

В.И. ТРОФИМОВ, д.м.н., профессор, В.Н. МИНЕЕВ, Ж.А. МИРОНОВА, д.м.н., профессор, Л.Н. СОРОКИНА, д.м.н., профессор,
Д.С. КОРОСТОВЦЕВ, д.м.н., профессор
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЯЖЕЛОЙ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И ВЗРОСЛЫХ:

НЕОБХОДИМОСТЬ ОБЪЕДИНЯТЬ УСИЛИЯ

Тяжелая бронхиальная астма является серьезной медицинской и социальной проблемой. Тяжелая форма бронхиальной астмы как у детей, так и у взрослых пациентов может иметь неблагоприятное течение, является гетерогенной по клиническим фенотипам и весьма сложной для лечения. Лечение пациентов с тяжелой неадекватно контролируемой астмой требует значительных расходов ресурсов здравоохранения.

При этом тяжелая астма у детей, подростков и взрослых отличается рядом особенностей, требуя выделения их в особый фенотип. Именно они относятся к группе высокого риска госпитализаций и летального исхода.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, детский возраст, возрастные особенности течения.

V.I. TROFIMOV, MD, Prof., V.N. MINEEV, Z.A. MIRONOVA, MD, Prof., L.N. SOROKINA, MD, Prof., D.S. KOROSTOVTSSEV, MD, Prof.

First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov

THE AGE SPECIFICS OF SEVERE UNCONTROLLED ASTHMA IN CHILDREN, ADOLESCENTS AND ADULTS: JOINING FORCES IS A MUST

Severe bronchial asthma is a serious healthcare and social challenge. Severe asthma in both in children and adults may have an unfavorable course, has heterogeneous clinical phenotypes and is very difficult to treat. Treatment of patients with inadequately controlled severe asthma requires significant resources from the healthcare system.

At the same time, severe asthma in children, adolescents and adults has a number of specific features making it a separate phenotype. These groups of patients are at high risk of hospitalization and mortality.

Keywords: severe bronchial asthma, childhood, age specifics.

У детей и подростков с тяжелой неконтролируемой астмой, причем при любой степени тяжести и стаже заболевания *неконтролируемая астма*, существует наибольший риск летальных исходов – это потенциально летальная болезнь.

Аналогичная картина наблюдается и во взрослой популяции больных с тяжелой неконтролируемой астмой. Объединение усилий педиатров и аллергологов, пульмонологов позволит как оптимизировать лечение этой терапевтически резистентной группы больных, предотвратить смертность, инвалидизацию и осложнения, так и выявить прогностические критерии тяжелого течения заболевания.

На протяжении последних 10 лет активно обсуждается вопрос о трудноконтролируемой астме. Выделяют несколько фенотипов «сложной/терапевтически резистентной» БА (ТРБА): фатальная астма, которая характеризуется возникновением жизнеугрожающих приступов, сопровождающихся гиперкапнией и требующих проведения искусственной вентиляции легких, несмотря на адекватную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) или повторные курсы системных глюко-

кортикостероидов (ГКС); интермиттирующая (brittle) астма, характеризующаяся внезапными острыми приступами в утреннее и ночное время на фоне практически нормальной функции бронхов или хорошо контролируемой астмы; гормонозависимая БА (ГЗБА) с постоянной бронхиальной обструкцией (стероидозависимая и стероидорезистентная астма), при которой требуется терапия системными ГКС [1].

В 2000 г. эксперты Американского торакального общества (ATS) разработали критерии ТРБА (табл.) [2].

Для постановки диагноза достаточно 1 большого критерия в сочетании с 2 малыми.

В большинстве случаев для контроля БА достаточно малых и средних доз ИГКС, однако у 10% пациентов требуется применение максимальных доз. Снижение чувствительности к противовоспалительной терапии является одним из вариантов проявления терапевтической резистентности. Около 5–10% пациентов с БА не отвечают на терапию ГКС, несмотря на высокие дозы ИГКС, и имеют сложности контроля этого заболевания [3]. По последним данным, 25–35% всех пациентов с БА плохо отвечают на терапию ИГКС [4].

В ситуации, когда для достижения контроля необходим систематический прием ТГКС, обсуждается вариант ГЗБА. Эти пациенты различаются как по чувствительности к ГКС, так и по частоте развития побочных эффектов этой терапии [5].

