная терапия. *Кортикостероиды* признаны терапией первой линии при бронхиальной астме. Актуален процесс выбора действующего вещества и способа доставки лекарственного средства. *Системны кортикостероиды внутрь* рекомендуют только для купирования приступа и лечения обострения астмы у младенцев и детей дошкольного возраста [164]. В некоторых странах отмечается тенденция самолечения стероидами внутрь, когда сами пациенты (взрослые) или родители детей с астмой, инициируют прием системных стероидов, в том числе при тяжелом обострении [211]. Препаратами же выбора из глюкокортикостероидов являются ингаляционные формы. В настоящее время в клиническую практику внедряются новые препараты. Так, в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях для

контроля астмы у детей 4-11 лет подтверждена эффективность применения *мометазона фумарата* [126]. Однако эффект даже ингаляционных кортикостероидов не абсолютен. Причины низкой эффективности ингаляционных кортикостероидом многочисленны. Так, одной из причин неэффективности терапии астмы кортикостероидами, что доказано в исследовании с дексаметазоном и флютиказоном, может быть дисфункция рецепторов к глюкокортикостероидам, представленная патогенетическим путем протеин-фосфатазы 5 [167]. Неудовлетворительный ответ на использование кортикостероидов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов, возможно, обусловлен также нарушением репликации гена FCER2, который отвечает за низкую активность CD 23+ к иммуноглобулину E [203]. Гомозиготность по G-аллели rs41423247 рецептора к глюкокортикостероидам (NR3C1) ассоциирована с большим приростом ОФВ₁ на 4 часу после применения высоких доз ингаляционных кортикостероидов у детей с обострением бронхиальной астмы средней и тяжелой степени тяжести [246]. Гены ИЛ-13 АА rs20541 и STAT4 ТТ rs925847 признаны предикторами нарушений функции внешнего дыхания. Назначение высоких доз ингаляционных кортикостероидов тем пациентам с астмой, которые являются носителями гена ИЛ-13 АА rs2054, способно сдерживать прогрессирование ремоделирования дыхательных путей. А вот у пациентов носителей STAT4 ТТ даже использование высоких доз ингаляционных кортикостероидов не дает ответа [273].

Прогресс наблюдается и в возможностях терапии антилейкотриеновыми препаратами. Так в настоящее время проходит испытания новый селективный антагонист цис-лейкотриеновых рецепторов 1-го и 2-го типов ONO-6950 *Gemilukast*. По предварительным данным он подавляет воспаление эффективнее, чем монтелукаст [214].

Omalizumab – моноклональные антитела к IgE – используется с 2003г. после разрешения FDA (Food and Drug Administration) США. Согласно отечественным клиническим протоколам он показан пациентам с тяжелым течением аллергениндуцированной Ig E-опосредованной бронхиальной астмой.

По данным мета-анализов терапия им уменьшает частоту обострений, госпитализаций, облегчает клинические проявления, улучшает качество жизни [209], в том числе при наличии сопутствующих заболеваний у пациентов с тяжелой астмой [223], но не улучшает функцию внешнего дыхания [209]. Для контроля эффективности его применения предложено использовать CD4+Foxp3+CD25+CD127lo Treg, особенно в случаях тяжелого течения аллергической астмы. Клинические исследования свидетельствуют, что CD4+Foxp3+CD25+CD127lo Treg проявляет себя как показатель эффективности лечения именно *омализумабом*, а не контроля заболевания в целом при использовании других лекарственных средств [127.]. А полиморфизм генов Toll-рецепторов определяет клиническую картину, а не риск развития бронхиальной астмы [361].

АСИТ признана эффективным и безопасным терапевтическим направлением в лечении аллергениндуцированной бронхиальной астмы [158].

Подтвержден положительный эффект галотерапии в комплексном лечении пациентов с легким течением астмы [141]. Нет данных о различии ее эффективности при различных фенотипах.

Бронхолитики. *Albuterol* в низких дозах обеспечивает хороший бронхолитический эффект у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми приступами. Более высокие дозы также безопасны для детей старше 2 лет [271]. *Olodaterol* - β 2-агонист, действие которого длится более 24 часов, существенно улучшает функцию внешнего дыхания и качество жизни пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, но не оказывает влияния на смертность [254].

Широко используются комбинации длительнодействующих β 2-агонистов и ингаляционных кортикостероидов. Разработаны как порошковые, так и дозированные аэрозольные ингаляторы комбинаций формотерола и сальметерола с ингаляционными кортикостероидами. На рынке стран Восточной Азии появился первый длительнодействующий β 2-агонист в виде чрезкожных аппликаций *Tulobuterol*. Его преимуществом называют удобство

использования и кратность применения 1 раз в сутки. Предлагают его для лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой [240].

Доказано, что оправдана дотация *тиотропия бромид* к приему высоких доз фиксированной комбинации ингаляционный кортикостероид/длительный β 2-агонист пациентам с плохо контролируемой астмой, так как эта мера значительно снижает число обострений и их тяжесть. Предлагается такой подход в том числе и для лечения пациентов с фенотипом тяжелой астмы, резистентной к терапии стероидами [119].

Внутривенное использование *сульфата магния* для терапии обострений тяжелой бронхиальной астмы, что еще имеет место в некоторых странах, с точки зрения доказательной медицины не оправдано, так как не приносит никаких клинических преимуществ и не связано со снижением смертности, сопряженной с бронхиальной астмой на 7, 14 и 28 днях лечения [255].

Принципиально новое направление в лечении – терапия с использованием моноклональных антител к задействованным в патогенезе астмы цитокинам. И здесь особенно актуальны эндо- и фенотипы заболевания, так цитокиновый профиль при них различается.

Бронхиальную астму, в патогенезе которой задействован Т-2 тип иммунного ответа, называют еще *Т-2-астмой*. Именно для этого варианта болезни подбор терапии, основанной на биомаркерах, на сегодняшний день разработан в большей степени [209].

Еще один подход к индивидуализации терапии базируется на выделении эозинофильной и неэозинофильной астмы. Т-2-астма ассоциирована в первую очередь с эозинофильным воспалением слизистой бронхов. Клинически эозинофильная астма отличается от неэозинофильной более тяжелыми обострениями, что проявляется в существенном падении $ОФВ_1$ и частой потребности в кислородотерапии [119, 146, 277]. «Золотым стандартом» верификации этого фенотипа является определение концентрации эозинофилов в мокроте [233]. Предлагают ориентироваться также на концентрацию

эозинофильного протеина X в моче [248]. Для лечения такого фенотипа рекомендуют применять перспективную технологию терапии гуманизированными антителами к ИЛ[119, 136]. Под прицелом исследователей и цитокины Т-лимфоцитов второго типа: ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-4, ИЛ-9, 33 [142, 156]. Для более глубинного понимания сути вопроса предложено выделять фенотип в зависимости от биомаркеров эозинофилии, так как выявлена сильная корреляция высокой концентрации ИЛ -5 и ИЛ-13, белка-хемоаттрактанта нейтрофилов с гиперреактивностью дыхательных путей, выраженным нарушением функции внешнего дыхания и тяжестью астмы [116].

Выбор лекарственного средства при разных фенотипах может основываться на ведущем биомаркере, которым может быть [209.]:

1) количество эозинофилов в периферической крови и мокроте (используется с 1950-х гг. для оценки эффективности терапии кортикостероидами);

2) цитокины, задействованные в тип-2 иммунного ответа: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13; цитокины базофилов и тучных клеток [209].

Для оценки активности воспаления в дыхательных путях независимо от аллергологического статуса рекомендовано ориентироваться на уровень высокочувствительного С-реактивного белка [150]. Предлагалось оценивать активность воспаления по концентрации базофилов в крови и мокроте, но по экспериментальным данным этот маркер не подходит ни для пациентов с эозинофильной, ни с неэозинофильной астмой [154].

ИЛ-5 отвечает за созревание, дифференцировку, активацию и «приток» эозинофилов в очаг при аллергическом воспалении. Определение концентрации этого цитокина в крови и мокроте пациентов перспективно с точки зрения обоснованности назначения кортикостероидов, но сложно реализуемо поскольку ИЛ-5 быстро подвергается ферментативной деградации. Эозинофилия в мокроте выявляется у 30-50% пациентов с легкой и среднетяжелой астмой и в определенной степени является предиктором успешной терапии стероидами. Но у пациентов с тяжелой астмой, порой

резистентной к терапии стероидами, эозинофилия в мокроте обычно значительная. В таких случаях предлагается использовать «целевое» лекарственное средство - антитела к ИЛ-5 [209]. Одним из них является *Mepolizumab*, который продемонстрировал способность значительно снижать концентрацию эозинофилов в крови и мокроте у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой, что доказано в плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях [359, 258]. *Mepolizumab* разработан в форме для ежемесячного внутривенного или подкожного введения [209]. *Reslizumab* - это еще один препарат, представляющий собой анти-ИЛ-5-антитело, для ежемесячного внутривенного введения. [209]. А вот *Benralizumab* работает не только как анти-ИЛ-5-антитело, но еще и блокирует рецепторы к ИЛ-5 [351], расположенные преимущественно на эозинофилах и базофилах. Он также рекомендован для ежемесячного введения [209, 351]

Определение концентрации ИЛ-4 и ИЛ-13 многообещающе с позиций теоретика, но крайне сложно реализуемо в практике в связи с недостаточной чувствительностью существующих методик. Поэтому для оценки вовлеченности в патологический процесс пути ИЛ-4/ИЛ-13 предложено активнее использовать измерение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе. Повышение оксида азота при тяжелой астме может свидетельствовать как о недостаточном комплаенсе пациента, так и о устойчивом к проводимому лечению воспалении. Авторы ряда крупных исследований подчеркивают, что эозинофилия в мокроте, гиперэозинофилия, повышение концентрации оксида азота и периостина могут быть полезны при обосновании назначения ингаляционных кортикостероидов и контроле эффективности их использования у пациентов с астмой легкой степени тяжести [247]. В случаях тяжелого течения эти биомаркеры ведут себя по-разному и не могут служить надежным ориентиром. Корректнее в такой ситуации оценивать цитокины Т-2 типа воспаления [209, 330].

Антагонисты ИЛ-4/ИЛ-13. *Lebrikizumab* и *tralokinumab* – это моноклональные антитела, которые связывают и нейтрализуют ИЛ-13. В

отчетах по третьей фазе клинических испытаний Lebrikizumab указано, что при его применении снижается частота обострений. На фазе 2b клинических испытаний Tralokinumab не отмечено уменьшения частоты обострений, улучшения контроля заболевания, но зарегистрировано улучшение показателей функции внешнего дыхания [209].

Dupilumab - это моноклональное антитело, которое связывается α -рецептором ИЛ-4, препятствуя таким образом дальнейшему вовлечению в процесс ИЛ-4 и ИЛ-13. В клинических испытаниях у пациентов с неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой Dupilumab продемонстрировал значительное снижение частоты обострений, улучшение показателей функции внешнего дыхания и контроля заболевания [209].

Fevipirant – антагонист CRTH2, который является хемоаттрактантным рецептором гомологичных молекул, экспрессируемых на Т-2 клетках. CRTH2 рассматривается как маркер Т-2 астмы [286]). В клинических испытаниях Fevipirant подтвердил способность улучшать функцию внешнего дыхания и исходы у пациентов с бронхиальной астмой средней и тяжелой степени тяжести. На фоне его применения существенно снижалась эозинофилия, что позволяет предполагать его эффект в виде уменьшения частоты обострений [209].

Экспериментально установлено, что фактор транскрипции GATA-3 специфичен для Т-клеток (преимущественно для CD4+), натуральных киллеров и созревания лимфоцитов через активацию α -рецептора ИЛ-7. GATA-3 играет главную роль в дифференцировке и активации Т-2 клеток. Разработанная GATA-3-специфическая ДНК-аза позиционируется как перспективное направление в терапии тип-2 астмы [213].

Не тип-2- астмы характеризуется незозинофильным воспалением бронхиального дерева. Терапия для не тип-2 астмы разработана в меньшей степени. Известно, что биомаркерами в этом варианте могут быть матричная металлопротеиназа-9, фактор некроза опухоли α и его рецепторы I и II, ИЛ-1 β , рецептор хемокина С-Х-С второго типа, возможно, еще и С-реактивный белок,

ИЛ-6. Так, клинические испытания антагониста С-Х-С второго типа AZD5069 не выявили никаких клинических преимуществ у пациентов с тяжелой астмой [209].

При нейтрофильном воспалении, в отличие от эозинофильного, у пациентов с астмой отмечается избыточная экспрессия интерферона- β , соотношения интерферон $\lambda 1$ /ИЛ-29 и стимулируемых интерферонами генов в мокроте [173], что может стать мишенью терапевтического воздействия.

Назначение детям школьного возраста *витамина Д* в суточной дозе 800 МЕ курсом 2 месяца улучшает контроль бронхиальной астмы. Предполагают, что это объясняется способностью витамина Д восстанавливать ИЛ-10, который обеспечивает терапевтический эффект кортикостероидов [332].

Дотация цинком нормализует соотношение между фракциями Т-лимфоцитов и предлагается как перспективная дополнительная терапия пациентам с астмой, особенно сенсibilизированным *Dermatophagoides pteronyssinus* [341, 285].

Таким образом, современная фармакотерапия имеет широкие возможности для помощи пациентам с различными фенотипами бронхиальной астмы. Продолжается активный поиск новых свойств уже давно известных лекарственных средств и разработка инновационных технологий, которые в ближайшем будущем помогут лучше контролировать течения астмы различных эндо- и фенотипов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аллергология и иммунология / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 640 с.
2. Амельхина, И. В. Длительная угроза прерывания беременности. Ближайшие и отдаленные результаты развития детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / И. В. Амельхина ; Рос. гос. мед. ун-т. – М., 2007. – 30 с.
3. Анализ межгенных и ген-средовых взаимодействий, предрасполагающих к бронхиальной астме/ Б.Ц Батожаргалова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2014. – том XXXI № 2. – С. 46–55.
4. Артишевский, С. Н. Современные представления о лекарственной аллергии : учеб. пособие / С. Н. Артишевский, Т. Б. Барановская, А. И. Борушко. – Минск, 2011. – 44 с.
5. Архипов, В. В. Новые перспективы повышения контроля над бронхиальной астмой. От науки к практике / В. В. Архипов // Практ. пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 57–64.
6. Ассоциация матриксных металлопротеиназ и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ с перинатальной гипоксией / Ю. В. Кореновский [и др.] // Сиб. мед. журн. – 2013. – №1. – С. 38–40.
7. Баранов, А. А. Профилактическая педиатрия / А. А. Баранов. – М.: Союз педиатров России, 2012. – 692 с.
8. Баренбойм, Г.М. Ксенобиотики с лекарственной активностью – новая угроза для окружающей среды: лекции для практических врачей / Г. М. Баренбойм, М. А. Чиганова // Труды XIX Российского национального конгресса «Человека и лекарство», 23–27 апр. 2012 г. – М., 2012. – С. 12– 27.
9. Белевский, А. С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного

документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD) / А. С. Белевский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2014. – № 2. – С. 12–19.

10. Борисова, Т. С. Гигиеническая оценка состояния здоровья детей и подростков: учеб. - метод. рекоменд. / Т.С. Борисова, Ж.П. Лабодаева. – Минск.: БГМУ, 2007. – 39 с.

11. Бородина, А. А. Факторы риска тяжелого течения бронхиальной астмы у детей / А. А. Бородина, Л. В. Брегенъ, С. Н. Буйнова // Сиб. мед. журн. – 2009. – № 8. – С. 162–164.

12. Бородина, А. А. Характеристика тяжелой бронхиальной астмы у детей / А. А. Бородина // Сиб. мед. журн. – 2011. – № 6. – С. 218–220.

13. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации / под ред. А. Г. Чучалина – М.: Атмосфера, 2008. – 224 с.

14. Бронхиальная астма: современные концепции диагностики и лечения [Электронный ресурс]: науч.-информ. материал / Рос. нац. исслед. мед. ун-т имени Н. И. Пирогова М-ва здравоохранения и соц. развития; Ассоц. моск. вузов // Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. – М., 2011. – Режим доступа: http://rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/about_rsmu/assoc_mosk_vuz_soc_obslyzh_obraz/2011/n7_68_1/nim_n7_68_1_1_7.pdf. – Дата доступа: 3.01.2013.

15. Бурметер, Г.-Р. Наглядная иммунология / Г.-Р. Бурмегер, А. Пецуто – М.: Бином. Лаб. знаний, 2014. – 320 с.

16. Ванюшин, Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра/ Б.Ф. Ванюшин // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2013– Т. 17, № 4/2. – С. 805-832.

