

Легкая бронхиальная астма: современная концепция лечения

А.В. Емельянов[✉], ORCID: 0000-0002-8574-6869, e-mail: aleksandr.emelyanov@szgmu.ru

Е.В. Лешенкова, ORCID: 0000-0003-4616-3166, e-mail: leshenkova@mail.ru

Г.Р. Сергеева, ORCID: 0000-0003-1544-4336, e-mail: sergeevagr@mail.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Легкая бронхиальная астма (БА) встречается у 50–75% пациентов с этим заболеванием. Она характеризуется клиническими симптомами, контроль которых осуществляется при использовании низких доз ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) или антилейкотриеновых препаратов. Легкая БА снижает качество жизни больных, сопровождается развитием тяжелых, в ряде случаев смертельных, обострений, и характеризуется значительной стоимостью лечения. Одна из основных проблем ведения пациентов с этим заболеванием заключается в их низкой приверженности лечению ИГКС и чрезмерном использовании β_2 -адреномиметиков короткого действия. В нескольких клинических исследованиях показано, что использование комбинации будесонид/формотерол (Симбикорт® Турбухалер®) в режиме «по потребности» снижает частоту тяжелых обострений легкой БА так же, как низкие дозы будесонида, и характеризуется меньшей кумулятивной дозой этого глюкокортикоида. Полученные результаты явились основанием для создания новой концепции лечения, отдающей предпочтение комбинации ИГКС/формотерол «по требованию» при легкой БА как в качестве поддерживающей терапии, так и для купирования симптомов болезни.

Ключевые слова: легкая бронхиальная астма, будесонид, формотерол, интермиттирующий прием

Для цитирования: Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Сергеева Г.Р. Легкая бронхиальная астма: современная концепция лечения. *Медицинский совет*. 2019;(15):29-36. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-29-36.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mild bronchial asthma: a modern treatment concept

Aleksandr V. Emel'yanov[✉], ORCID: 0000-0002-8574-6869, e-mail: aleksandr.emelyanov@szgmu.ru

Evgeniya V. Leshenkova, ORCID: 0000-0003-4616-3166, e-mail: leshenkova@mail.ru

Galina R. Sergeyeva, ORCID: 0000-0003-1544-4336, e-mail: sergeevagr@mail.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Mild bronchial asthma (BA) occurs in 50–75% of patients with this disease. It is characterized by clinical symptoms that are controlled by low doses of inhaled glucocorticoids (IGCS) or anti-leukotriene drugs. Mild BA reduces the quality of life of patients, is accompanied by the development of severe, in some cases fatal exacerbations, and is characterized by a significant cost of treatment. One of the main problems in the management of patients with this disease is their low adherence to IGCS treatment and the excessive use of short-acting 2-adrenomimetic agents. Several clinical studies have shown that the use of a combination of budesonide/formoterol (Symbicort® Turbuhaler®) in an «as needed» mode reduces the incidence of severe exacerbations of mild BA as well as low doses of budesonide, and is characterized by a lower cumulative dose of this glucocorticoid. The results obtained were the basis for the creation of a new treatment concept, which gives preference to the combination of IGCS / formoterol «as needed» in mild BA as a supporting therapy, and for the management of symptoms of the disease.

Keywords: mild bronchial asthma, budesonide, formoterol, intermittent administration

For citation: Emel'yanov A.V., Leshenkova E.V., Sergeyeva G.R. Mild bronchial asthma: a modern treatment concept. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):29-36. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-29-36.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – это распространенное и потенциально жизнеугрожающее хроническое заболевание дыхательных путей, которым, по последним сведениям, страдают более 330 млн людей в мире [1]. В Российской Федерации, по данным недавно проведенного эпидемиоло-

гического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10% [2]. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, астма остается значимой проблемой как для пациентов, так и для здравоохранения в целом [3].

Легкой астмой страдает большая часть пациентов (50–75%) с этим заболеванием [4]. При этом среди боль-

● **Таблица 1.** Классификация впервые выявленной БА по степени тяжести [2]

● **Table 1.** Classification of first-time detected BA by severity [2]

Характеристики	Интермиттирующая БА	Легкая персистирующая БА	Персистирующая БА средней тяжести	Тяжелая персистирующая БА
Дневные симптомы	Реже 1 раза в неделю	Чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день	Ежедневные симптомы; ежедневное использование КДБА	Ежедневные симптомы; ограничение физической активности
Ночные симптомы	Не чаще 2 раз в месяц	Не чаще 2 раз в месяц	Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю	Частые обострения
Обострения	Обострения короткие	Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон	Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна	Частые обострения
Функциональные показатели	ОФВ1* или ПСФВ** ≥80% должного	ОФВ1 или ПСФВ ≥80% должного	ОФВ1 или ПСФВ 60–80% должного	ОФВ1 или ПСФВ ≤60% должного
Разброс ПСФВ	Разброс ПСФВ или ОФВ1 <20% должного	Разброс ПСФВ или ОФВ1 20–30% должного	Разброс ПСФВ или ОФВ1 >30% должного	Разброс ПСФВ или ОФВ1 >30% должного

*ОФВ1 – объем форсированного выдоха в первую секунду, **ПСФВ – пиковая скорость форсированного выдоха.