Несмотря на успехи фармакотерапии и выявление многих механизмов БА тяжелого течения, ТРБА остается наименее изученной. При этом необходимо выработать единые критерии постановки диагноза ТРБА с учетом гетерогенности заболевания.

Проблеме возрастной динамики и современным методам лечения бронхиальной астмы у детей и подростков посвящена докторская диссертация Т.В. Куличенко (2013) [6]. По мнению автора, несмотря на сходство отдельных симптомов, гетерогенность БА сегодня является очевидным фактом. Фенотипы БА у детей различаются как по тяжести, так и по эффективности лечения, возрастной динамике, риску неблагоприятных исходов, риску прогрессирующего снижения функции легких и формирования необратимой бронхиальной обструкции. При этом именно снижение вентиляционной функции, обусловленное ремоделированием дыхательных путей, справедливо считается одним из самых значимых факторов прогноза болезни [6]. Резистентность к терапии отмечается у 5–10% больных, несмотря на применение сверхвысоких доз ИГКС. Сегодня очевидна необходимость в новых терапевтических подходах к лечению тяжелой рефрактерной БА. Автором впервые проведено лонгитудинальное 10-летнее исследование у детей с бронхиальной астмой, позволившее оценить долгосрочный прогноз болезни на фоне современной базисной противовоспалительной терапии. Дана характеристика факторов риска персистирования и тяжести болезни в подростковом и молодом возрасте у пациентов на фоне изменившихся в последние 15 лет стандартов лечения бронхиальной астмы.

Таблица. Диагностические критерии ТРБА [2]

Большие критерии	Потребность в применении таблетированных ГКС (ТГКС) на протяжении $\geq 50\%$ длительности БА
	Необходимость использования высоких доз ИГКС – ≥ 1260 мкг/сут в пересчете на беклометазон
Малые критерии	Ежедневная потребность в длительно действующих β_2 -агонистах (ДДБА), теофиллине, антилейкотриеновых препаратах
	Ежедневные симптомы БА, требующие применения короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА)
	Сохраняющаяся бронхообструкция (объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ ₁) $< 80\%$, дневная вариабельность пиковой скорости выдоха $> 20\%$)
	1 вызов «скорой помощи» за последний год
	≥ 3 курсов ТГКС за последний год
	Обострение БА при уменьшении на $\leq 25\%$ дозы ТГКС и ИГКС
	Жизнеугрожающие события, связанные с БА в прошлом

Так, в частности, степень тяжести БА от дебюта до постпубертатного периода меняется незначительно вне зависимости от проведения адекватной базисной терапии. Ремиссия болезни в подростковом возрасте отмечена у 8% больных атопической бронхиальной астмой легкой степени, симптомы бронхиальной астмы сохраняются в возрасте 20 лет у 83% заболевших в детстве, у половины из них болезнь имеет персистирующее течение [6]. Ежедневные симптомы болезни отмечаются в молодом возрасте у 88% больных тяжелой бронхиальной астмой в детстве [6]. Вероятность персистирования симптомов бронхиальной астмы после 20 лет статистически значимо повышают такие факторы, как тяжелое течение болезни, развитие жизнеугрожающих обострений, сопутствующие атопический дерматит и избыточная масса тела в детском и подростковом возрасте [6]. Персистирование и тяжесть болезни связаны с прогрессирующим снижением вентиляционной функции легких в детстве [6].

По данным Т.В. Куличенко, в подростковом возрасте не удается достичь контроля болезни на фоне базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими β_2 -агонистами у 45% больных, риск неадекватного контроля повышается в 2,5 раза при низкой приверженности терапии и в 3,5 раза при тяжелом течении болезни в детстве.

Так, у пациентов молодого возраста [6] адекватный контроль болезни достигается лишь у 1/4 нуждающихся в базисном лечении, большинство применяют высокие дозы короткодействующих β_2 -агонистов. Подчеркивается, и это очень важно, что проблема осложняется прекращением диспансерного наблюдения педиатрами и активным курением 40% больных [6].