17. Васильев, А. Ю. Ультразвуковая диагностика в детской практике / А. Ю. Васильев, Е. Ю. Ольхова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 160 с.

18. Вахламов, В. А. Состояние углеводного обмена и другие метаболические показатели у больных бронхиальной астмой на фоне базисной терапии глюкокортикостероидами: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.01.04 / В. А. Вахламов; Нижегор. гос. мед. акад. – Н. Новгород, 2012. – 24 с.

19. Внутриутробная инфекция в генезе аномалий развития бронхолегочной системы при фетоинфантильных потерях / О. В. Островская [и др.] // Дальневост. мед. журн. – 2005. – № 4. – С. 5–9.
20. Габитова, Н. А. Плацентарная недостаточность при гиперандрогении (новые аспекты патогенеза): автореф. дис. док. мед. наук: 14.00.01 / Н. А. Габитова; Науч. центр проблем здоровья семьи и репродукции СО РАМН НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии Сиб. отд-я РАМН. – Иркутск, 2010. – 43 с.
21. Генетика бронхиальной астмы и атопии/ В.М. Делягин [и др..] // Медицинский совет. – 2012. – № 5.- С.33–38.
22. Генетическая гетерогенность и фенотипы бронхиальной астмы у детей / Ю.Б. Алиева [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7, № 6. – С.14–18.
23. Гилман, А. Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / А. Г. Гилман; под общ. ред. А. Г. Гилмана. – М.: Практика, 2006. – 336 с.
24. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2007. – 104 с.
25. Гунина, Л.М. Проблемы сохранения здоровья и работоспособности спортсменов с бронхиальной астмой физического напряжения /Л.М. Гунина// Здоровье для всех. – 2016.- № 1.- С. 12-15.
26. Данилко, К. В. Роль генов белков сурфактанта, цитокиновой сети и ренин-ангиотензиновой системы в формировании дыхательных расстройств у новорожденных: автореф дис. ...канд. биол. наук: 03.00.15 / К. В. Данилко; Ин-т биохимии и генетики Уфим. науч. центра РАМН. – Уфа, 2007. – 23 с.
27. Данилова, Л. И. Метаболические нарушения у детей и подростков с избыточной массой тела: пособие / Л. И. Данилова, Е. Г. Вайнилович, М. Л. Лущик. – Минск: Элайда, 2012. – 140 с.
28. Детская аллергология. Руководство для врачей/ под ред. А.А.Баранова, И.И. Балаболкина.- Москва, 2006.- 688 с.

29. Емельянов, А. В. Бронхиальная астма как улучшить отдаленные результаты лечения / А. В. Емельянов, Г. Р. Сергеева // *Consilium medicum*. – 2010. – Т. 12, № 3. – С.80–84.
30. Зайцева, О. В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей / О. В. Зайцева // *Мед. совет*. – 2013. – № 1. – С. 34–41.
31. Зыков, К. А. Комбинированная бронхолитическая терапия бронхиальной астмы у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией / К. А. Зыков, О. Ю. Агапова // *Consillium medicum Пульмонология, ЛОР*. –2011. –Т. 13, №3. – С. 75–80.
32. Иммунологический профиль и клиническое значение апоптоза иммунокомпетентных клеток у новорожденных с тяжелой асфиксией / Н. В. Бугрым [и др.] // *Приклад. и информ. аспекты медицины*. – 2009. – № 12. – С. 122–132.
33. Интенсивная терапия в пульмонологии / по ред. С.Н. Авдеева. – М.: Атмосфера, 2014. – Т. 1. – 304 с.
34. Катамнез детей, перенесших тяжелую асфиксию в родах / О. А. Дрожжина [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. –2006. –№ 5. – С. 186.
35. Классификация, клинические протоколы диагностики и лечения неспецифических органов дыхания у детей / М-во здравоохранения Респ. Беларусь; сост.: Е.Л. Богдан [и др.]. – Минск: Проф. изд., 2013. – 99 с.
36. Клинико-диагностическая оценка лептина крови при атопической бронхиальной астме у подростков с избыточной массой тела / Н. А. Мокина [и др.] // *Вопр. практ. педиатрии*. – 2012. – Т. 7, № 6. – С. 24–29.
37. Клинико-иммунологические особенности атопической бронхиальной астмы в зависимости от уровня контроля над заболеванием / О. С. Тютинина [и др.] // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. – 2012. – № 3. – С. 204–207.
38. Клинико-экономический анализ / П. А. Воробьев [и др.]. – М.: Ньюимед, 2008. – 778 с.

39. Клинические протоколы диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей [Электронный ресурс]: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 08.08.2014 // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Минск, 2014. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/ru/static/spravочно-infirm/protololy_lechenia/protocol2014. – Дата доступа: 12.08.2014.
40. Ключина, Ю. Б. Особенности бронхолегочной системы детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в периоде новорожденности: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.08 / Ю. Б. Ключина; С.- Петерб. гос. пед. акад.–СПб., 2013. – 27 с.
41. Княжеская, Н. Диагностика и лечение фенотипа бронхиальной астмы с повышенным метаболизмом лейкотриенов/ Н.Княжеская// Врач.-2013.- № 3.- С.82-86.
42. Кобылянский, В.И. Сравнительный анализ некоторых подходов к исследованию и методов оценки мукоцилиарного клиренса (аналитический обзор) / В.И. Кобылянский // Рос. мед. журн. – 2011. –Т.19, № 8.–С. 484–488.
43. Козина, О.В. Механизмы участия нитрозилирующего стресса в формировании клинического полиморфизма бронхиальной астмы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.2003; О.В. Козина; Сиб. гос. мед. ун-т. – Томск, 2010. – 49 с.
44. Козлов, В. С. Аллергический ринит с точки зрения доказательной медицины / В. С. Козлов, И. Л. Лазаревич. – Мед. совет. – 2013. – № 2. – С. 98–102.
45. Крастелева, И. М. Перинатальная гипоксия, ассоциированная с внутриутробными инфекциями: со временное состояние проблемы / И. М. Крастелева // Охрана материнства и детства. – 2010. – № 1. –С. 85–90.
46. КТ в диагностике хронических обструктивных болезней легких / Н. К. Витько [и др.] // Мед. визуализация. – 2003. – № 1. – С. 32–39.
47. Лигидова, А. Т. Патогенетические аспекты угрозы прерывания беременности в первом триместре: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.01 / А. Т. Лигидова; Ростов. НИИ акушерства и педиатрии – Ростов н/Д., 2011. – 26 с.

48. Лучевая диагностика органов грудной клетки: нац. рук. / гл. ред. В. Н. Троян. – М.: Гэотар-Медиа, 2014. – 584 с.
49. Ляликов, С. А. Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 10.04.2009 / разработ. С. А. Ляликов, А. В. Сукало, О. Е. Кузнецов. – Гродно, 2009. – 94 с.
50. Лярская, Н. В. Первичная заболеваемость гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью детского населения Витебской области / Н. В. Лярская, А. Э. Питкевич // Здоровоохранение. – 2013. – № 5. – С. 19–22.
51. Мазурин, А. В. Пропедевтика детских болезней / А. В. Мазурин, И. М. Воронцов. – 2-е изд., расш. и перераб. – СПб: ИКФ Фоллиант, 1999. – 928 с.
52. Манак Н.А. Персонализированная и трансляционная медицина: новые подходы к лечению / Н. А. Манак // Здоровоохранение. – 2014. – № 9. – С. 41–45.
53. Маслова, Л. В. Грибковая аллергия: учеб.-метод. пособие / Л. В. Маслова, Т. П. Новикова; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, БелМАПО. – Минск, 2011. – 28 с.
54. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). – Минск: Асар, 2001. – 400с.
55. Метод выбора бронхолитического лекарственного средства у детей школьного возраста с бронхиальной астмой: инструкция по применению (утверждена МЗ РБ 08.06.2014, № 024-0314)/ Ненартович И.А., Жерносек В.Ф.. – Минск: БелМАПО, 2014. – 7 с.
56. Методическое письмо Министерства здравоохранения Республики Беларусь «По определению степени утраты здоровья детям-инвалидам» от 07.12.1999 № 04-2-3/7661 [Электронный ресурс] // Консультант Плюс. Беларусь / ООО «Юрспектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2013.

57. Мизерницкий, Ю. Л. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей / Ю. Л. Мизерницкий, С. Э. Цыпленкова, И. М. Мельникова – М.: Медпрактика-М, 2012. – 176 с.
58. Миронова, Ж. А. Молекулярно-генетические аспекты теоретической резистентности у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.25 / Ж. А. Миронова; С.-Петербург. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова. – СПб, 2012. – 36 с.
59. Мовчан, К. А. Методики расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 31.12.2003 / К. А. Мовчан, В. С. Глушанко, А. В. Плиш. – Минск, 2003. – 27 с.
60. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких/Е. Н. Геренг [и др.] // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С.35–39.
61. Науменко, Ж. К. Ультразвуковые исследования в пульмонологии / Ж. К. Науменко, Г. В. Неклюдова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2012. – № 3. – С.56–61.
62. Научно-практическая программа «Бронхолегочная дисплазия у детей» / Рос. ассоц. специалистов перинат. медицины, Федерация педиатров стран СНГ. – М.: Педиатрия, 2013. – 52 с. – Прил. к журн.: Педиатрия: журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 4, прил. № 1, спец. вып.
63. Ненартович, И.А. Бронхиальная астма у детей: уч.-мет.пособие / И.А.Ненартович, В.Ф.Жерносек - Минск, БелМАПО, 2016 – 42 с.
64. Ненашева, Н. М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии / Н.М. Ненашева // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2014. – № 2. – С. 2–11.
65. Новик, Г. А. Бронхиальная астма физического напряжения и методы ее лечения / Г.А. Новик // Лечащий врач. – 2012. – № 6. – С. 27–34.

66. Новик, Г. А. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей: учеб. пособие / Г. А. Новик, А. В. Боричев; под ред. И. М. Воронцова. – СПб: ГПМА, 2005. – 68 с.
67. Новиков, Д. К. Клиническая иммунология / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков – М.: Мед. лит. 2009. – 464 с.
68. О здравоохранении: Закон Респ. Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХП: с изм. и доп.: текст по состоянию на 10 июля 2012 г. № 426-3. [Электронный ресурс] // Консультант Плюс. Беларусь / ООО «Юрспектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2012.
69. Огородова, Л.М. Тяжелая бронхиальная астма у детей / Л. М. Огородова // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, № 9. – С. 8–12.
70. Организация работы по исследованию функционального состояния легких методами спирографии и пневмотахографии, и применение этих методов в практике: метод. Указания / О. И. Турина [и др.]. – Минск, 2002. – 78 с.
71. Особенности течения острых респираторных инфекций у детей с аллергическими болезнями: проблемы ведения и пути их решения / Н. Б. Мигачева [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 44–50.
72. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 168 с.
73. Пирогов, А.Б. Воспалительно-клеточный состав индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой с разными типами реакции дыхательных путей на гиперосмолярный стимул/ Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В., Наумов Д.Е., Афанасьева Е.Ю.// Бюллетень физиологии и патологии дыхания. -2016.- № 59.- С. 8-15.
74. Практические навыки педиатра: практ. пособие / под ред. М. В. Чичко. – Минск: Кн. дом, 2005. – 848 с.
75. Пульмонология: нац. рук. : краткое изд. / Рос. респират. о-во и Ассоц. мед. обществ по качеству; редкол.: А. Г. Чучалин [и др.]. – М.: Гэотар-Медиа, 2013. – 800 с.

76. Пыцкий, В. И. Ремоделирование органов – типовой патологический процесс / В. И. Пыцкий // Астма. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 65–74.
77. Радциг, Е. Ю. Кашель у детей: метод. рекомендации / Е. Ю. Радциг, М. Р. Богомирский. – М., 2010. – 19 с.
78. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
79. Рубан, А. П. Структура предрасположенности и способ первичного прогноза бронхиальной астмы у детей: автореф. дис....канд. мед. наук:14.00.09 / А. П. Рубан; БелМАПО, Белорус. центр технологий, информатики, управления и экономики в здравоохранении. – Минск, 2006. – 22 с.
80. Руководство ВОЗ по пульсоксиметрии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.lifebox.org/.WHO-Pulse-Oximetry-Training-Manual-Final-Russian. – Дата доступа: 24.09.2013.
81. Савельева, М. И. Физические нагрузки, спорт и гиперреактивность бронхов / М. И. Савельева, А. Н. Цой // Consilium medicum. –2009. – Т. 11, № 3. – С. 37–44.
82. Скепьян, Е. Н. Бронхиальная гиперреактивность на фоне физической нагрузки, и ее коррекция у детей с бронхиальной астмой: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09 / Е. Н. Скепьян; Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2009. – 27 с.
83. Соболенко, Т. М. Исследование гиперреактивности бронхов у больных бронхиальной астмой с помощью ингаляционного теста с гипотоническим раствором / Т. М. Соболенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2009. – № 4 – С.52–61.
84. Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей: медицинская технология / Л. С. Балева [и др.]; Моск. науч.-исслед. ин-т педиатрии и детской хирургии Росздрава. – М., 2006. – 46 с.
85. Согласованные рекомендации по выбору терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа

заболевания и роли малых дыхательных путей / С. Н. Авдеев [и др.] // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. – № 2. – С. 15–26.

86. Солнцева, А. В. Выявление избыточной массы тела и комплексная диагностика ожирения у детей: инструкция по применению: утв. М-вом Здравоохранения Респ. Беларусь 18.11.2011 / А. В. Солнцева, А. В. Сукало, Л. С. Вязова. – Минск, 2011. – 26 с.

87. Справочник по пульмонологии / сост. Н. А. Кузубова, М. Ю. Каменева; под ред. А. Г. Чучалина, М. М. Ильковича. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 928 с.

88. Стрэнг, Д. Г. Секреты компьютерной томографии. Грудная клетка, живот, таз / Д. Г. Стрэнг, В. Догри. – СПб: «Бином», «Диалект», 2009. – 448 с.

89. Титова, Н. Д. Иммунодиагностика и иммунотерапия аллергии, индуцированной структурно разными видами аллергии: автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.03.09 / Н. Д. Титова; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Витебск, 2012. – 48 с.

90. Титова, Н. Д. Типы аллергических реакций к плесневым грибам при бронхиальной астме у детей / Н. Д. Титова, Д. К. Новиков // Астма. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 16–18.

91. Фармакотерапия заболеваний детского возраста / А. Д. Царегородцев [и др.]. – М.: МИА, 2009. – 880 с.

92. Фармакоэкономическая эффективность мониторинга уровня выдыхаемого оксида азота для персонафицированного назначения базисной терапии атопической бронхиальной астмы у детей / В. И. Петров [и др.] // Саратов. науч.-мед. журн. – 2014. – Т.10, № 1. – С. 196–199.

93. Фассахов, Р.С. Роль дистальных отделов дыхательных путей при бронхиальной астме / Р.С. Фассахов // Consilium medicum. Болезни органов дыхания. – 2010. – № 1. – С. 33–37.

94. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы [Электронный ресурс] // Пульмонология / Рос. пульмонологическое общество. – 2013. – Режим доступа:

<http://www.pulmonology.ru/download/asthmaclinrecomend.pdf>. – Дата доступа: 10.03.2013.

95. Фещенко, Ю. Онбрез Бризхайлер: новые перспективы в лечении ХОЗЛ β 2-агонист ультрадлительного действия индакатерол скоро появится в Украине [Электронный ресурс] / Ю. Фещенко – Режим доступа: www.healthhua.com. – Дата доступа: 06.03.2013.

96. Фисенко В. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких: особенности различий и сходства / В. Фисенко, Н. Чичкова // Врач. – 2008. – № 5. – С. 6–10.

97. Фисенко, В. Ремоделирование при бронхиальной астме. Принципы формирования и возможности фармакологического воздействия / В. Фисенко, Н. Чичкова // Врач. – 2006. – № 12. – С. 14–20.

98. Функция внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой с учетом генетического полиморфизма / Н. И. Дударева [и др.] // Здоровоохранение. – 2013. – № 6. – С. 4–6.

99. Харченко, М. В. Клинико-функциональные и иммунологические критерии формирования бронхолегочной патологии у детей, находившихся на ИВЛ в неонатальном периоде: автореф. дис. на соиск. ст. канд. мед. наук / 14.00.09 / М. В. Харченко; Воронеж. гос. мед. акад. им. Н. Н. Бурденко. – Воронеж, 2005. – 26 с.