ных, регулярно обращающихся за амбулаторной медицинской помощью, на долю легкой БА приходится всего 17% [5].

Несмотря на то, что традиционно легкая астма рассматривается и врачами, и пациентами как «начальное», «легкое» проявление болезни, частота тяжелых обострений, которые требуют приема системных глюкокортикостероидов, госпитализаций, оценивается как 0,12–0,77 на пациента/в год, а тяжелые обострения, требующие неотложной помощи при легкой астме, составляют 30–40% всех обострений, потребовавших такой помощи при астме вообще [4]. Обращает на себя внимание то, что в структуре тяжелых обострений 53% – это пациенты, которые не получали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) [6]. Тяжелые обострения могут приводить к ухудшению течения заболевания, увеличивая тяжесть при долгосрочном наблюдении [7], вести к длительному снижению легочной функции [8] и смерти [9]. Кроме того, несмотря на «легкое» течение, у пациентов отмечается низкое качество жизни, приближающееся к качеству жизни больных с более тяжелыми формами, со значительным ухудшением при неконтролируемом течении болезни [7, 9].

В основе сохраняющихся клинических симптомов при легкой БА лежит персистирующее воспаление дыхательных путей, что подтверждается обнаружением в биоптатах легких и жидкости бронхоальвеолярного лаважа повышенного количества эозинофилов, лимфоцитов и тучных клеток [10]. Причем у больных легкой БА уровень воспаления в дыхательных путях далеко не всегда коррелирует с выраженностью симптомов. У 27% пациентов с легкой БА, не получавших ИГКС, имеет место персистирующее воспаление дыхательных путей, несмотря на хороший клинический контроль и оптимальную функцию легких [11].

Проблема астмы, в т. ч. легкой, неоднократно поднималась в международных исследованиях, связанных с оценкой смертности [12–14]. В частности, в национальном отчете Великобритании (NRAD, 2014 г.) указывается,

что 9% смертей пациентов пришлось именно на БА легкого течения [15].

Понимание того, что недооценка риска легкой астмы может быть фатальной для пациента и ведет к использованию значительных ресурсов здравоохранения, обусловило существенные изменения в подходах к долгосрочному лечению таких пациентов в последние годы.

ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ И КОНТРОЛЬ БА

Тяжесть астмы ранее определялась на основании выраженности клинических симптомов и показателей функции легких до начала терапии (GINA 1995). Этот же подход был использован для классификации по степени тяжести впервые выявленной БА в национальных клинических рекомендациях (табл. 1).

Вместе с тем такое деление не учитывает особенности течения заболевания у пациентов, получающих лечение. Поэтому в последних версиях международных согласительных документов использована классификация тяжести астмы, основанная на объеме терапии, который позволяет добиться контролируемого течения болезни (табл. 2).

● **Таблица 2.** Классификация БА по степени тяжести у пациентов, уже получающих лечение [3]

● **Table 2.** Classification of BA by severity in patients already receiving treatment [3]

Степень тяжести	Определение (ступень терапии)
Легкая БА	Астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 1 и 2
БА средней степени тяжести	Астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 3
Тяжелая БА	Астма, требующая терапии ступени 4 и 5, для того чтобы сохранить контроль, или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию (ступень 5)

Достоверно степень тяжести определяется после нескольких месяцев наблюдения за пациентом по достижению минимального эффективного уровня терапии для полного контроля заболевания и в течение жизни может меняться [3].

Понятие контролируемого течения включает в себя оценку дневных симптомов, ночных пробуждений из-за астмы, потребности в препаратах для купирования симптомов и наличие любого ограничения активности из-за астмы. В зависимости от выраженности этих показателей выделяют контролируемую, частично контролируемую и неконтролируемую астму. Полный контроль подразумевает наличие дневных симптомов и потребность в бронхолитиках короткого действия реже 2 раз в неделю, отсутствие пробуждений и отсутствие ограничения активности из-за астмы [2].

Важно понимать, что степень контроля напрямую не связана со степенью тяжести и именно при легкой астме достижение контроля иногда бывает наиболее сложной задачей.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГКОЙ БА

Основные цели ведения пациентов с БА – это достижение и поддержание хорошего контроля симптомов болезни в течение длительного времени, профилактика обострений, улучшение функционального состояния легких, а также минимизация побочных эффектов применяемых препаратов [3].