Возрастные изменения функции легких у подростков с бронхиальной астмой позволили Т.В. Куличенко (2013) [6] выделить 3 варианта динамики, отличающихся по тяжести и прогнозу. Так, у большинства подростков в 15–17 лет вне зависимости от тяжести бронхиальной астмы сохраняются нормальные показатели ФВД. У 15% больных, преимущественно с тяжелым течением болезни, наблюдается прогрессивное снижение вентиляционной функции, а у 6% – стабильно низкий ее уровень. Несмотря на длительную базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, риск жизнеугрожающих обострений у этих пациентов в 2,5–3 раза выше, а контроль болезни в 1,2–2 раза ниже, чем у подростков с нормальной функцией легких.

Важный вывод, который делает автор [6], – это то, что в подростковом возрасте при прогрессирующем снижении функции легких на фоне бронхиальной астмы обратимость бронхиальной обструкции сохраняется, несмотря на падение показателей бронхиальной проходимости.

С другой стороны, у пациентов со стабильно низкими показателями функции легких уже в этом возрасте отмечается тенденция к снижению обратимости бронхиальной обструкции, что может указывать на развитие морфологических необратимых изменений в легких.

Интересно, что, по данным Т.В. Куличенко (2013) [6], анти-IgE-терапия (омализумаб) позволяет достичь полно-

го контроля болезни у 75% подростков с atopической тяжелой бронхиальной астмой. При этом эффект в большинстве случаев значительно нарастает в первые 6 месяцев лечения и является стабильным в дальнейшем на фоне лечения, обеспечивая хорошее качество жизни и нормальные показатели функции легких при удовлетворительном профиле безопасности. Анти-IgE-терапия оправдана у детей и подростков со снижением функции легких, с высоким риском фатальной астмы (имеющих жизнеугрожающие обострения болезни в анамнезе), часто обращающихся за экстренной медицинской помощью, в т. ч. стационарной, использующих сверхвысокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, а также нуждающихся в применении системных глюкокортикостероидов [6].

Весьма важны практические рекомендации, которые даны в диссертационной работе [6]. В частности, тяжелое течение бронхиальной астмы в детском и подростковом возрасте автор предлагает рассматривать как особый фенотип болезни, ассоциирующийся с персистенцией симптомов и резистентностью к терапии. В отношении больных с прогрессирующим снижением функции легких (у пациентов с любой степенью тяжести астмы) может быть оправдана более агрессивная терапевтическая тактика.

Наиболее важный практический вывод в рамках рассматриваемой нами проблемы является вывод об оптимизации помощи больным с тяжелой бронхиальной астмой, что требует повышения преемственности между педиатрическим и терапевтическим звеньями системы здравоохранения. В отсутствие диспансерного наблюдения за больными молодого возраста с бронхиальной астмой желательно проводить дополнительный курс обучения покидающих подростковый возраст больных [6].

К аналогичным выводам ранее пришел Д.С. Коростовцев (2004) [7], который разработал клиническое обоснование лечебной тактики детям с бронхиальной астмой как основу повышения эффективности системы оказания помощи. В частности, подчеркивается, что особого изучения требует выделенная по клинко-анамнестическим признакам подгруппа больных, имеющих плохо контролируемое течение астмы, несмотря на правильную по современным требованиям тактику врача и высокий уровень комплаенса (до 20% из всей группы детей-инвалидов) [7].

Также подчеркивается, что внедрение унифицированных систем динамического учета комплекса анамнестических, клинических и лабораторных показателей у детей-инвалидов по бронхиальной астме позволит не только объективизировать оценку подходов к ведению больных, служить основой для планирования научных исследований, но и, что важно в практическом отношении, избежать потери данных при смене места жительства и, конечно, переводе в терапевтическую сеть [7].

Проблема ведения больных с тяжелым течением БА у детей получила развитие в диссертационной работе А.В. Камаева (2005) [8], выполненной под руководством Д.С. Коростовцева и М.М. Ильковича. Подчеркивается важность использования электронных баз данных для хранения и анализа историй болезни детей с бронхиальной

астмой, особенно с ее тяжелым течением. Использование подобной электронной базы с комплексом анамнестических, лабораторных и функциональных данных ребенка, страдающего бронхиальной астмой, прежде всего, тяжелой, позволяет передавать эти данные при переводе в терапевтическую сеть.