100. Хельсинская декларация всемирной медицинской ассоциации. Пересмотр 41-й Всемирной медицинской ассамблеей (Гонконг, 1989 г.) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.med-pravo.ru/International/Helsinki%201.htm>. – Дата доступа: 30.11.2014.

101. Ходош, Э. Бронхиальная астма: краткое руководство для врачей, преподавателей и лекторов/Э. Ходош [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://kiai.com.ua/article/775.html>. – Дата доступа: 30.01.2013.

102. Хроническая обструктивная болезнь легких. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание под ред. А. Г. Чучалина. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 56 с.

103. Хронические заболевания легких у детей под ред. Н. Н. Розиновой, Ю. Л. Мизерницкого. – М.: Практика, 2011. – 224 с.
104. Часто болеющие дети: что кроме инфекции? / Д. Ю. Овсяников [и др.]. – Вопр. соврем. педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 74–86.
105. Чикина, С.Ю. Новый взгляд на фенотипы бронхиальной астмы (обзор литературы) / С. Ю. Чикина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2012. – № 2. – С. 2–6.
106. Шабалин, В. В. Двигательная активность ресничек мерцательного эпителия при нарушении мукоцилиарного транспорта у человека: дис. ...канд. мед. наук: 03.00.13, 03.00.02 / В. В. Шабалин. – СПб, 2002. – 112 с.
107. Шаймуратов, Р.И., Визель А.А. Долгосрочный прогноз бронхиальной астмы: от постановки диагноза до хронизации процесса/ Р.И. Шаймуратов, А.А. Визель// Вестник современной клинической медицины. – 2012. –Том 5, вып. 1. — С. 56-62.
108. Шерман, В. Д. Современный алгоритм диагностики муковисцидоза / В. Д. Шерман, Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов // Педиатрия. – 2014. – № 4. – С. 68–74.
109. Шиленкова, В. В. Острые и рецидивирующие синуситы у детей (диагностика и лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.04 / В. В. Шиленкова; Ярослав. гос. мед. акад. – М., 2008. – 42 с.
110. Щербакова, Н. Ю. Деформирующий бронхит как вариант течения хронической пневмонии у детей: автореф. дис. ... кан. мед. наук: 14.00.09 / Н. Ю. Щербакова; Рос. акад. мед. наук, Науч. центр здоровья детей. – М., 2005. – 26 с.
111. Эпигенетические механизмы действия транскрипционных факторов в патогенезе бронхиальной астмы/ В.Н. Минеев [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – том XIX, № 1. – С. 6-11.
112. Эффективность антилейкотриеновой терапии при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой, у лыжников и биатлонистов/ Л.Ю. Никитина, С.К. Соодаева, В.Н. Котлярова, Ю.А. Петровская, Т.В. Шашкова,

С.Ш. Гасымова, Ф.И. Петровский// Клиническая медицина.- 2014.-том 6, № 4.- С.134-139.

113. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев, М. В. Резванцев. – СПб: ВМедА, 2011. – 318 с.

114. Юрова, И. Ю. Особенности бронхиальной астмы у детей, родившихся недоношенными: автореф. дис. ...канд. мед.наук: 14.00.08 / И. Ю. Юрова; Воронеж. гос. мед. акад. им. Н. Н. Бурденко. – Воронеж, 2012. – 25 с.

115. «Masculinizing» effect on respiratory morbidity in girls from unlike-sex preterm twins: a possible transchorionic paracrine effect / E. S. Shinwell [et al.] // Pediatrics. – 2007. – Vol. 120, № 3. – P. 447–453.

116. 10 Year-Follow up of Cluster-Based Asthma Phenotypes in Adults. A Pooled Analysis of Three Cohorts / A. Boudier [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. – Vol. 188, № 5. – P. 550–560.

117. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations/K. Bonnelykke K. [et al.] //Nat. Genet. –2014. – №46. – P. 51–55.

118. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma/ M.F. Moffatt [et al.]//N Engl J Med. –2010. –№ 363. –P. 1211–1221.

119. Abadoglu O., Berk S. Tiotropium may improve asthma symptoms and lung function in asthmatic patients with irreversible airway obstruction: the real-life data. The Clinical Respiratory J.2016;10: 421–427.

120. Abdominal obesity and late-onset asthma: cross-sectional and longitudinal results: the 3C study / N. Leone [et al.] // Obesity. – 2012. – Vol. 20, № 3. – P. 628–635.

121. Adult bronchopulmonary dysplasia: computed tomography pulmonary findings / P. Wong [et al.] // J. Med. Imaging Radiat. Oncol. – 2011. – Vol. 55, № 4. – P. 373–378.

122. Agache I., Strasser D.S., Klenk A. et al. Serum IL-5 and IL-13 consistently serve as the best predictors for the blood eosinophilia phenotype in adult asthmatics. *Allergy* 2016; 71: 1192–1202.
123. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma / I. H. van Veen [et al.] // *Allergy*. – 2008. – Vol. 63, № 5. – P. 570–574.
124. Airway smooth muscle proliferation and mechanics: effects of AMP kinase agonists / A. Ratnovsky [et al.] // *Mol. Cell. Biomech.* – 2007. – Vol. 4, № 3. – P. 143–157.
125. Alduraywish SA, Standl M, Lodge CJ, Abramson MJ, Allen KJ, Erbas B, von Berg A, Heinrich J, Lowe AJ, Dharmage SC.(27) Is there a march from early food sensitization to later childhood allergic airway disease? Results from two prospective birth cohort studies. *Pediatr Allergy Immunol*, vol.28, pp.30–37.
126. Amar N. J., Shekar T., Varnel T. A. Mometasone furoate improves lung function in pediatric asthma: a double blind, randomized controlled dose-ranging trial of mometasone furoate metered-dose inhaler. *Pediatric Pulmonology* 2017; 52: 310–318.
127. Amat F., Tallon P., Foray A. P. et al. Control of asthma by omalizumab: the role of CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells. *Clinical & Experimental Allergy* 2016; 46: 1614–1616.
128. Ambient particulate air pollution and microRNAs in elderly men/S. Fossati [et al.]// *Epidemiology*. – 2014. – 25. –P. 68–78.
129. Amin, M. Magnesium concentration in acute asthmatic children / M. Amin, M. Abdel-Fattah, S. S. Zaghoul // *Iran. J. Pediatr.* – 2012. –Vol. 22, № 4. – P. 463–467.
130. Ansley L, Kippelen P, Dickinson J, Hull JHK. Misdiagnosis of exercise-induced bronchoconstriction in professional soccer players. *Allergy* 2012;67:390–395.
131. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr: a dose-dependent relationship /

- L. Hoskin-Parr [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2013.–Vol. 24, № 8. – P. 762–771.
132. Anticholinergic therapy for acute asthma in children / L. Teoh [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – № 4. – Mode of access: <http://summaries.cochrane.org/CD003797/anticholinergic-therapy-for-acute-asthma-in-children>. – Date of access: 13.03.2013.
133. Association between obesity and asthma in a twin cohort / S. F. Thomsen [et al.] // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62, № 10. – P.1199–1204.
134. Association between obesity and asthma in Japanese preschool children / Y. Okabe [et al.] // *Pediatr. Allergy and Immunol.* – 2012. – Vol. 23, № 6. – P. 550–555.
135. Association of obesity and insulin resistance with asthma and aeroallergen sensitization / L. N. Husemoen [et al.] // *Allergy.* – 2008. – Vol. 63, № 3. – P. 575–582.
136. Associations of body fat percent and body mass index with childhood asthma by age and gender / P. K. Yiallourous [et al.] // *Obesity.* – Vol. 21, № 9. – P. 474–482.
137. Asthma phenotypes: Consistency of classification using induced sputum / R. J. Hancox [et al.] // *Respirology.* – 2012. – Vol. 17, № 3. – P. 461–466.
138. Asthma symptoms in rural living Tanzanian children; prevalence and the relation to aerobic fitness and body fat / S. Berntsen [et al.] // *Allergy.* – 2009. – Vol. 64, № 8. – P. 1166–1177.
139. Asthma, body mass, gender, and Hispanic national origin among 517 preschool children in New York City / S. Jacobson [et al.] // *Allergy.* – 2008. – Vol. 63, № 1. – P. 87–94.
140. Atopic dermatitis and the atopic march revisited / S. C. Dharmage [et al.] // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69, № 1. – P. 17–27.
141. Bar-Yoseph R., Kugelman N., Livnat G. Halotherapy as asthma treatment in children: a randomized, controlled, prospective pilot study. *Pediatric Pulmonology* 2017; 52: 580–587.

142. Beggs S, Foong YC, Le HCT, Noor D, Wood-Baker R, Walters JAE. Swimming training for asthma in children and adolescents aged 18 years and under. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD009607. DOI: 10.1002/14651858.CD009607.pub2
143. Belhassen M, Demoly P, Bloch-Morot E, de Pouvourville G, Ginoux M, Chartier A, Laforest L, Serup-Hansen N, Toussi M, Van Ganse E.(2017) Costs of perennial allergic rhinitis and allergic asthma increase with severity and poor disease control. *Allergy*, vol.72, pp.948–958.
144. Bertelsen, R. J. Rhinitis in children: Co-morbidities and phenotypes / R. J. Bertelsen, K. C. Carlsen, K. H. Carlsen // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2010. – Vol. 21, № 4, pt. 1. – P. 612–622.
145. Bhakta, N. R. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again / N. R. Bhakta, P. G. Woodruff // *Immunol Rev.* – 2011. – Vol. 242, № 1. – P. 220–232.
146. Bjerregaard A., Laing I. A., Backer V. et al. Clinical characteristics of eosinophilic asthma exacerbations. *Respirology* 2017; 22: 295–300.
147. Body mass index and acute asthma severity among children presenting to the emergency department / A. A. Ginde [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 480–488.
148. Body mass index and asthma severity in a population of Nigerian asthmatics [Electronic resource]. / O. O. Adeyeye [et al.] // *Afr. J. Med. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 42, № 1. – P. 33–38.
149. Bonini M, Di Mambro C, Calderon MA, Compalati E, Schünemann H, Durham S, Canonica GW. Beta 2-agonists for exercise-induced asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD003564. DOI: 10.1002/14651858.CD003564.pub3
150. Bostanci I., Ozmen S., Sen H.S., Dibek E.M. Importance of high sensitivity C-reactive protein in the evaluation of wheezing in children. *Pediatrics International* J.2016; 58: 1101–1104.

151. Boulet, L. - P. Asthma and obesity / L.-P. Boulet // Clin. and Exp. Allergy. – 2013. – Vol. 43, № 1. – P. 8–21.
152. Bourdin A., Humbert M., Chanez P. Immunologic therapeutic interventions in asthma: impact on natural history. Clin Chest Med 2012; 33:585–97.
153. Bronchopulmonary Dysplasia: New High Resolution Computed Tomography Scoring System and Correlation between the High Resolution Computed Tomography Score and Clinical Severity / Su-Mi Shin [et al.] // Korean J. Radiol. –2013. – Vol. 14, № 2. – P. 350–360.
154. Brooks C. R. Sputum basophils are increased in eosinophilic asthma compared with non-eosinophilic asthma phenotypes. doi: 10.1111/all.13185.
155. Burks AW, Calderon MA, Casale T. (2013) Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol, 131, pp. 1288–1296.
156. Cabon Y., Molinari N., Marin G. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo controlled trials. Clinical & Experimental Allergy, 2017 (47) 129–138.
157. Calder_on MA, Vidal C, Rodriguez del R10 P R., Just J, Pfaar O, Tabar AI, Sanchez-Mach_in I, Bubel P, Borja J, Eberle P, Reiber R, Bouvier M, Lepelliez A, Klimek L, Demoly P. (2017) European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. Allergy, vol.72, pp. 462–472.
158. Calderon M.A., Vidal C., Rodriguezdel R. P. et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. Allergy 2017; 72: 462–472.
159. Calderón MA, Bousquet J, Canonica GW, Cardell L-O, Fernandez de Rojas DH, Kleine-Tebbe J, Demoly P. (2017) Guideline recommendations on the use of allergen immunotherapy in house dust mite allergy: time for a change?, Journal of Allergy and Clinical Immunology (2017), doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.049.

160. Camargo, J Continuous versus intermittent beta-agonists for acute asthma [Electronic resource] / J. Camargo, C. H. Spooner, B. H. Rowe // Cochrane Database of Syst. Rev. – 2003. – № 4. – Mode of access: cochrinedatabase.org. – Date of access: 16.02. 2013.
161. Caminati M, Duri_c-Filipovi_c I, Arasi S, Peroni DG, _Zivkovi_c Z, Senna G. (2015) Respiratory allergies in childhood: Recent advances and future challenges. *Pediatr Allergy Immunol*, vol.26, pp. 702–710.
162. Canonica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R., Schmid-Grendelmeier P., Hage M., Baena-Cagnani C.E., Melioli G., Nunes C., Passalacqua G., Rosenwasser L., Sampson H., Sastre J., Bousquet J., Zuberbier T., Allen K., Asero R., Bohle B., Cox L., de Blay F., Ebisawa M., Maximiliano-Gomez R., Gonzalez-Diaz S., Haahtela T., Holgate S., Jakob Th., Larche M., Matricardi P.M., Oppenheimer J., Poulsen L.K., E Renz H., Rosario N., Rothenberg M., Sanchez-Borges M., Scala E., Valenta R. (2013) A WAO - ARIA – GA 2 LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics *World Allergy Organization Journal*, vol.6, p.6-17.
163. Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 9. Art. No.: CD001116. DOI: 10.1002/14651858.CD001116.pub4.
164. Castro-Rodriguez J. A., Beckhaus A. A., Forno E. Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: Systematic review with meta-analysis. *Pediatric Pulmonology* 2016; 51: 868–876.
165. Cates, C. J. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events / [Electronic resource] // C. J. Cates, J. M. Cates // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – № 4. – Mode of access: [http:// onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006923.pub3/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006923.pub3/abstract). – Date of access: 17.08.2012.
166. Cazzola, M. b2-adrenoceptor agonists: current and future direction / M. Cazzola, L. Cazzetta, M. G. Matera // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 163, № 1. – P. 4–17.

167. Chachi L., Abbasian M., Gavrila A. et al. Protein phosphatase 5 mediates corticosteroid insensitivity in airway smooth muscle in patients with severe asthma. *Allergy* 2017; 72: 126–136.
168. Colchicine as an oral corticosteroid sparing agent for asthma [Electronic resource] / A. Dewey [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – № 4. – Mode of access: <http://summaries.cochrane.org/CD003273/colchicine-as-an-oral-corticosteroid-sparing-agent-for-asthma>. – Date of access: 03.04.2013.
169. Combination therapy with relaxin and methylprednisolone augments the effects of either treatment alone in inhibiting subepithelial fibrosis in an experimental model of allergic airways disease / S. Royce [et al.] // *Clin. Sci.* – 2013. – Vol. 124, № 1. – P. 41–51.
170. Computed Tomography Scans in Severe Asthma: utility and clinical implications / C. Walker [et al.] – *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 42–47.
171. D. Caillaud, K. Horo, N. Baiz, S. Banerjee, D. Charpin, F. Lavaud, F. de Blay, C. Raheison and I. Annesi-Maesano, *Clinical & Experimental Allergy*, 2014 (44) 858-866.
172. D. G. Chapman and C. G. Irvin, *Clinical & Experimental Allergy*, 2015 (45) 706–719.
173. da Silva J., Hilzendeger C., Moermans C. et al. Raised interferon- β , type 3 interferon and interferon-stimulated genes – evidence of innate immune activation in neutrophilic asthma *Clinical & Experimental Allergy* 2017; 47: 313–323.
174. de Benedict, F. M. Problematic severe asthma in children – the Pandora’s box / F. M. de Benedict, A. Bush // *Eur. Respir. Dis.* – 2011. – Vol. 7, № 2. – P. 91–96.
175. de Benedictis, D. Asthma in adolescence: Is there any news? / D. de Benedictis, A. Bush // *Pediatric Pulmonology*, DOI: 10.1002/ppul.23498
176. Dean, T. Azathioprine as an oral corticosteroid sparing agent for asthma [Electronic resource] / T. Dean [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004. –

- № 1. – Mode of access: <http://summaries.cochrane.org/CD003270/azathioprine-as-an-oral-corticosteroid-sparing-agent-for-asthma>. – Date of access: 03.04.2013.
177. Development of Atopic Dermatitis in the DARC birth cohort / E. Eller [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2010. – Vol. 21, № 2, pt. 1. – P. 307–314.
178. Dexamethasone and salbutamol stimulate human lung fibroblast proliferation / E. Pickholtz [et al.] // *World Allergy Organ. J.* – 2011. – Vol. 4, № 12. – P. 249–256.
179. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F. (2017) Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*, <https://doi.org/10.1111/all.13208>STE
180. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism/ EW Tobi [et al.] // *Nat Commun.* – 2014. – № 5. – P. 275–289.
181. Do mast cells link obesity and asthma? / N. Sismanopoulos [et al.] // *Allergy*. – 2013. – 68. – P. 8–15.
182. Does a reverse atopic march exist? / G. Barberio [et al.] // *Allergy*. – 2008. – Vol. 63, № 12. – P. 1630–1632.
183. Does airway hyperresponsiveness monitoring lead to improved asthma control? *Clinical & Experimental Allergy* Volume 45, Issue 9, September 2015, P.1396–1405, R. Galera, R. Casitas, E. Martínez-Cerón, D. Romero.
184. Does allergy begin in utero? / GA Lockett [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2015. – №26. – P. 394–402.
185. Donovan, C. PPAR γ ligands regulate noncontractile and contractile functions of airway smooth muscle: implications for asthma therapy [Electronic resource] / C. Donovan, X. Tan, J. E. Bourke // *PPAR Res.* – 2012. – Vol. 2012. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22966222>. – Date of access: 07.05.2013.
186. Ducharme, F. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma [Electronic resource] /

F. Ducharme, T. J. Lasserson, C. J. Cates // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – № 5.–Mode of access: cochrainedatabase.org. – Date of access: 20.02.2013.

187. Early protective and risk factors for allergic rhinitis at age 4 ½ years / B. Alm [et al.]– *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 22, № 8. – P. 398–404.

188. Effect of an intranasal corticosteroid on exercise induced bronchoconstriction in asthmatic children *Pediatric Pulmonology* , 2012,Volume 47, Issue 1, P. 27–35, Elin T.G. Kersten, Janneke C. van Leeuwen, Paul L.P. Brand, Eric J. Duiverman, Frans H.C. de Jongh, Bernard J. Thio and Jean M.M. Driessen, DOI: 10.1002/ppul.2151

189. Effect of competitive swimming on airway inflammation: A 3-yr longitudinal study M. Couto, P. Andrade, M. Pereira, J.Araujo, P. Moreira, L. Delgado, A. Moreira// *Pediatric Allergy and Immunology*25(2014) 193–195.

190. Effect of oral administration with pravastatin and atorvastatin on airway hyperresponsiveness and allergic reactions in asthmatic mice / C. Huang [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2013. – Vol. 110, № 1. – P. 11–17.

191. Effect of tiotropium bromide on airway remodeling in a chronic asthma model / J. Kang [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2012. –Vol. 109, № 1. – P. 29–35.

192. Effects of arsenic trioxide (As (2) O (3)) on airway remodeling in a murine model of bronchial asthma / Z. Xu [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 90, № 12. – P. 1576–1584.

193. Effects of phthalate exposure on asthma may be mediated through alterations in DNA methylation./ I-J.Wang [et al.] // *Clin Epigenetics.* – 2015. – № 7. –P. 27

194. Eisner, M. D. Severity of asthma score predict clinical outcomes in patients with moderate to severe persistent asthma/ M. D. Eisner, A. Yegin, B. Trzaskoma // *Chest.* – 2012. – Vol. 141, № 1. – P. 58–65.

195. Elenius V, Jartti T. (2016) Vaccines: could asthma in young children be a preventable disease? *Pediatr Allergy Immunol.*, vol. 27, pp. 682–686.

196. Epp A., Hobusch J., Bartsch Y.C., Petry J., Lilienthal G-M, Koeleman CAM, Eschweiler S, Möbs C, Hall A, Morris SC, Braumann D, Engellenner C, Bitterling J, Rahmöller J, Leliavski A, Thurmann R, Collin M, Moremen KW, Strait RT, Blanchard V, Petersen A, Gemoll T, Habermann JK, Petersen F, Nandy A, Kahlert H, Hertl M, Wuhrer M, Pfützner W, Jappe U, Finkelman FD, Ehlers M. (2017) Sialylation of IgG antibodies inhibits IgG-mediated allergic reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.021.
197. Estrogen effects on human airway smooth muscle involve cAMP and protein kinase A / E. A. Townsend [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2012. – Vol. 303, № 10. – P. L923–L928.
198. Exercise-induced bronchospasm diagnosis in children. Utility of combined lung function tests *PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY* Volume 26, Issue 1, February 2015, Pages: 73–79, Silvia Sánchez-García, Pablo Rodríguez del Río, Carmelo Escudero, Cristina García-Fernández and Maria Dolores Ibáñez, DOI: 10.1111/pai.12319
199. Exercise-induced bronchospasm: A case study in a nonasthmatic patient// M. L. Hayden, S.W.Stoloff, G. L. Colice, N.K. Ostrom, N.S.Eid, J. P. Parsons// *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*24(2012) 19–23.
200. Exercise-induced inspiratory symptoms in school children *PEDIATRIC PULMONOLOGY* Volume 51, Issue 11, November 2016, Pages: 1200–1205, Frederik Buchvald, Lue Drasbæk Phillipsen, Thomas Hjuler and Kim G. Nielsen, DOI: 10.1002/ppul.23530
201. Exercise-induced respiratory symptoms and allergy in elite athletes: Allergy and Asthma in Polish Olympic Athletes (A²POLO) project within GA²LEN initiative *THE CLINICAL RESPIRATORY JOURNAL* Volume 10, Issue 2, 2016, P.: 231–238, Marcin Kurowski, Janusz Jurczyk, Hubert Krysztofiak and Marek L. Kowalski DOI: 10.1111/crj.12210
202. Farah, C. S Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism / C. S. Farah, C. M. Salome // *Respirology.* – 2012. – Vol. 17, № 3. – P. 412–421.

203. Farzan N., Vijverberg S. J. H., Arets H. G. et al. Pharmacogenomics of inhaled corticosteroids and leukotriene modifiers: a systematic review. *Clinical & Experimental Allergy* 2017; 47: 271–293.
204. Filbrun, A. G. Longitudinal measures of lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia / A. G. Filbrun // *Pediatr. Pulmonol.* – 2011. – Vol. 46, № 4. – P.369–375.
205. Fitzpatrick, S. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults / S. Fitzpatrick, R. Joks, J. I. Silverberg // *Clin. Exp. Allergy.* – 2012. – Vol. 42, № 5. – P. 747–759.
206. Flohr C, Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Williams HC, A -Khaled N, Strachan DP (2012) Tuberculosis, bacillus Calmette–Guerin vaccination, and allergic disease: Findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *Pediatr Allergy Immunol*, vol.23, pp.324–331.
207. Flohr, C. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis / C. Flohr, J. Mann // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69, № 1. – P. 3–16.
208. Frankland AW, Augustin R.(1954) Prophylaxis of summer hay fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass pollen extracts with the isolated main protein component. *Lancet*, 266, p.1055–1057.
209. Fricker M., Liam G., Heaney J. et al. Can biomarkers help us hit targets in difficult-to-treat asthma? *Respirology* (2017) 22, 430–442.
210. Fritzsching B., Hagner M., Lu Dai, Christochowitz S., Agrawal R., van Bodegom Ch., Schmidt S., Schatterny J., Hirtz S., Brown R., Goritzka M., Duerr J., Zhe Zhou-Suckow, Mall M. A. (2017) Impaired mucus clearance exacerbates allergen-induced type 2 airway inflammation in juvenile mice. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 140, Issue 1, pp.190–203.
211. Ganaie M.B., Munavvar M., Gordon M. et al. Patient- and parent-initiated oral steroids for asthma exacerbations. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 12. Art. No.: CD012195.DOI: 10.1002/14651858.CD012195.pub2.

212. Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez JA, Weinmayr G, Panagiotakos DB, Priftis KN, Nagel G. (2013) Influence of Mediterranean diet on asthma in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* , vol.24, pp.330–338.
213. Garn H., Renz H. GATA-3-specific DNzyme — a novel approach for stratified asthma therapy. *Eur. J. Immunol.* 2017; 47: 22–30.
214. Gauvreau G.M., Boulet L.-P., FitzGerald J.M. et al. A dual CysLT1/2 antagonist attenuates allergen-induced airway responses in subjects with mild allergic asthma. *Allergy* 2016; 71: 1721–1727.
215. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis / Chen Y. C. [et al.] // *Obes. Rev.* – Vol. 14, № 3. – P. 222–231.
216. Gene–environment interaction in atopic diseases: a population-based twin study of early-life exposures/ N. Kahr// *Clin Respir J.* – 2015. – № 9. –P. 79–86.
217. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma/ M. E. March [et al.] // *Int. J Gen Med.* – 2013. –№ 6. –P.253–265.
218. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association/ M. A Portelli [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy.* – 2015. – № 45. – P. 21–31.
219. Genetic variants of 17q21 are associated with childhoodonset asthma and related phenotypes in a northeastern Han Chinese population: a case–control study/ X. Yu [et al.] // *Tissue Antigens.* –2014. – № 83. – P. 330–336.
220. Genome-wide association study to identify genetic determinants of severe asthma/ YI Wan [et al.] // *Thorax.* –2012. – № 67. –P.762–768.
221. Genomics and the respiratory effects of air pollution exposure /J.W. Holloway// *Respirology.* – 2012. – № 17. –P. 590–600.
222. Gerthoffer, W. Emerging targets for novel therapy of asthma / W. Gerthoffer, J. Solway, B. Camoretti-Mercado // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 324–330.

223. Gibson P. G., Reddel H., McDonald V. M. et al. Effectiveness and response predictors of omalizumab in a severe allergic asthma population with a high prevalence of comorbidities: the Australian Xolair Registry. *Internal Medicine J.* 2016; 46: 1054–1062.
224. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, pocket guide for asthma management and prevention (for adult and children older ten 5 years) [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.ginasthma.org>. – Date of access: 11.11.2011.
225. Global Atlas of Asthma / European Academy of Allergy and Clinical Immunology; C. A. Akdis [et al.]. – Zurich, 2013. – 179 p.
226. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2012 [Electronic resource] // Global Initiative for Asthma. – Mode of access: <http://www.ginasthma.org/documents/4>. – Date of access: 12.12.2013.
227. Glynnis De Greve, Peter W. Hellings, Wytske J.Fokkens, Benoit Pugin, Brecht Steelant and Sven F.Seys (2017) Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases *Clinical and Translational Allergy* 7:22 <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0157-8>
228. Guideline for the management of acute asthma in children: 2013 update / S. Kling [et al.] // *S. Afr. Med. J.* – 2013. – Vol. 103, № 3, pt. 3. – P. 199–207.
229. Hashimoto, S. Current treatment of severe asthma / S. Hashimoto, E. H. Bel // *Clin. and Exp. Allergy.* – 2012. – Vol. 42, № 5. – P. 693–705.
230. Hatzler L, Hofmaier S, Papadopoulos NG (2012) Allergic airway diseases in childhood – marching from epidemiology to novel concepts of prevention. *Pediatr Allergy Immunol*, vol.23, pp. 616–622.
231. Hedlin, G. Management of severe asthma in childhood – State of the art and novel prospectives / G. Hedlin // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2014. – Vol. 25, № 2. – P. 111–121.
232. High-fat diet promotes lung fibrosis and attenuates airway eosinophilia after exposure to cockroach allergen in mice / X. N. Ge [et al.] // *Exp. Lung Res.* – 2013. – Vol. 39, № 9. – P. 365–378.

233. Hilvering B., Vijverberg S.J.H., Jansen J. et al. Diagnosing eosinophilic asthma using a multivariate prediction model based on blood granulocyte responsiveness. *Allergy* 2017; DOI: 10.1111/all.13117.
234. Huang, Y. J. The microbiome in asthma/ Y.J. Huang, H.A. Boushey// *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 135. – P. 25- 30.
235. Identification of subtypes of refractory asthma in Korean patients by cluster analysis / Jang A.S. [et al.] // *Lung.* – 2013. – Vol. 191, № 1. – P.87–93.
236. Increased intake of oily fish in pregnancy: effects on neonatal immune responses and on clinical outcomes in infants at 6 months/ PS Noakes [et al.]. – *Am J Clin Nutr.* – 2012. – № 95. – P. 395–404.
237. Indacaterol provides sustained 24 h bronchodilation on once-daily dosing in asthma: a 7-day dose-ranging study / C. LaForce [et al.] // *Allergy.* – 2008. – Vol. 63, № 1. – P. 103–111.
238. Inflammatory phenotypes underlying uncontrolled childhood asthma despite inhaled corticosteroid treatment: rationale and design of the PACMAN2 study // S.J.H. Vijverberg [et al.]. – *BMC Pediatr.* –2013.–Vol. 13. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3691827/> – Date of access: 14.07.2013.
239. Ingram, J. IL-13 in asthma and allergic disease: asthma phenotypes and targeted therapies / J. Ingam, M. Kraft // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 130, № 4. – P. 829–842.
240. Inoue H., Niimi A., Matsumoto H. A 12-week, randomized, parallel-group, proof-of-concept study of tulobuterol patch and salmeterol inhaler as add-on therapy in adult-onset mild-to-moderate asthma. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2017; 44: 21–29.
241. Integrating mitochondriomics in children’s environmental health / J. K. Brunst [et al.] // *J. Appl. Toxicol.* –2015. –35. – P. 976–991.
242. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N. G. Papadopoulos [et al.] // *Allergy.* –2012. – Vol. 67, № 8. –P. 976–997.

243. Japanese pediatric guideline for the treatment and management of bronchial asthma 2012 // Y. Hamasaki, Y. Kohno, M. Ebisawa, N. Kondo, S. Nishima, T. Nishimuta, A. Morikawa, Y. Aihara, A. Akasawa, Y. Adachi, H. Arakawa, T. Ikebe, K. Ichikawa, T. Inoue, T. Iwata, A. Urisu, Y. Ohya, K. Okada, H. Odajima, T. Katsunuma, M. Kameda, K. Kurihara, T. Sakamoto, N. Shimojo, Yutaka Suehiro, K. Tokuyama, M. Nambu, T. Fujisawa, T. Matsui, T. Matsubara, M. Mayumi, H. Mochizuki, K. Yamaguchi, Sh. Yoshihara // *Pediatrics International*(2014)56, 441–450.
244. Jutel M., Agache I., Bonini S., Burks A.W., Calderon M., Canonica W., Cox L., Demoly P., Frew A.J., O’Hehir R., Kleine-Tebbe J., Muraro A., Gideon Lack, Desir_ee Larenas, Levin M., Martin B.L., Nelson H., Pawankar R., Pfaar O., van Ree R., Hugh Sampson James L. Sublett, Sugita K., Toit G., Werfel Th., Roy Gerth van Wijk, Luo Zhang, Akdis M., Akdis C.A. (2016) International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics *Allergy Clin Immunol*,137, pp.358-368.
245. Kennedy, J. L. The role of allergy in severe asthma / J. L. Kennedy, P. W. Heymann, T. A. E. Platts-Mills. – *Clin. Exp. Allergy*. – 2012. – Vol. 42, № 5. – P. 659–669.
246. Keskin O., Uluca U., Birben E. et al. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in children during an asthma exacerbation. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 507–513.
247. Kim J.-K., Jung J.-Y., Kim H. et al. Combined use of fractional exhaled nitric oxide and bronchodilator response in predicting future loss of asthma control among children with atopic asthma. *Respirology* 2017; 22: 466–472.
248. Klonoff-Cohen H., Polavarapu M. Eosinophil protein X and childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Immunity, Inflammation and Disease* 2016; 4(2): 114–134.
249. Konefał, H. School-age spirometry in survivors of chronic lung disease of prematurity in the surfactant era / H. Konefał, M. B. Czeszyńska, T. A. Merrit // *Ginekol. Pol.* – 2013. – Vol. 84, № 4. – P. 286–292.

250. Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, Larenas-Linnemann D, Calderon MA, Penagos M, Du Toit G, Ansotegui IJ, Kleine-Tebbe J, Lau S, Matricardi PM, Pajno G, Papadopoulos NG, Pfaar O, Ryan D, Santos AF, Timmermans F, Wahn U, Sheikh A. (2017) Allergen immunotherapy or the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*, vol.28, pp. 18–29.
251. Kupczyk, M. US and European severe asthma cohorts: what can they teach us about severe asthma / M. Kupczyk, S. Wenzel. // *J. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 272, № 2. – P.121–132.
252. Larson, K. Monitoring airway remodeling in asthma / K. Larson // *The Clin. Respir. J.* – 2010. – Vol. 4, suppl. 1. – P. 35–40.
253. Leatherman, B, Skoner DP, Hadley JA (2014) The Allergies, Immunotherapy, and rhinoconjunctivitis (AIRS) survey: provider practices and beliefs about allergen immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol.*, vol.4, pp.779–788.
254. Lee H.W., Kim H.-J., Lee C.-H. The impact of olodaterol on the risk of mortality and serious adverse events: a systematic review and meta-analysis. *British J. of Clinical Pharmacology* 2017; DOI: 10.1111/bcp.13210.
255. Liu X., Yu T., Rower J.E. Optimizing the use of intravenous magnesium sulfate for acute asthma treatment in children. *Pediatric Pulmonology* 2016; 51: 1414–1421.
256. Lung damage and airway remodelling in severe asthma / C. E. Brightling [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2011. – Vol. 42, № 5. –P. 638–649.
257. Ma, J. Obesity, insulin resistance and the prevalence of atopy and asthma in USA adults / J. Ma, L. Xiao, S. B. Knowles // *Allergy.* – 2010. – Vol. 65, № 11. – P. 1455–1463.
258. Magnan A, Bourdin A, Prazma C. M. et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy* 2016; 71: 1335–1344.
259. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department [Electronic resource] / B. Rowe [et al.] // *Cochrane Database*

- Syst. Rev. – 2000. – № 2. – Mode of access: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001490/abstract>. – Date of access: 13.03.2013.
260. Maternal and cord blood miR-223 expression associates with prenatal tobacco smoke exposure and low regulatory T-cell numbers /G. Herberth[et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. – 133. – P. 543–550.
261. Maternal fish consumption during pregnancy and risks of wheezing and eczema in childhood: the Generation Study / ETM Leermakers [et al.]//*Eur J Clin Nutr.* – 2013. – № 67. – P. 353–359.
262. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy/. I. Romieu [et al.] //*Clin Exp Allergy.* –2007. –№ 37. – P. 518–525.
263. Maternal folate exposure in pregnancy and childhood asthma and allergy: a systematic review /S.B. Brown [et al.] // *Nutrition Reviews.* – 2014. – № 1. – P.55–64.
264. Maternal stress during pregnancy increases neonatal allergy susceptibility: role of glucocorticoids/ R Lim [et al.] //*Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2014. – 307. –P.141–148.
265. McDonald, N. J. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age [Electronic resource] / N. J. McDonald, A. I. Bara // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – № 3. – Mode of access: cochrainedatabase.org. – Date of access: 20.02.2013.
266. McDonald, V. M. Exacerbation of severe asthma / V. M. McDonald, P. G. Gibson // *Clin. Exp. Allergy.* – 2012. – Vol. 42, № 5. – P. 670–677.
267. McDonald, V. M. How to set up a severe asthma service / V. M. McDonald, A. E. Vertigan, A. G. Gibson *Respirology.* – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 900–911.
268. Mechanisms of allergic disease—environmental and genetic determinants for the development of allergy/ D. E. Campbell [et al.]// *Clinical & Experimental Allergy.* – 2015. – № 45. – P. 844–858.

269. Mechanisms of remodeling in asthmatic airways / A. Shifren [et al.] // *M. J. Allergy*. – Cairo, 2012. – Vol. 2012. –316049.
270. Metformin reduces airway inflammation and remodeling via activation of AMP-activated protein kinase / C. Park [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 84, № 12. – P. 1660–1670.
271. Muchão F.P., Miguita e Souza J., Torres H.C.C. et al. Albuterol via metered-dose inhaler in children: Lower doses are effective, and higher doses are safe. *Pediatric Pulmonology* 2016; 51: 1122–1130.
272. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target / H. Meurs [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 145–155.
273. Nakamura Y., Suzuki R., Mizuno T. et al. Therapeutic implication of genetic variants of IL13 and STAT4 in airway remodelling with bronchial asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 2016 (46) 1152– 1161.
274. Nebulized lidocaine prevents airway inflammation, peribronchial fibrosis, and mucus production in a murine model of asthma / M. Serra [et al.] // *Anesthesiology*. – 2012. – Vol. 117, № 3. – P. 580–591.
275. Nieto A, Wahn U, Bufe A, Eigenmann P, Halken S, Hedlin G, Høst A, Hourihane J, Just J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, Muraro A, Papadopoulos N, Roberts G, Simpson A, Valovirta E, Weidinger S, Wickman M, Mazon A.(2014) Allergy and asthma prevention, 2014. *Pediatr Allergy Immunol* vol. 25, pp. 516–533.
276. Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. (2015) Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No.: CD011293. DOI: 10.1002/14651858.CD011293.pub2
277. Ntontsi P., Loukides S., Bakakos P. et al. Clinical, functional and inflammatory characteristics in patients with pauci-granulocytic stable asthma: comparison with different sputum phenotypes. *Allergy* 2017, DOI: 10.1111/all.13184
278. O’Byrne, P. M. Severe asthma: future treatments / P. M. O’Byrne, N. Naji, G. M. Gauvreau // *Clin. Exp. Allergy*. – 2012. – Vol. 42, № 5. – P. 706–711.

279. Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women / Y. Fukutomi [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2012. – Vol. 42, № 5. – P. 738–746.
280. Obesity and asthma in the Portuguese National Health Survey / P. Moreira [et al.] // Allergy. – 2006. – Vol. 61, № 12. – P.1487–1488.
281. Obesity duration is associated to pulmonary function impairment in obese subjects / F. Santamaria [et al.] // Obesity. – 2011. – Vol. 19, № 8. – P. 1623–1628.
282. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response / E. D. Telenga [et al.] //Allergy. – 2012. – Vol. 67, № 8. – P. 1060–1068.
283. Obesity in children with poorly controlled asthma: sex differences / J. E. Lang [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2013. – Vol. 48, № 9. – P. 847–856.
284. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH (2016) International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol., vol 6, S22-S209.
285. Overton N. L., Simpson A., Bowyer P., Denning D. W. Genetic susceptibility to severe asthma with fungal sensitization. International Journal of Immunogenetics; 2017: DOI: 10.1111/iji.12312.
286. Palikhe N. S., Laratta C., Nahirney D. et al. Elevated levels of circulating CD4+CRTh2+ T cells characterize severe asthma. Clinical & Experimental Allergy 2016; 46: 825–836.
287. Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS, et al. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life:randomised controlled trial 2012 2012-01-31 02:58:36.
288. Pathogenesis of severe asthma / A. H. Poon [et al.] // Clin. and Exp. Allergy. – 2012. – Vol. 42, № 5. – P. 625–637.
289. Peden, D. B. Does air pollution really cause allergy? / D.B. Peden// Clinical & Experimental Allergy. – 2015. – № 45. –P. 3–5.

290. Pelaia, G. The potential of biologics for the treatment of asthma / G. Pelaia, A. Vatrella, R. Maselli // Nat. Rev. Drug. Discov. – 2012. – Vol. 11, № 12. – P. 958–972.
291. Perceived exercise limitation in asthma: The role of disease severity, overweight, and physical activity in children PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY Thomas Westergren, Sveinung Berntsen, Karin C. Lødrup Carlsen, Petter Mowinckel, Geir Håland, Liv Fegran and Kai-Håkon Carlsen 2016, DOI: 10.1111/pai.12670
292. Persistent bronchiolar remodeling following brief ventilation of the very immature ovine lung / M. O'Reilly [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2009. – Vol. 297, № 5. – P.992–1001.
293. Pfaar O, Sager A, Robinson DS.(2015) Safety and effect on reported symptoms of depigmented polymerized allergen immunotherapy: a retrospective study of 2927 paediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol* , vol.26, pp. 280–286.
294. Physical Activity and Exercise-Induced Bronchoconstriction in Greek Schoolchildren M. B. Anthracopoulos, S. Fouzas, M. Papadopoulos, G. Antonogeorgos, A. Papadimitriou, D. B. Panagiotakos, P. Nicolaidou, K. N. Priftis// *Pediatric Pulmonology* Volume 47, Issue 11, 2012, P. 1080–1087 DOI 10.1002/ppul.22620.
295. Physical fitness and amount of asthma and asthma-like symptoms from childhood to adulthood THE CLINICAL RESPIRATORY JOURNAL Volume 9, Issue 3, July 2015, Pages: 314–321, Jørgen Guldberg–Møller, Bob Hancox, Dennis Mikkelsen, Henrik Steen Hansen and Finn Rasmussen Version of Record online : 15 MAY 2014, DOI: 10.1111/crj.12145
296. Pieper, M. The non-neuronal cholinergic system as novel drug target in the airways / M. Pieper // *Life Sci.* – 2012. – Vol. 91, № 21/22. – P. 1113–1118.
297. Pitsios C, Demoly P, Bil_o MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, Rodriguez del Rio P, Tsoumani M, Gawlik R, Paraskevopoulos G, Ruëff F, Valovirta E, Papadopoulos NG, Calder_on MA(2015) Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* , vol. 70, pp. 897–909.

298. Plotnick, L. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children [Electronic resource] / L. Plotnic, F. M. Ducharme // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000. – № 4. – Mode of access: cochrainedatabase.org. – Date of access: 20.02.2013.
299. Portelli, M. Genome-Wide Association Studies in Asthma /M. Portelli, I.Sayers// [Electronic resource]. – Mode of access: <http://libgen.io/book/index.php?md5=A8D3BFC704DF23BA68DD8E57BB898FEA>. – Date of access: 9.11.2016.
300. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis – PRACTAL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and American Academy of Allergy, Asthma and Immunology// *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137, N5. – P. 1347- 1358.
301. Prickett S. R., Rolland J.M., O’Hehir R.E.(2015) Immunoregulatory T cell epitope peptides: the new frontier in allergy therapy. *Clinical & Experimental Allergy*, 45,pp. 1015–1026.
302. Prohibited List. – World Anti-Doping Code. International Standart. – 2016. – 16 s.
303. Prolonged Mechanical Ventilation Induces Cell Cycle Arrest in Newborn Rat Lung / A. A. Kroon [et al.] // *PLoS One.* – 2011. –Vol. 6, № 2. – e 16910.
304. Protective effect of a low single dose inhaled steroid against exercise induced bronchoconstriction *PEDIATRIC PULMONOLOGY* Volume 50, Issue 12, 2015, Pages: 1178–1183, R. Visser, M. Wind, B. de Graaf, F. H. C. de Jongh, J. van der Palen and B. J. Thio, DOI: 10.1002/ppul.23144
305. Protective effects of valproic acid against airway hyperresponsiveness and airway remodeling in a mouse model of allergic airways disease / S. Royce [et al.] // *Epigenetics.* – 2011. – Vol. 124, № 1. – P. 41–51.
306. Puderbach, M. Can lung MR replace lung CT? / M. Puderbach, H.-U. Kauczor // *Pediatr. Radiol.* – 2008. – Vol. 38, suppl. 3. – 38. – P. 439–451.

307. Quality Evaluation of Allergen Immunotherapy Guidelines Worldwide Using AGREE-II Desiree E.S. Larenas Linnemann, Dario Antolin-Amerigo, Alla Nakonechna, Ignacio Davila-Gonzalez, Maximiliano Gomez, Michael Levin, Claudio Parisi, Jose Antonio Ortega Martell, and others *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, (2017)Vol. 139, Issue 2, AB153
308. Quantative analysis of high-resolution computed tomography scans in severe asthma subphenotypes / S. Gupta [et al.] // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65, № 9. – P. 775–781.
309. Ramakrishna, L. Cross-roads in the lung: immune cells and tissue interactions as determinants of allergic asthma // L. Ramakrishna, V. C. de Vries, M. A. Curotto de Lafaille // *Immunol. Res.* – 2012. – Vol. 53, № 1/3. – P. 213–228.
310. Riccioni, G. Parmacological treatment of airway remodeling: Inhaled corticosteroids or antileucotrienes? / G. Riccioni, C. Di Ilio, N. D’Orazio // *Ann. Clin.Lab.Sci.* – 2004. – Vol. 34, № 2. – P. 138–142.
311. Riedler, J. Pediatric Asthma – do we need more innovation for treatment? / J. Riedler // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 19–20.
312. Risk of asthma in adult twins with type 2 diabetes and increased body mass index / S. F. Thomsen [et al.] // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66, № 4. – P. 562–568.
313. Rodrigo, G. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting β - agonists for stable COPD: a systematic review / G. Rodrigo, H. Neffen // *Chest*. – 2012. – Vol. 142, № 5. – P. 1104–1110.
314. Rose K, Kopp MV.(2015) Pediatric investigation plans for specific immunotherapy: Questionable contributions to childhood health. *Pediatr Allergy Immunol*, vol. 26, pp.695–701.
315. Rosewich M., Arendt S., El Moussaoui S., Schulze J., Schubert R, Zielen S. (2013) Bronchial allergen provocation: A useful method to assess the efficacy of specific immunotherapy in children. *Pediatr Allergy Immunol*, vol.24, pp. 434–440.
316. Rosuvastatin attenuates mucus secretion in a murine model of chronic asthma by inhibiting the gamma-aminobutyric acid type A receptor // T. Zhu [et al.] // *Clin. Med. J.* – 2012. – Vol. 125, № 8. – P. 1457–1464.

317. Saccharin test for the study of mucociliary clearance: reference values for a Spanish population / V. Plaza Valia [et al.] // Arch. Bronchoneumol. –2008. – Vol. 44, № 10. – P.540–545.
318. Salpeter, S. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease / S. Salpeter, T. Ormiston, E. Salpeter // Cochrane Database Syst. Rev. – 2002. – № 4. – Mode of access: <http://summaries.cochrane.org/CD002992/cardioselective-beta-blockers-for-reversible-airway-disease>. – Date of access: 15.03.2013.
319. Sastre J., Landivar M.E., Ruiz-Garsia M.,Andregnette-Rosigno M.V., Mahillo I.(2012) How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. Allergy, vol.67,p.709-711.
320. Secondhand smoke in combination with ambient air pollution exposure is associated with increased CpG methylation and decreased expression of IFN-gamma in T effector cells and Foxp3 in T regulatory cells in children / A. Kohli [et al.] // Clin Epigenetics. – 2012. –№ 4.- P. 177-189.
321. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica / J.M. Brehm [et al.] // Am. J. of Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 179, № 9. – P. 765–771.
322. Sevelsted, I. Neonatal size in term children is associated with asthma at age 7, but not with atopic dermatitis or allergic sensitization / I. Sevelsted, H. Bisgaard // Allergy. – 2012. – Vol. 67, № 5. – P. 670–675.
323. Sex differences in the relationship between asthma and overweight in dutch children: a survey study / Willebrode M. [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 10. – e 77574.
324. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J, Bohle B, Chaker AM, Till SJ, Valenta R, Poulsen LK, Calderon MA, Demoly P, Pfaar O, Jacobsen L, Durham SR, Schmidt-Weber CB.(2017) Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI position paper. Allergy, vol.72, pp.1156–1173.

325. Simvastatin inhibits goblet cell hyperplasia and lung arginase in a mouse model of allergic asthma: a novel treatment for airway remodeling? / A. Zeki [et al.] // *Transl. Res.* – 2010. – Vol. 156, № 6. – P. 335–349.
326. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction / T. Perez [et al.] // *Respir. Med.* – 2013. – Vol. 107, № 11. – P. 1667–1674.
327. Structural changes in the bronchial mucosa of young children at risk of developing asthma / K. Berankova [et al.] – *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2014. – Vol. 25, № 2. – P. 136–142.
328. Substance P antagonist improves both obesity and asthma in a mouse model / R. Ramalho [et al.] // *Allergy.* – 2013. – Vol. 68, № 1. – P. 48–54.
329. Sugimoto M., Kamemura N., Nagao M., Irahara M., Kagami S., Fujisawa T., Kido H. (2016) Differential response in allergen-specific IgE, IgGs, and IgA levels for predicting outcome of oral immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol*, vol. 27, pp. 276–282.
330. Sunadome H., Matsumoto H., Petrova G. et al. *IL4R α* and *ADAM33* as genetic markers in asthma exacerbations and type-2 inflammatory endotype. *Clinical & Experimental Allergy*; 2017, DOI: 10.1111/cea.12927
331. Suppressive effects of a pyrazole derivative of curcumin on airway inflammation and remodeling / O. Narumoto [et al.] // *Exp. Mol. Pathol.* – 2012. – Vol. 93, № 1. – P. 18–25.
332. Tachimoto H., Mezawa H., Segawa T. et al. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2016; 71: 1001–1009.
333. The activin A antagonist follistatin inhibits asthmatic airway remodeling / C. Hardy [et al.] // *Thorax* – 2013. – Vol. 68, № 1. – P. 9–18.
334. The effect of inhaled budesonide and formoterol on bronchial remodeling and MRCT features in young asthmatics / F. Capraz [et al.] // *Lung.* – 2007. – Vol. 185, № 2. – P. 89–96.