В связи с обсуждаемой преемственностью ведения больных детей с тяжелой БА представляет большой интерес статья [9], написанная группой авторов, включающей как педиатров, занимающихся БА, так и терапевтов, что отражает, как отмечают авторы статьи, «самостоятельность и крайнюю актуальность проблемы» тяжелой БА для педиатра и терапевта.

В статье [9] приводятся данные, свидетельствующие о том, что для абсолютного большинства пациентов с тяжелым течением БА возможно достижение полного контроля над заболеванием при условии адекватной противовоспалительной терапии и достижения комплаенса с родителями и пациентом. Оптимальным на сегодня является комбинирование иГКС с длительно действующими β-агонистами и/или с антилейкотриеновыми препаратами (монтелукаст, зафирлукаст) [9]. При этом авторы указывают на то, что наращивание дозы ингаляционных глюкокортикостероидов в монотерапии или тем более подключение системных ГКС не рекомендовано и может представлять опасность осложнений для детей, больных БА [9].

В практической деятельности для оптимизации терапии ребенка с тяжелой трудноконтролируемой БА рекомендуется [9] следующий алгоритм: на первом этапе – применение комбинированных препаратов ингаляционных глюкокортикостероидов с пролонгированными β-адреномиметиками в средних дозах (Симбикорт, Серетид, Фостер, Форадил-Комби) в течение четырех недель со строгим клиническим и функциональным мониторингом, направленным на исключение возможных побочных эффектов и оценку эффективности лечения. Подбор базисной терапии у пациентов моложе 6 лет обязательно требует участия аллерголога/пульмонолога; чаще всего в этой ситуации необходима комбинация противоастматических препаратов и средств для лечения сопутствующих аллергических заболеваний, отягощающих течение БА [9].

Возможный путь профилактики терапевтически резистентных форм астмы – выявление факторов риска и прогнозирование тяжелой БА у детей, ведущее к своевременному назначению адекватных доз противовоспалительных препаратов, а также дальнейшее наблюдение за течением заболевания у этих пациентов в терапевтической практике [9].

Течение тяжелой БА имеет клинические особенности в различных возрастных группах (младенческая астма, ранняя школьная, подростковая) [10]. Отмечается, что в основе возрастной гетерогенности лежит эволюция иммунного воспаления и морфологических изменений в бронхах от острого и хронического воспаления у детей раннего возраста до ремоделирования у школьников [10]. Значительный вклад в «педиатрическую» тяжелую астму вносят анатомо-физиологические особенности раз-

вития ребенка, в том числе структурная эволюция дыхательных путей, чувствительность к гипоксии, становление психоэмоционального статуса и др. [10].

Подчеркивается, что наиболее высокий уровень смертности от астмы наблюдается в группе подростков. При этом автор [10] отмечает, что до 70% пациентов с тяжелой БА заболевают в возрасте до 3 лет, когда диагностика заболевания сложна, поскольку клинические симптомы нетипичны, а инструментальные исследования функции легких затруднены. Диагностика БА у детей раннего возраста сложна, что отодвигает начало лечения [10].

Л.М. Огородова (2001) [10] рассматривает особенности ведения детей с тяжелой БА, подчеркивая ее гетерогенность. Отмечается [10], что современная базисная терапия среднетяжелых и тяжелых форм БА основана на сочетании ИКС и β_2 -агонистов пролонгированного действия.

Около 5–10% пациентов с БА не отвечают на терапию ГКС, несмотря на высокие дозы ИГКС, и имеют сложности контроля этого заболевания. По последним данным, 25–35% всех пациентов с БА плохо отвечают на терапию ИГКС

Важность знания возрастных особенностей диагностики и лечения БА, в том числе с тяжелым течением, зафиксирована в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», созданная и разработанная, подчеркнем, по инициативе Всероссийского научного общества пульмонологов (председатель – академик РАМН, профессор А. Г. Чучалин) и Союза педиатров России (председатель исполкома Союза – академик РАМН, профессор А. А. Баранов).

В работе над программой впервые был использован опыт совместной работы терапевтов и педиатров, а также передовой международный опыт. К настоящему времени разработано четвертое, исправленное и дополненное издание Национальной программы [11]. В программе отмечается, что следует помнить о том, что длительная ремиссия БА не гарантирует от рецидива заболевания. При длительном отсутствии обострений БА целесообразно констатировать не выздоровление, а стойкую ремиссию и продолжить наблюдение детей этой группы в условиях педиатрического участка [11]. На данном этапе диспансерного наблюдения в задачи участкового педиатра входит контроль стабильности ремиссии, ежегодное исследование ФВД [11].

После достижения 18 лет пациенты с БА передаются под наблюдение терапевта (врача подросткового кабинета), а в случае необходимости – пульмонолога/аллерголога. Для обеспечения преемственности диспансерного наблюдения участковый педиатр оформляет передаточный эпикриз. В эпикризе отражают анамнез жизни, этапы развития болезни, частоту госпитализаций, данные аллергообследования, количество курсов АСИТ. Указывают препараты, применяемые для купирования приступов, препараты, контролируемые астму, длительность и частоту их применения. Указывают динамику тяжести течения болезни и ее кон-

тролируемость в разные возрастные периоды и на момент передачи пациента, приводят данные ФВД [11].

В Национальной программе также отмечается, что длительное время существовало представление о том, что БА у детей имеет в большинстве случаев благоприятное течение и заканчивается спонтанным выздоровлением в пубертатном периоде. В последние годы это мнение поколеблено [11]. Проспективные и ретроспективные исследования свидетельствуют о несомненной связи «детской» и «взрослой» бронхиальной астмы. Считают, что бронхиальная астма, начавшаяся в детстве, в 60–80% случаев продолжается у больных, достигших зрелого возраста [11]. При этом показано, что раннее начало связано с более значимыми легочными нарушениями и персистенцией симптомов у взрослых [11].

Согласно современным взглядам, бронхиальная астма как у взрослых, так и у детей является хроническим заболеванием с прогрессивным воспалением стенок бронхов [11]. Воспалительные изменения в бронхиальной стенке часто необратимы, появляются после дебюта клинически манифестной астмы. Несмотря на методологические трудности в проведении длительных исследований, было установлено, что бронхиальная астма исчезает у 30–50% детей (особенно мужского пола) в пубертатном периоде, но часто вновь возникает во взрослой жизни. При углубленных исследованиях (метахолиновый и другие бронхопровокационные тесты, определение оксида азота или эозинофилии, индуцированной мокроты) у большинства таких «выздоровевших» пациентов обнаруживаются признаки сохраняющейся астмы [11].

Во введении к программе [11] подчеркивается, что создание педиатрической программы позволило обратить внимание на особенности течения бронхиальной астмы у детей, связанные с анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта, иммунной системы, метаболизма лекарственных препаратов, путями доставки, определяющими подходы к диагностике, терапии, профилактике и образовательным программам.

В Национальной программе [11] отмечается, что у детей старше шести лет с персистирующей атопической среднетяжелой и тяжелой БА симптомы которой недостаточно контролируются применением ИГКС, применяется омализумаб.

Кроме этого, отчетливый дополнительный терапевтический эффект при недостаточном контроле ИГКС у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА обеспечивают антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст) [11].

Фактически Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» является формуляром диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы у детей, адресованным не только специалистам пульмонологом, аллергологом, но и широкому кругу практических педиатров, врачей общей практики [11].

Необходимо упомянуть в рамках обсуждаемой проблемы и такой основополагающий документ, как стратегия, выработанная Глобальной инициативой по борьбе с

астмой (Global Initiative for Asthma, GINA). Так, одним из ключевых положений GINA-2016 является положение о том, что цели ведения больных БА у детей и взрослых идентичны [12] – это, прежде всего, достичь контроля над заболеванием, минимизировать риск обострений и побочных явлений терапии, сохранить легочную функцию.

В документе GINA-2016 [12] рассматриваются, как и в предыдущих аналогичных документах, диагностические критерии, в том числе и критерии контроля за БА, особенности лечения БА как у взрослых (в частности, у беременных, пожилых и т.д.), так и у детей в различных возрастных группах (подростки, в возрасте 6–11 лет, 5 лет и менее).

Возможный путь профилактики терапевтически резистентных форм астмы – выявление факторов риска и прогнозирование тяжелой БА у детей, ведущее к своевременному назначению адекватных доз противовоспалительных препаратов, а также дальнейшее наблюдение за течением заболевания у этих пациентов в терапевтической практике

Анализируя доступную литературу по возрастной эволюции БА у детей, можно отметить, что в целом проблема, будучи актуальной, привлекает достаточно внимания со стороны исследователей, а в последние годы – заметно больше внимания уделяется БА с тяжелым неконтролируемым течением заболевания как у детей, так и у взрослых.