335. The metabolomics of asthma control: a promising link between genetics and disease/ M. J. McGeachie [et al.]// *Immunity, Inflammation and Disease*. – 2015. – 3(3). – P. 224–238.
336. The role of the bronchial microvasculature in the airway remodeling in asthma and COPD [Electronic resource] / A. Zanini [et al.] // *Respir. Res.* – 2010. – Vol. 11. – P. 111–132.
337. The Use of endobronchial ultrasonography in assessment of bronchial wall remodeling in patients with asthma / J Soja [et al.] // *Chest*. – 2009. – Vol. 136, № 3. – P.797–804.
338. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy / H. A. Kerstjens [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, № 13. – P. 1198–1207.
339. Travers, A. Addition of intravenous beta2-agonists to inhaled beta2-agonists for acute asthma [Electronic resource] / A. Travers [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 12. – CD010179 – Mode of access: <http://www.Biomedcentral.com/1471-2341/13/94>. – Date of access: 13.03. 2013.
340. Tripodi S., Comberiat P., Di Rienzo Businco A.(2014) A web-based tool for improving adherence to sublingual immunotherapy *Pediatric Allergy and Immunology*, vol. 25, pp. 600–619.
341. Tsai Y.L., Ko W.-S., Hsiao J.-L. Zinc sulfate improved the unbalanced T cell profiles in Der p-allergic asthma: an ex vivo study. *The Clinical Respiratory J.*; 2016, DOI: 10.1111/crj.12563.
342. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach / J. Just [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 40, № 1. – P. 55–60.
343. Untangling asthma phenotypes and endotypes / I. Agache [et al.] // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67, № 7. – P. 835–846.
344. Update on current therapy of asthma / M. Sadigh [et al.] // *Вестн. соврем. клин. медицины*. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 48–53.

345. Usefulness of Colored 3D Imaging of Respiratory Impedance in Asthma / T. Shirai [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2013. – Vol. 5, № 5. – P. 322–328.
346. Van Bever HP, Nagarajan S, Shek LP, Lee B-W.(2016). OPINION: Primary prevention of allergy – Will it soon become a reality? *Pediatr Allergy Immunol.*, vol.27, pp. 6–12.
347. Variants of DENND1B associated with asthma in children/P. Sleiman [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2010. — v.362. – P. 36 —44.
348. Vortmann, M. BMI and health status among adults with asthma / M. Vortmann, M. D. Eisner // *Obesity.* – Vol. 16, № 1. – P. 146–152.
349. Wahn U, Valovirta E.(2017) Real-life safety of allergen immunotherapy in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 71. DOI:10.1111/pai.12683
350. Walters, E. Regular treatment with long acting beta agonists versus daily regular treatment with short acting beta agonists in adults and children with stable asthma [Electronic resource] / E. Walters, J. A. Walters, P. W. Gibson // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2002. – № 4. –Mode of access: cochrinedatabase.org. – Date of access: 16.02.2013.
351. Wang B., Yan L., Yao , Roskos L.K. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of benralizumab in healthy volunteers and patients with asthma. *Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* (2017) 6, 249–257.
352. Wang L., Yin J., Fadel R., Montagut A., de Beaumont O., Devillier P.(2014) House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma. *Allergy*, vol.69, pp.1181–1188.
353. Washko, G. Quantitative pulmonary imaging using computed tomography and magnetic resonance imaging / G. Washko, G. Parraga, H. Coxson // *Respirology.* – 2012. – Vol. 17, № 3. – P. 432–444.
354. Weight loss interventions in asthma: EAACI evidence-based clinical practice guideline (Part I) / Moreira A. [et al.] // *Allergy.* – 2013. – Vol. 68, № 4. – P. 425–439.

355. Welsh, E. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma [Electronic resource] / E. Welsh, C. J. Cates // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – № 9. – Mode of access: cochrinedatabase.org. – Date of access: 16.02.2013.
356. Wert A.F., Posa D., Tsilochristou O., Schwerk N. (2016) Treatment of allergic children – where is the progress? (for the practicing allergist). *Pediatr Allergy Immunol*, vol. 27, pp.671–681.
357. Wong, P. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia / P. M. Wong [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32, № 2. – P.321–328.
358. World Health Organization: Global Database on Body Mass Index [Electronic resource]. – Mode of access: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>. – Date of access: 23.09.2012.
359. Yancey S.W., Ortega H.G., Keene O. N. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139: 1167-1175.
360. Yoga for asthma Intervention Review THE COCHRANE LIBRARY
Zu-Yao Yang, Hui-Bin Zhong, Chen Mao, Jin-Qiu Yuan, Ya-Fang Huang, Xin-Yin Wu, Yuan-Mei Gao and Jin-Ling Tang, DOI: 10.1002/14651858.CD010346.pub2
361. Zhang Q., Fu X. L., Qian F. H. Polymorphisms in *Toll-like receptor 3* are associated with asthma-related phenotypes in the Chinese Han patients. *International J. of Immunogenetics* 2016; 43: 383–390.
362. Zielen S., Devillier P., Heinrich J., Richter H., Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis doi: 10.1111/all.13213
363. Budesonide/ formoterol decreases expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor 1 within airway remodeling in asthma / K. Wang [et al.] // *Adv. Ther.* – 2008. – Vol. 25, № 4. – P. 342–354.

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

(Приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 08.08. 2014 г. № 829)

Наименование нозологической формы заболевания (шифр по МКБ-10):
Астма (J 45): астма аллергическая (с преобладанием аллергического компонента) (J45.0); неаллергическая астма (J45.1); смешанная астма (J45.8); астма неуточненная (J45.9). Астматический статус (J46).

Клинический протокол построен с учетом последних международных рекомендаций по классификации, диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей (INCOPIA, 2012). Стратегия длительной базисной терапии базируется на выделении полностью контролируемой, контролируемой, частично-контролируемой и неконтролируемой бронхиальной астмы и соответствующих ступеней терапии. Оказание неотложной помощи базируется на выделении легкого, среднетяжелого, тяжелого приступа и угрозы остановки дыхания. Классификация бронхиальной астмы, дозирование основных лекарственных средств, включенных в протокол, представлено в таблицах 1, 2, 3, 4, 5.

Клиническая классификация бронхиальной астмы.

Форма: IgE-опосредованная, не-IgE-опосредованная.

Фенотип: вирус-индуцированная, аллерген-индуцированная, индуцированная физической нагрузкой, мультитриггерная (смешанная) и неуточненная.

Степень тяжести (по клиническим признакам до начала лечения): интермиттирующая, легкая персистирующая, средней тяжести персистирующая, тяжелая персистирующая (таблица 1).

Степени контроля: полностью контролируемая, контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая (таблица 2). Классификация степени тяжести приступов (таблица 3).

Таблица 1 – Степени тяжести БА по клиническим признакам до начала лечения

Степень тяжести болезни	Критерии диагностики
Интермиттирующая астма	Симптомы реже 1 раза в неделю Короткие обострения Ночные симптомы не чаще 2-х раз в месяц Объем форсированного выдоха в первую секунду (далее-ОФВ ₁) или пиковая объемная скорость выдоха (далее-ПОС) > или равны 80% от должных значений Суточная вариабельность показателей ПОС или ОФВ ₁ < 20%
Легкая персистирующая астма	Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день Обострения могут влиять на физическую активность и сон Ночные симптомы чаще 2-х раз в месяц ОФВ ₁ или ПОС > или равны 80% от должных значений Суточная вариабельность показателей ПОС или ОФВ ₁ 20–30%
Среднетяжелая персистирующая астма	Ежедневные симптомы Обострения могут влиять на физическую активность и сон Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю Ежедневный прием β_2 -агонистов короткого действия ОФВ ₁ или ПОС от 60 до 80% от должных показателей Суточная вариабельность показателей ПОС или ОФВ ₁ > 30%
Тяжелая персистирующая астма	Ежедневные симптомы Частые обострения Частые ночные симптомы Ограничение физической активности ОФВ ₁ или ПОС < или равны 60% от должных значений Суточная вариабельность показателей ПОС или ОФВ ₁ > 30%

Таблица 2 – Степени контроля БА

Параметр	Уровень контроля БА			
	Полностью контролируемая	Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы	Нет	≤ 2 в неделю	>2 в неделю	Постоянные
Ночные симптомы/ пробуждения от БА	Нет	≤1 раза в месяц	>1 раза в месяц	Еженедельные
Потребность в средствах неотложной помощи	Нет	≤ 2 в неделю	>2 в неделю	Ежедневно
Ограничение активности	Нет	Нет	Незначительное	Выраженное
Функция легких – ОФВ ₁ , ПОС (по отношению к должным или персональным лучшим)	>80%	≥80%	60-80%	<60%
Число обострений за год	0	1	2	>2

Таблица 3 – Градации степени тяжести приступов БА

Параметры	Тяжесть приступа			
	Легкий	Средней тяжести	Тяжелый	Угроза остановки дыхания
Одышка	При ходьбе	При разговоре, плаче (он становится тише и короче), возникает затруднение при приеме пищи	«В покое», пациент прекращает принимать пищу	«В покое»
Положение	Может лежать	Предпочитает сидеть	Сидит, наклонясь вперед	
Разговор	Предложениями	Фразами	Словами	Речевой контакт отсутствует
Уровень бодрствования	Может быть возбужден	Обычно возбужден	Обычно возбужден	Заторможенность, спутанность сознания
Частота дыхания*	Увеличена	Увеличена	Частота > 30 в 1 мин	Выраженное тахипное или уменьшена
Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, западение надключичных ямок	Обычно отсутствует	Как правило, имеется	Имеется	Парадоксальное дыхание
Свистящие хрипы	Умеренные, часто только при выдохе	Громкие, дистанционные	Обычно громкие, дистанционные	Отсутствуют - «немое легкое»
Частота сердечных сокращений в 1 мин**	Незначительно увеличена	Увеличена	Выраженная тахикардия	Брадикардия
Парадоксальный пульс	Отсутствует	Возможен	Часто имеется	Отсутствует при утомлении дыхательной мускулатуры
ПОС после первого введения бронхолитика, (в % от должного или наилучшего индивидуального показателя)	> 80%	60–80%	< 60%	< 33%
P_aO_2 (при дыхании воздухом) (мм рт. ст.)	По показаниям	> 60	< 60, возможен цианоз	< 60, цианоз
P_aCO_2 , (мм рт. ст.)	< 45	< 45	> 45	> 45
Sat O_2 , % (при дыхании воздухом)	> 95%	95–91%	< 90%	< 90%

* частота дыхания у детей в состоянии бодрствования в норме:

Возраст:	до 2 мес	< 60 в мин
	2–12 мес	< 50 в мин
	1–5 лет	< 40 в мин
	6–8 лет	< 30 в мин

** частота сердечных сокращений в норме:

Возраст:	2–12 мес	< 160 в мин
	1–2 лет	< 120 в мин
	2–8 лет	< 110 в мин

Таблица 4 – Эквивалентность доз, кратность назначения, ограничение применения по возрасту ИКС

Международное непатентованное название	Низкая суточная доза* (мкг)	Ограничение применения по возрасту	Кратность ингаляций, раз/сутки
Беклометазона дипропионат	100	С 6 лет	2
Будесонид	100	С 2 лет	2
Будесонид (раствор для небулизация)	250	С 6 месяцев	2
Циклесонид	80	С 6 лет	1-2
Флутиказона пропионат	100	С 1 года	2

*Средняя доза = низкая доза, мкг × 2, высокая доза = низкая доза, мкг × 2.

Таблица 5 – Дозирование бронхолитиков для небулайзерной терапии

Международное непатентованное название	Форма выпуска	Ограничение применения по возрасту	Разовая доза
Фенотерол	Раствор для ингаляций 0,1% во флаконах, 20 мл (20 капель = 1мл, 1 капля = 50 мкг)	С первого года жизни	Дети до 6 лет (< 22 кг) – 1 капля/год жизни, дети 6-14 лет – 5-30 капель в зависимости от тяжести приступа, дети старше 14 лет – 10-40 капель в зависимости от тяжести приступа БА.
Комбинация фенотерола/ипратропия бромида	Раствор для ингаляций (0,5мг+0,25мг)/1мл во флаконах, 20мл (20 капель =1 мл)	С 6 лет жизни	Дети 6-12 лет – 10-40 капель в зависимости от тяжести приступа, дети старше 12 лет – 10-50 капель в зависимости от тяжести приступа.

Объем обязательных исследований при первичной диагностике БА: общий анализ крови, спирография (по показаниям бронхопровокационные или бронходилатационные тесты), обзорная рентгенограмма грудной клетки, консультация аллерголога для уточнения фенотипа БА с аллергологическим

обследованием в условиях аллергологического кабинета методом кожных аллергологических проб, определение аллергенспецифических IgE-антител при отрицательных кожных пробах*.

Объем дополнительных исследований по показаниям при первичной диагностике БА: консультация ЛОР-врача, исследование пота на уровни натрия и хлоридов, рентгеноскопия верхних отделов пищеварительного тракта с водно-сифонной пробой, ЭКГ, УЗИ сердца, КТ органов грудной клетки, иммунограмма при вирус-индуцированной и мультитриггерной БА (уровень Ig, комплемента, фагоцитарная активность нейтрофилов, общее количество и субпопуляции Т- и В-лимфоцитов)*, реакция аллергенспецифического повреждения лейкоцитов*, реакция дегрануляции тучных клеток с лекарственными аллергенами*, реакция выброса миелопероксидазы с аллергенами* (* Назначается по показаниям в специализированных отделениях и на специализированных приемах).

Ступенчатая терапия БА:

Ступень терапии**	Объем терапии
Ступень 0 (полностью контролируемая БА, контролируемая БА)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Создание гипоаллергенного быта. 2. Диетотерапия при причинно-значимой сенсибилизации к пищевым и пыльцевым аллергенам. 3. Базисная терапия не показана. 4. При БА физического усилия – перед физической нагрузкой однократный прием монтелукаста (2-4 года – 4 мг, 5-15 лет – 5 мг, старше 16 лет – 10 мг) или ингаляция 1-2 доз из ДАИ салбутамола (100 мкг/доза) или фенотерола (100 мкг/доза). 5. При атопической аллерген-индуцированной БА – АСИТ в соответствии с действующими инструкциями амбулаторно под наблюдением аллерголога. 6. Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями. 7. Обучение в астма-школе.
Ступень 1 (начальная терапия большинства случаев частично-контролируемой и	<ol style="list-style-type: none"> 1. Создание гипоаллергенного быта. 2. Диетотерапия при причинно-значимой сенсибилизации к пищевым и пыльцевым аллергенам. 3. Стартовая базисная терапия (один из вариантов): <ol style="list-style-type: none"> 3.1. Один из ИКС в низкой дозе с учетом возраста пациента и переносимости: ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида. 3.2. Монтелукаст (2-4 года 4 мг, 5-15 лет 5 мг, старше 16 лет 10 мг 1

неконтролируемой БА)	<p>раз в сутки).</p> <p>4. Ситуационно при бронхоспазме: 1-2 дозы ингаляционного бронхолитика из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), фенотерол (100 мкг/доза), фенотерол/ипратропия бромид (50/25 мкг/доза) до 4 раз в сутки.</p> <p>5. При atopической аллерген-индуцированной БА – АСИТ в соответствии с действующими инструкциями амбулаторно под наблюдением аллерголога.</p> <p>6. Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями.</p> <p>7. Обучение в астма-школе.</p>
Ступень 2 (при неэффективности и в течение 1 месяца терапии 1 степени или как начальная терапия в случаях длительного неконтролируемого течения без базисной терапии)	<p>1. Создание гипоаллергенного быта.</p> <p>2. Диетотерапия при причинно-значимой сенсibilизации к пищевым и пылевым аллергенам.</p> <p>3. Стартовая базисная терапия (один из вариантов):</p> <p>3.1. Один из ИКС в средних дозах с учетом возраста пациента и переносимости: ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида.</p> <p>3.2. Комбинированная терапия (на выбор с учетом возраста и переносимости):</p> <ul style="list-style-type: none"> - фиксированная комбинация одного из ИКС в низких дозах по ИКС с β_2-агонистами длительного действия: флутиказона пропионат/сальметерол с 4 лет или будесонид/формотерол с 6 лет, - комбинация одного из ИКС в низких дозах (ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида) с монтелукастом (2-4 года 4 мг, 5-15 лет 5 мг, старше 16 лет 10 мг 1 раз в сутки). <p>4. Ситуационно при бронхоспазме: 1-2 дозы ингаляционного бронхолитика из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), фенотерол (100 мкг/доза), фенотерол/ипратропия бромид (50/25 мкг/доза) до 4 раз в сутки.</p> <p>5. При atopической аллерген-индуцированной БА – АСИТ в соответствии с действующими инструкциями амбулаторно под наблюдением аллерголога.</p> <p>6. Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями.</p> <p>7. Обучение в астма-школе.</p>
Ступень 3-4 (при неэффективности и в течение 1 месяца терапии 2 степени)	<p>1. Создание гипоаллергенного быта.</p> <p>2. Диетотерапия при причинно-значимой сенсibilизации к пищевым и пылевым аллергенам.</p> <p>3. Стартовая базисная терапия (один из вариантов):</p> <p>3.1. Один из ИКС в высоких дозах с учетом возраста пациента и переносимости: ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида.</p> <p>3.2. Комбинированная терапия (на выбор с учетом возраста и переносимости):</p> <ul style="list-style-type: none"> - фиксированная комбинация ИКС в средних или высоких дозах по ИКС с β_2-агонистами длительного действия: флутиказона пропионат/сальметерол с 4 лет или будесонид/формотерол с 6 лет,

	<p>- комбинация ИКС в средних (третья ступень) или высоких дозах (четвертая ступень) (ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида) с монтелукастом (2-4 года 4 мг, 5-15 лет 5 мг, старше 16 лет 10 мг 1 раз в сутки),</p> <p>- при доказанной IgE-опосредованной БА, которая не контролируется медикаментами, у детей старше 6 лет моноклональное гуманизированное антитело к IgE по схеме*.</p> <p>4. Ситуационно при бронхоспазме: 1-2 дозы ингаляционного бронхолитика из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), фенотерол (100 мкг/доза), фенотерол/ипратропия бромид (50/25 мкг/доза) до 4 раз в сутки.</p> <p>5. При атопической аллерген-индуцированной БА – АСИТ в соответствии с действующими инструкциями амбулаторно под наблюдением аллерголога.</p> <p>6. Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями.</p> <p>6. Обучение в астма-школе</p>
<p>Ступень 5 (при неэффективности и в течение 1 месяца терапии 3-4 ступени)</p>	<p>1. Создание гипоаллергенного быта.</p> <p>2. Диетотерапия при причинно-значимой сенсибилизации к пищевым и пылевым аллергенам.</p> <p>3. При отсутствии контроля болезни максимальными дозами ИКС в сочетании с дополнительными ЛС– системные ГКС per os (преднизолон 0,5 мг/кг, как правило, не > 15-20 мг/сутки) коротким курсом.</p> <p>4. При доказанной IgE-опосредованной БА, которая не контролируется медикаментами, у детей старше 6 лет моноклональное гуманизированное антитело к IgE по схеме*.</p> <p>5. Ситуационно: 1-2 дозы ингаляционного бронхолитика из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), фенотерол (100 мкг/доза), фенотерол/ипратропия бромид (50/25 мкг/доза) до 4 раз в сутки.</p> <p>6. Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями.</p> <p>7. Обучение в астма-школе</p>
<p>* Назначается по показаниям в специализированных отделениях (койках)</p>	
<p>** Оценка эффективности терапии на каждой из ступеней терапии проводится в течение 1 месяца. При частично контролируемой и неконтролируемой БА пациенту назначается лечение > высокой ступени, при полном и хорошем контроле лечение проводится 3 месяца. При контроле болезни в течение 3 месяцев объем лечения постепенно снижается 1 раз в три месяца: при лечении ИКС разово доза уменьшается не > 50%, при комбинированной терапии ИКС с дополнительными медикаментами вначале 1 раз в 3 месяца не > чем на 50% за шаг уменьшается доза ГКС, при достижении низких доз комбинированное лечение отменяется. Низкие дозы ИКС считаются поддерживающими. При достижении низких доз ИКС назначается поддерживающая терапия в режиме ингаляции 1 раз в сутки в течение 1 года. Можно подбирать индивидуальную поддерживающую дозу. При утере контроля болезни пациента возвращают на предшествующий объем терапии с повторной попыткой снижения интенсивности лечения через 3 месяца. При лечении антилейкотриеновыми препаратами лечебная и поддерживающая дозы не отличаются.</p>	

Оказание помощи при приступе БА:

Тяжесть приступа	Объем помощи
Легкий приступ	<p>1. Доступ свежего воздуха.</p> <p>2. Ингаляция 1-2 доз β_2-агониста короткого действия изДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза) или фенотерол (100 мкг/доза) или комбинации фенотерола/ипратропия бромид (50/20мкг/доза). При сохранении бронхоспазма повторить ингаляцию до трех раз в течение первого часа каждые 20 мин. Альтернатива – ингаляция раствора β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромид (500мкг+200мкг/мл) через небулайзер.</p> <p>При достижении ПОСВ 80% и > от должных величин и при сохранении ответа на терапию в течение 3-4 часов необходимости в назначении дополнительных препаратов нет. Можно продолжить применение β_2-агониста каждые 4-6 часов в течение 24-48 часов.</p>
Средне-тяжелый приступ	<p>1. Аэрация помещения/ кислородотерапия любым доступным методом.</p> <p>2. Ингаляция от 2 до 6 доз β_2-агониста короткого действия из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), или фенотерол (100 мкг/доза), или комбинации фенотерола/ипратропия бромид (50/20мкг/доза) до трех раз каждые 20 мин в течение первого часа. Альтернатива – ингаляция раствора β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромид (500мкг+200мкг/мл) через небулайзер до трех раз каждые 20 мин в течение первого часа.</p> <p>3. При достижении ПОС 80% и > от должных величин и при сохранении ответа на терапию в течение 3-4 часов необходимости в назначении дополнительных препаратов нет. Можно продолжить применение β_2-агониста каждые 4-6 часа в течение 24-48 часов.</p> <p>4. Если при терапии бронхолитиками в течение часа ПОС не достигает 80% должных величин назначить ГКС. Например, небулизация через компрессорный небулайзер через мундштук (маску) суспензии пульмикорта 250-500 мкг на ингаляцию, затем 2 раза в день 3-5 дней, или преднизолон внутрь или парентерально 1–2 мг/кг/сутки не >20 мг в сутки у детей в возрасте до 2 лет и не > 60 мг в сутки у детей старше 2 лет на 2 введения в течение 3–5 дней до купирования симптомов.</p> <p>5. После введения системного ГКС повторить ингаляцию бронхолитика, при небулизации суспензией будесонида сочетать с небулизацией бронхолитика.</p> <p>6. При достижении ПОС 80% и > от должных величин и при сохранении ответа на терапию в течение 3-4 часов необходимости в назначении дополнительных препаратов нет. Можно продолжить применение β_2-агониста каждые 4-6 часа в течение 24-48 часов.</p> <p>7. При нарастании тяжести приступа в течение часа или неэффективности комбинированной терапии – госпитализация.</p>
Тяжелый приступ/	<p>1. Кислородотерапия любым доступным методом.</p> <p>2. Повторные каждые 20 минут в течение первого часа ингаляции от 2 до 10 доз β_2-агониста короткого действия из ДАИ (сальбутамол (100</p>

<p>угроза остановк и - дыхания</p>	<p>мкг/доза), или фенотерол (100 мкг/доза), или комбинации фенотерола/ипратропия бромид (50/20мкг/доза) через спейсер с лицевой маской или мундштуком. Альтернатива – ингаляция раствора β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромид (500мкг+200мкг/мл) через небулайзер до 3 раз каждые 20 мин в течение первого часа.</p> <p>3. Введение ГКС на выбор: - преднизолон внутривенно 2 мг/кг, а при угрозе остановки дыхания 6-8 мг/кг, после чего повторить ингаляцию 2 доз β_2-агониста короткого действия из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), или фенотерол (100 мкг/доза), или комбинации фенотерола/ипратропия бромид (50/20мкг/доза) через спейсер с лицевой маской или мундштуком (альтернатива – ингаляция раствора β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромид (500мкг+200мкг/мл) через небулайзер), - разовая небулизация вместе с бронхолитиком через компрессорный небулайзер суспензии будесонида в дозе 500 мкг.</p> <p>4. В отсутствие эффекта от глюкокортикоида и повторной ингаляции бронхолитика введение 2,4% раствора аминофиллина через внутривенный дозатор 5 мг/кг массы тела за 30 минут, затем со скоростью 0,6 - 1 мг/кг массы/ час.</p> <p>5. Параллельно внутривенному введению аминофиллина ингаляции 1-2 доз β_2-агониста короткого действия из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), или фенотерол (100 мкг/доза), или комбинации фенотерола/ипратропия бромид (50/20 мкг/доза) через спейсер с лицевой маской или мундштуком (альтернатива – ингаляция раствора β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромид (500мкг+ 200мкг/мл) через небулайзер) каждые 3-4 часа, введение преднизолона 1-2 мг/кг каждые 4-6 часов.</p> <p>6. Инфузионная терапия под контролем гематокрита в режиме гемодюляции (0,9% раствор хлорида натрия) (10-20 мл/кг массы/сут).</p> <p>7. При отсутствии эффекта перевод в отделение или палату интенсивной терапии для решения вопросы о целесообразности ИВЛ, поднаркозной санации бронхиального дерева, внутривенного титрования адреномиметика.</p> <p>После купирования симптомов продолжить терапию ингаляционными бронхолитиками каждые 4-6 часов, лечение ГКС: ИКС (небулизация пульмикорта по 500 мкг 2 раза в сутки) или системные (преднизолон внутрь или парентерально 1–2 мг/кг/сутки не > 20 мг в сутки у детей до 2 лет и не > 60 мг в сутки у детей старше 2лет на 2 введения в течение 3–5 дней).</p>
--	---

Приборы для доставки ингаляционных препаратов первого выбора: от 0 до 5 лет – дозирующий аэрозольный ингалятор со спейсером и маской, старше 5 лет – выбор из следующих приспособлений: ДАИ со спейсером и мундштуком, дозирующий порошковый ингалятор (полость рта промывается или полоскается после ингаляции ИКС), активируемый вдохом дозирующий аэрозольный ингалятор (в зависимости от способности пациента его применяться, предпочтений). Небулайзер – второй выбор в любом возрасте.

Показания для госпитализации: трудности дифференциальной диагностики на амбулаторном этапе; среднетяжелый приступ в отсутствии эффекта терапии в течение часа; тяжелый приступ или угроза остановки дыхания; некупирующееся обострение; подбор индивидуальной схемы АСИТ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц

2014 г.

Регистрационный № 024-0314



**МЕТОД ВЫБОРА БРОНХОЛИТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО
СРЕДСТВА У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

АВТОРЫ:

Ненартович И.А., д.м.н., профессор Жерносек В.Ф.

Минск, 2014

Настоящая инструкция по применению (далее – инструкция) содержит метод выбора бронхолитического лекарственного средства у детей школьного возраста с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями легких.

Настоящая инструкция по применению предназначена для врачей-педиатров, врачей-аллергологов, врачей общей практики, врачей функциональной диагностики.

Область применения: педиатрия, аллергология, пульмонология, функциональная диагностика.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Бронхиальная астма.
2. Выявленные структурные изменения легких у пациента с бронхиальной астмой.
3. Отсутствие клинического эффекта от используемого бронхолитического средства.
4. Отсутствие контроля бронхиальной астмы в течение более 3 месяцев при условии точного следования пациентом терапии, соответствующей степени тяжести заболевания.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА:

1. Возраст пациента менее 6 лет.
2. Отказ пациента/ его законных представителей от проведения настоящего метода.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Повышенная чувствительность к фенотеролу, сальбутамолу, ипратропия бромиду, атропину и его производным, формотеролу или любому другому компоненту используемых в методе бронхолитических лекарственных средств.

2. Противопоказания для применения фенотерола, сальбутамола, ипратропия бромида, фенотерола/ ипратропия бромида, формотерола (тахикардия, атриовентрикулярная блокада третьей степени, идиопатический подклапанный аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, синдром удлиненного QT, миокардит, первый триместр беременности, закрытоугольная глаукома, декомпенсированный сахарный диабет, тиреотоксикоз).

3. Прием лекарственных средств, в инструкциях по медицинскому применению которых указан риск возникновения нежелательных реакций или антагонистического взаимодействия при одновременном приеме с β_2 -агонистами (неселективные блокаторы β_2 -адренорецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты).

4. Астматический статус или иные состояния, требующие проведения интенсивной терапии.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, МАТЕРИАЛОВ И РЕАКТИВОВ

Оборудование

1. Спирометр
2. Зажим для носа
3. Сменные загубники

Лекарственные средства:

1. Сальбутамол
2. Фенотерол
3. Фенотерол/ ипратропия бромид
4. Ипратропия бромид
5. Формотерол

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛАГАЕМОГО МЕТОДА

1. Методика проведения исследования

Функцию внешнего дыхания пациентов оценивают посредством выполнения компьютерной спирометрии по общепринятой методике с оценкой жизненной емкости

легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), индекса Тиффно, пиковой объемной скорости выдоха (ПОС), максимальных объемных скоростей выдоха на уровне 25%, 50%, 75% ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅).

Обязательным условием для правильной оценки теста является отмена бронхолитических лекарственных средств до начала исследования, если пациент их получает:

1. β_2 -агонисты короткого действия за 6 часов.
2. β_2 -агонисты длительного действия за 12 часов.
3. Пролонгированные теофиллины – за 24 часа.

Исследование выполняется утром натощак. При исследовании дыхание осуществляется через сменяемую трубку-загубник, на нос накладывался зажим. Пациент садится прямо, с опорой на ноги, не сутулясь и не запрокидывая голову. Перед исследованием его обучают правильному выполнению маневра, который включает максимальный вдох и последующий максимальный форсированный выдох. Ребенку поясняют, что начало форсированного выдоха должно быть резким, а максимальное усилие должно сохраняться на протяжении всего выдоха. После обучения маневр повторяется трижды, при этом кривые поток-объем учитываются в том случае, если они имели схожий угол наклона, а форсированная жизненная емкость легких различалась не более чем на 5%. Не учитываются прерывистые кривые (из-за кашля, неплотного контакта с трубкой) и кривые при продолжительности выдоха менее 1 секунды.

6. При выявлении по данным компьютерной спирометрии у пациента нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному или смешанному типу для определения обратимости нарушения бронхиальной проходимости проводится серия бронходилатационных проб. Последовательно, по одной бронходилатационной пробе в день, каждому пациенту проводят тесты с фенотеролом, сальбутамолом, ипратропия бромидом, фенотеролом/ ипратропия бромидом, формотеролом. Повторное исследование после ингаляции лекарственного средства осуществляется через 15 минут в случае использования фенотерола и сальбутамола, через 30 минут – ипратропия бромида и фенотеролом/ ипратропия бромидом, через 15, 30 и 120 минут при использовании формотерола.

2. Интерпретация полученных результатов: диагностика обратимости бронхиальной обструкции

Пробу считают положительной, а обструкцию обратимой под действием использованного лекарственного средства в случае прироста ОФВ₁ на 12% и более и/ или по сумме изменения максимальных объемных скоростей в точках 25%, 50% и 75% ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). Превышение суммарной величины воспроизводимости параметров МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ (37% и более) оценивается как положительная проба при соблюдении двух условий. Во-первых, различия в величине ФЖЕЛ до и после ингаляции не должны превышать 5%. Во-вторых, вклад МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅ в суммарное значение должен превышать воспроизводимость каждого из них (10,0; 12,56; 13,64 соответственно). Тест, в котором исходные нарушения были минимальными, а после ингаляции бронхолитика все показатели достигли границ нормы, также оценивается как положительный при условии хорошей воспроизводимости кривой поток-объем при исходном исследовании.

В случае если у пациента бронходилатационные пробы со всеми используемыми в методе лекарственными средствами отрицательные, бронхиальная обструкция считается необратимой. Если хотя бы одна проба положительная, то обструкция считается обратимой под действием данного бронхолитического лекарственного средства.

3. Интерпретация полученных результатов: индивидуализированный подбор бронхолитической терапии

В том случае, если положительные бронходилатационные пробы получены при использовании нескольких (более 1) лекарственных средств, следует провести следующий

анализ данных. Выбор лекарственного средства для дальнейшего использования пациентом как средства купирования приступа бронхиальной астмы производится по максимальному приросту $ОФВ_1$ или суммарного показателя ($МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$). В случае если указанным критериям соответствуют несколько лекарственных средств (совпадают значения прироста по указанным параметрам), предпочтение следует отдать наиболее безопасному для данного пациента (учитывать профиль эффективности/ безопасность).