Однако в стороне от внимания исследователей все еще остаются вопросы, связанные с клеточными, молекулярными механизмами, лежащими в основе трансформации течения БА в отношении снижения или отсутствия терапевтического контроля, хотя появившиеся в последнее время работы [13, 14], посвященные генетическим аспектам изучения тяжелых неконтролируемых вариантов бронхиальной астмы, начинают восполнять этот пробел.

Совершенно неизученными являются вопросы патогенетической роли клеточных и молекулярных механизмов, прежде всего сигнальных систем, в процессах эволюции БА на этапе рецидива заболевания, а также прогнозирования дальнейшего развития тяжелого неконтролируемого течения заболевания у детей во взрослом состоянии. Именно этот раздел астмологии на стыке детского (подросткового) и взрослого возрастов представляет как научный, так и практический интерес. Объединение усилий педиатров и терапевтов, аллергологов, пульмонологов позволит на основе новых фундаментальных представлений оптимизировать лечение терапевтически резистентной группы больных БА, предотвратить смертность, инвалидизацию и осложнения.

В 2016 г. на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова проведено учредительное заседание, на котором был сформирован научно-образовательный медицинский кластер Северо-Западного федерального округа «Западный», на котором изъявил желание войти в его состав Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

В рамках кластера «Западный» кафедрой госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (завкафедрой, профессор Трофимов В.И.) совместно с кафедрой аллергологии и клинической фармакологии СПбГПМУ (завкафедрой, профессор Коростовцев Д.С.) запланированы совместные исследования больных тяжелой, неконтролируемой бронхиальной астмой у детей, подростков и взрослых с целью выявить возрастные особенности течения и лечения и оптимизации лечения этой терапевтически резистентной группы больных. Подобные исследования требуют, конечно, длительного многолетнего наблюдения, лучше всего в рамках активного диспансерного наблюдения, начиная от педиатра, подросткового врача и далее – у участкового терапевта или, что, несомненно, лучше – у семейного (общей практики) врача.



ЛИТЕРАТУРА

- Wenzel S. Severe Asthma in Adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, 172: 149-160.
- Proceeding of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 162: 2341-2351.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Workshop Report (электронный ресурс), 2008. Доступ: <http://www.ginaasthma.com>.
- Ito K, Chung K, Adcock I. Update on glucocorticoid action and resistance. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, 3: 522-543.
- Newton R, Leigh R, Gienbycz M. Pharmacological strategies for improving the efficacy and therapeutic ratio of glucocorticoids in inflammatory lung disease. *Pharmacol Ther.*, 2010, 125: 286-327.
- Куличенко Т.В. Возрастная динамика и современные методы лечения бронхиальной астмы у детей и подростков. Автореферат диссертации на соискание ученой степени докт. мед. наук. Москва, 2013. 213 с.
- Коростовцев Д.С. Клиническое обоснование лечебной тактики как основа повышения эффективности системы оказания помощи детям с бронхиальной астмой. Автореферат диссертации на соискание ученой степени докт. мед. наук, Санкт-Петербург, 2004. 270 с.
- Камаев А.В. Клинические проблемы тяжести обострений и инвалидизации детей с бронхиальной астмой в крупном промышленном городе. Автореферат диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2005. 155 с.
- Камаев А.В., Макарова И.В., Пашенко Н.А., Трусова О.В., Коростовцев Д.С. Контроль над тяжелым течением бронхиальной астмы у детей: изменения за последние 5 лет. *Педиатр*, 2010, 1(1): 49-53.
- Огородова Л.М. Тяжелая бронхиальная астма у детей. *Consilium Medicum. Приложение*, 2001, 3(9).
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд., испр. и доп. М., 2012. 184 с.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update). Доступ: www.ginaasthma.org.
- Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Дубина М.В. Фармакогенетические аспекты терапевтически резистентной бронхиальной астмы. *Пульмонология*, 2013, 6: 5-10.
- Куликов Е.С. Молекулярно-генетические паттерны тяжелой бронхиальной астмы: диссертация ... докт. мед. наук: 14.01.25. Томск, 2014. 337 с.