Например, у пациента с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями легких, и сопутствующей артериальной гипертензией были получены положительные пробы с фенотеролом и фенотеролом/ ипратропия бромидом. Предпочтение следует отдать фенотеролу/ ипратропия бромиду, так как у него ниже риск нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, чем у фенотерола.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

1. Пациент не владеет правильной техникой использования ингаляционного бронхолитического лекарственного средства. Результаты бронхолитических проб в данном случае не могут быть достоверными. Исследование следует проводить после обучения пациента правильной технике.

2. Несоблюдение условий хранения лекарственных средств, заявленных производителями, может привести к искажению бронхолитического эффекта. Следует строго соблюдать условия хранения и сроки годности используемых лекарственных средств.

3. Состояния, обусловленные нежелательным действием используемых в методе бронходилатационных лекарственных средств. Для минимизации риска развития таких состояний следует строго придерживаться инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, представленной в реестре лекарственных средств Республики Беларусь (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»).

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

ПРОТОКОЛЫ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Приложение 3 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 18.02.2011 № 172

Наименование нозологических форм болезней, шифр по МКБ 10, ФК нарушений	Реабилитационно-экспертная диагностика		Мероприятия медицинской реабилитации			Продолжительность курса медицинской реабилитации, кратность курсов в течение года	Критерии оценки эффективности медицинской реабилитации
	обязательная	дополнительная	Перечень мероприятий	Продолжительность	количество в течение курса		
1	2	3	4	5	6	7	8
Стационарное отделение							
Хронические болезни нижних дыхательных путей (бронхит, другая хроническая обструктивная легочная болезнь) J41, J42, J43.0, J44 Врожденные аномалии легких, трахеи и бронхов Q32-Q34 ФК II	1. Осмотр врача реабилитолога 2. Оценка степени выраженности функциональных нарушений по функциональным классам (далее - ФК) 3. Психодиагностика и психологическое тестирование 4. Оценка функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ОФВ1, индекс Тиффно) 5. Нагрузочное тестирование (пробы Штанге, Генче и др.) 6. Исследование функции речи	1. Консультация специалистов (по показаниям): - аллерголог - оториноларинголог - пульмонолог - иммунолог - стоматолог 2. Общелабораторное, иммунологическое, серологическое и биохимическое исследование 3. Электрокардиография (далее - ЭКГ) 4. Рентгенологическое исследование легких (по показаниям)	Мероприятия психотерапии (психолого-педагогической коррекции) 1. Выработка установки на активное участие в реабилитационном процессе 2. Обучение адекватному эмоциональному реагированию в различных жизненных ситуациях 3. Формирование навыков бесконфликтного поведения 4. Преодоление инертности	5 мин.	ежедневно	19-21 день 1-2 раза в год	1. Стабилизация показателей функции внешнего дыхания 2. Стабилизация клинико-лабораторных показателей 3. Достижение клинической ремиссии и снижение потребности в медикаментозной терапии (дозы и кратности) 4. Достижение частичной компенсации со стороны пораженных органов и систем 5. Снижение частоты обострений (1 - 2 раза в год) 6. Отсутствие одышки 7. Повышение толерантности к физическим нагрузкам 8. Выполнение повседневной двигательной активности в нарастающем объеме до уровня возрастной нормы 9. Частичное восстановление способности к выполнению ведущей возрастной деятельности 10. Уменьшение ограничения жизнедеятельности на 5-24% или на ФК и более 11. Овладение методами и мероприятиями восстановления нарушенных функций в «школе» пациента
			5.2. Групповая психотерапия: - музыкотерапия (звуки природы) - релаксационные методики - сказкотерапия	5-10 мин.	-/-		
			Мероприятия физической реабилитации 1. Активная кинезотерапия (физические нагрузки щадяще-тренирующего режима) 1.1. Утренняя гигиеническая гимнастика 1.2. Лечебная гимнастика (индивидуальная, малые группы 5-6 человек), включая: - общеразвивающие упражнения - дыхательная гимнастика - глубокое диафрагмальное дыхание - парадоксальное дыхание - координация дыхательных упражнений с общеразвивающими - упражнения со снарядами (палки, мячи и др.) - постизометрическая релаксация 1.3. Игротерапия	40-45 мин.			
			1.4. Упражнения для мелких мышечных групп 1.5. Элементы спортивных игр 1.6. Пешеходные прогулки	15-20 мин. 30-40 мин.			
			1.7. Ходьба по специально организованным маршрутам - терренкур 1.8. Эрготерапия: - забавная и развлекательная трудотерапия - графомоторика - обучение правильным стереотипам самообслуживания, передвижения адекватно возрасту 1.9. Плавание (в бассейне)		ежедневно		
			2. Пассивная кинезотерапия 2.1. Массаж: - сегментарный - точечный - дренажный - перкуссионный 3. Механотерапия: - ПЭП-маска - Флаттер-техника 4. Физиотерапия (по показаниям не более 3-х процедур) 4.1. Ингаляционная терапия 4.2. Теплолечение (сегментарно): - парафино- и озокеритолечение 4.3. Светолечение (сегментарно, местно): - ультрафиолетовое облучение - облучение поляризованным светом 4.4. Электролечение: - магнитотерапия - дарсонвализация - электросон 4.5. Гидротерапия: - хвойные ванны - душ (общий, местный, дождевой) 4.6. Бальнеотерапия: - йодобромные ванны - жемчужные ванны	20-25 мин. 10-15 мин. 10-15 мин. 20-25 мин. 1-1,5 часа 5-10 мин. 2р/день	ежедневно ежедневно -/- -/- -/- -/-		
				20-30 мин.	-/-		

1	2	3	4	5	6	7	8
			<ul style="list-style-type: none"> - кислородные 4.7. Аэроионотерапия 4.8. Оксигенотерапия 4.9. Спелеотерапия 4.9.1. в условиях подземного отделения спелеолечения (дети старше 10 лет) 4.9.2. наземная спелеотерапия (дети старше 3-х лет) 5. Рефлексотерапия: <ul style="list-style-type: none"> - корпоральная акупунктура - микроиглотерапия - аурилопунктура - магнитопунктура - лазеро- электропунктура Фитотерапия Диетотерапия Стол Б Медикаментозная терапия (при проведении учитывается тяжесть и выраженность основной патологии и сопутствующих нарушений) <ul style="list-style-type: none"> 1. Муколитические средства 2. Витаминные препараты 3. Адаптогены 4. Иммуномодулирующие препараты 5. Отхаркивающие, или секретомоторные, препараты <p>Школа пациента с хроническими болезнями органов дыхания</p>	<p>индивидуально</p> <p>индивидуально</p> <p>№ 8-10</p> <p>№ 7-10</p> <p>№ 7-10</p> <p>все процедуры по № 7-10</p> <p>5,5 – 11 часов</p> <p>60 мин</p> <p>по показаниям</p> <p>по показаниям в соответствии с режимом питания по показаниям</p> <p>15-20 мин.</p>	<p>№ 8-10</p> <p>№ 7-10</p> <p>№ 7-10</p> <p>все процедуры по № 7-10</p> <p>16-18 сеансов</p> <p>10-18 сеансов</p> <p>№10-12</p> <p>индивидуально</p> <p>постоянно индивидуально 2 раза в неделю</p>	<p>1 раз в год</p> <p>1 раз в год</p>	
<p>Хронические болезни нижних дыхательных путей (бронхит, другая хроническая обструктивная легочная болезнь) J41, J42, J43.0, J44</p> <p>Хронический ларингит и ларинготрахеит в период ремиссии J37</p> <p>Врожденные аномалии легких, трахеи и бронхов Q32-Q34</p> <p>ФК I</p>	<p>1. Осмотр врача реабилитолога</p> <p>2. Оценка степени выраженности функциональных нарушений по ФК</p> <p>3. Психодиагностика и психологическое тестирование</p> <p>4. Оценка функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ОФВ1, индекс Тиффно)</p> <p>5. Нагрузочное тестирование (пробы Штанге, Генче и др.)</p> <p>6. Исследование функции речи</p>	<p>1. Консультация специалистов (по показаниям):</p> <ul style="list-style-type: none"> - аллерголог - оториноларинголог - пульмонолог - иммунолог - стоматолог <p>2. Общелабораторное, иммунологическое, серологическое и биохимическое исследование</p> <p>3. ЭКГ</p> <p>4. Рентгенологическое исследование легких (по показаниям)</p>	<p>Мероприятия психотерапии (психолого-педагогической коррекции)</p> <p>1. Выработка установки на активное участие в реабилитационном процессе</p> <p>2. Обучение адекватному эмоциональному реагированию в различных жизненных ситуациях</p> <p>3. Формирование навыков бесконфликтного поведения</p> <p>4. Продоление инертности</p> <p>5. Голосо-речевая терапия</p> <p>6. Психотерапия</p> <p>6.1. Индивидуальная психотерапия: <ul style="list-style-type: none"> - психокоррекционная беседа - позитивная психотерапия - нейропсихологический тренинг - аутотренинг </p> <p>6.2. Групповая психотерапия: <ul style="list-style-type: none"> - музыкаотерапия (звуки природы) - релаксационные методики - сказкотерапия </p> <p>7. Формирование мотивации к познавательной образовательной деятельности</p> <p>Мероприятия физической реабилитации:</p> <p>1. Активная кинезотерапия (физическая нагрузка тренирующего режима) <ul style="list-style-type: none"> 1.1. Утренняя гигиеническая гимнастика 1.2. Лечебная гимнастика (групповая), включая: <ul style="list-style-type: none"> - общеразвивающие упражнения - дыхательная гимнастика - глубокое диафрагмальное дыхание - парадоксальное дыхание - координация дыхательных упражнений с общеразвивающими - упражнения со снарядами (палки, мячи и др.) 1.3. Подвижные игры 1.4. Упражнения для мелких мышечных групп: игры без элементов соревнования: теннис, бадминтон – при имевшихся ранее на лыжах, коньках, плавание 1.6. Пешеходные прогулки 1.7. Ходьба по специально организованным маршрутам - терренкур 1.8. Эрготерапия: <ul style="list-style-type: none"> - забавная и развлекательная трудотерапия - графомоторика 1.9. Плавание (в бассейне) <p>2. Пассивная кинезотерапия</p> <p>2.1. Массаж (после тепловых процедур и до начала физических упражнений): <ul style="list-style-type: none"> - классический - рефлекторный (сегментарный, точечный) - гидромассаж - вибромассаж </p> </p>	<p>5 мин.</p> <p>5-10 мин.</p> <p>5-10 мин.</p> <p>10-20 мин.</p> <p>10-15 мин.</p> <p>30-45 мин.</p> <p>15 мин.</p> <p>5-10 мин.</p> <p>15-20 мин.</p> <p>30-40 мин.</p> <p>20-25 мин.</p> <p>10-15 мин.</p> <p>25-30 мин.</p>	<p>ежедневно</p> <p>-/-</p> <p>-/-</p> <p>-/-</p> <p>-/-</p> <p>№ 6-8</p> <p>№ 6-8</p> <p>ежедневно</p> <p>ежедневно</p> <p>№ 10-12</p>	<p>19-21 день</p> <p>1-2 раз в год</p>	<p>1. Нормализация показателей функции внешнего дыхания</p> <p>2. Нормализация клинико-лабораторных показателей</p> <p>3. Достижение устойчивой компенсации</p> <p>4. Снижение частоты обострений (1 – 2 раза в год)</p> <p>5. Повышение толерантности к физическим нагрузкам</p> <p>6. Выполнение повседневной двигательной активности</p> <p>7. Восстановление способности к выполнению ведущей возрастной деятельности</p> <p>8. Уменьшение ограничения жизнедеятельности на 5-24% или на ФК</p> <p>9. Овладение методами и мероприятиями восстановления нарушенных функций в «школе» пациента</p>

1	2	3	4	5	6	7	8
			Школа пациента с бронхиальной астмой (астма-школа)	60 мин по показани- ям по показани- ям в соответствии с режимом питания по показаниям 15-20 мин.	16-18 сеансов 10-18 сеансов № 10-12 индивидуально постоянно индивидуально 2 раза в неделю	1 раз в год 1 раз в год	
Амбулаторно-поликлиническое отделение							
Хронические болезни нижних дыхательных путей (бронхит, другая хроническая обструктивная легочная болезнь) J41, J42, J43.0, J44 Хронический ларингит и ларинготрахеит в период ремиссии J37 Врожденные аномалии легких, трахеи и бронхов Q32-Q34 ФК I	1. Осмотр врача реабилитолога 2. Оценка степени выраженности функциональных нарушений по ФК 3. Психодиагностика и психологическое тестирование 4. Оценка функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ОФВ1, индекс Тиффно)	1. Консультация специалистов (по показаниям): - аллерголог - оториноларинголог - пульмонолог - иммунолог - стоматолог 2. Общелабораторное, иммунологическое, серологическое и биохимическое исследование 3. Рентгенологическое исследование легких (по показаниям)	Мероприятия психотерапии (психолого-педагогической коррекции) 1. Выработка установки на активное участие в реабилитационном процессе 2. Обучение адекватному эмоциональному реагированию в различных жизненных ситуациях 3. Формирование навыков бесконфликтного поведения 4. Психотерапия 4.1. Групповая психотерапия: - музыкотерапия (звуки природы) - релаксационные методики Мероприятия физической реабилитации 1. Активная кинезотерапия (физические нагрузки щадяще-тренирующего режима) 1.1. Лечебная гимнастика (групповая 5-6 человек), включая: - общеразвивающие упражнения - дыхательная гимнастика - глубокое диафрагмальное дыхание - парадоксальное дыхание - координация дыхательных упражнений с общеразвивающими - упражнения со снарядами (палки, мячи и др.) - постизометрическая релаксация 1.2. Игротерапия 1.3. Ходьба по специально организованным маршрутам - терренкур 1.4. Эрготерапия: - забавная и развлекательная трудотерапия - графомоторика - обучение правильным стереотипам самообслуживания, передвижения адекватно возрасту 1.5. Плавание (в бассейне) 2. Пассивная кинезотерапия 2.1. Массаж: - сегментарный - точечный - дренажный - перкуссионный 3. Физиотерапия (по показаниям не более 3-х процедур) 3.1. Ингаляционная терапия 3.2. Теплолечение (сегментарно): - парафино- и озокеритолечение 3.3. Светолечение (сегментарно, местно): - ультрафиолетовое облучение - облучение поляризованным светом 3.4. Электротечение: - магнитотерапия - дарсонвализация - электросон 3.5. Гидротерапия: - хвойные ванны - душ (общий, местный, дождевой) 3.6. Аэроионотерапия 3.7. Оксигенотерапия 4. Рефлексотерапия: - корпоральная акупунктура - микроиглотерапия - ауриколопунктура - магнитопунктура - лазеро- электростимуляция Медикаментозная терапия (при проведении учитывается тяжесть и выраженность основной патологии и сопутствующих нарушений) 1. Муколитические средства 2. Витаминные препараты 3. Адаптогены 4. Иммуномодулирующие препараты 5. Отхаркивающие, или секретомоторные, препараты Школа пациента с хроническими болезнями органов дыхания и их родителей	5 мин. 5-10 мин. 5-10 мин. 40-45 мин. 30-40 мин. 20-25 мин. 45 мин. 10 мин. 20-30 мин. Индивидуально индивидуально по показани- ям по показани- ям	ежедневно -/- -/- -/- № 6-8 ежедневно -/- № 5 № 7 № 7-8 все процедуры по № 7-10	15-18 дней 1 раз в год	1. Стабилизация показателей функции внешнего дыхания 2. Стабилизация клинико-лабораторных показателей 3. Достижение клинической ремиссии и снижение потребности в медикаментозной терапии (дозы и кратности) 4. Достижение частичной компенсации со стороны пораженных органов и систем 5. Снижение частоты обострений (1 - 2 раза в год) 6. Отсутствие одышки 7. Повышение толерантности к физическим нагрузкам 8. Выполнение повседневной двигательной активности в нарастающем объеме до уровня возрастной нормы 9. Частичное восстановление способности к выполнению ведущей возрастной деятельности 10. Уменьшение ограничения жизнедеятельности на 5-24% или на ФК и более 11. Овладение методами и мероприятиями восстановления нарушенных функций в «школе» пациента

Научное издание

НЕНАРТОВИЧ Ирина Антоновна

ЖЕРНОСЕК Владимир Фёдорович

ФЕНОТИПЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ
МОНОГРАФИЯ

Ответственная за выпуск Ненартович И.А.

Подписано в печать 26.10. 2017. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 14,75. Уч.-изд.л. 11,14. Тираж 100 экз. Заказ 171.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П.Бровки, 3.