Несмотря на достигнутые в последнее время успехи по внедрению клинических рекомендаций в практическое здравоохранение, примерно половина больных, в т. ч. легкой астмой [16], не имеют контроля по критериям GINA (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*) [17, 18]. Обращает на себя внимание то, что большая часть пациентов (83,7%) при этом считает свое заболевание вполне контролируемым, хотя 55,5% из них имеют симптомы, снижающие их дневную активность, и 19,5% обращались за неотложной помощью в течение последнего года [17]. Среди российских больных БА, находящихся на 1–2-й ступени терапии по GINA, у 23% имела место неконтролируемая БА, а у 38% – частичный контроль над заболеванием [5].

Проведенные исследования [16, 17, 19] свидетельствуют о значительном расхождении в представлении о контроле болезни врача и пациента, что делает необходимым применение универсальных инструментов, позволяющих объективно оценивать уровень контроля. В настоящее время такими инструментами являются вопросники АСТ (Asthma Control Test) и АСQ-5 (Asthma Control Questionnaire), позволяющие оценить состояние пациента в течение 4 нед. и предыдущей недели и провести коррекцию лечебных мероприятий при необходимости [20, 21].

Основными причинами утраты контроля при легкой астме являются низкая приверженность пациента терапии, неправильная техника ингаляции и недооценка или игнорирование факторов риска (например, контакт со значимым аллергеном).

Легкая астма подразумевает достижение контроля при применении препаратов 1 и 2 ступени (табл. 2). В предыдущих версиях (до 2019 г.) GINA первая ступень предусматривала возможность использования короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) «по требованию» в виде монотерапии. Это явилось одним из парадоксов в лечении БА, т. к. эти препараты не обладают противовоспалительным эффектом [22]. Более того, их регулярный прием, который используют некоторые пациенты, ассоциирован с прогрессированием воспаления дыхательных путей, повышенным риском обострений и летального исхода [20, 23, 24].

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

В настоящее время основными противовоспалительными препаратами, позволяющими длительно поддерживать стабильное течение персистирующей БА любой степени тяжести, являются ИГКС.

Эффективность ИГКС при легкой БА была доказана в нескольких международных многоцентровых исследованиях [25–27], в которых приняли участие более 8000 пациентов. Показано, что постоянный прием низких доз ИГКС ассоциирован со снижением риска обострений, улучшением контроля астмы по сравнению с плацебо, а добавление к терапии длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) оказывает дополнительное действие, увеличивая время до первого тяжелого обострения и улучшая контроль [27]. Post-hoc анализ исследования START показал, что низкие дозы ИГКС снижали риск тяжелых обострений даже у пациентов с симптомами менее 1 раза в неделю [25].

Однако, несмотря на убедительность данных об эффективности постоянного приема ИГКС при легкой астме, в реальной клинической практике степень приверженности такой терапии у больных остается низкой [28, 29]. Пациенты используют монотерапию КДБА для контроля симптомов [30, 31], при этом около 70% предпочитают принимать меньший объем терапии при улучшении состояния и увеличивают ее при ухудшении симптомов [19].

Основные причины, вызывающие отказ пациентов от приема ИГКС, – это боязнь их побочных эффектов [32] и замедленное начало действия.

Возможным решением проблемы низкой приверженности терапии ИГКС служит назначение «по потребности» их комбинации с бронхолитиком быстрого действия. Эффективность и безопасность интермиттирующего приема ИГКС при легкой БА явились предметом нескольких исследований. В одном из них было впервые показано, что применение комбинации беклометазон/альбутерол в режиме «по требованию» не менее эффективно, чем регулярный прием ИГКС [33].

В настоящее время опубликованы результаты двух масштабных многоцентровых клинических исследований по применению фиксированной комбинации будесонид/формотерол (БУД/ФОРМ) в режиме «по потребности» при легкой БА (SYGMA 1 и 2 – Symbicort Given as need in Mild Asthma), в которых принимали участие и российские центры [34, 35].

В исследовании SYGMA-1 больные были разделены на три группы. Первая в течение 52 нед. получала плацебо 2 р/сут и КДБА (тербуталин) «по требованию», вторая – плацебо 2 р/сут и БУД/ФОРМ «по потребности», третья – низкие дозы БУД 2 р/сут и тербуталин «по требованию». Установлено, что контроль БА был выше, а частота тяжелых обострений ниже в группе, получавшей в интермиттирующем режиме БУД/ФОРМ, чем тербуталин. Число тяжелых обострений БА у пациентов, принимавших БУД/ФОРМ «по потребности», было таким же, как у больных, регулярно использовавших БУД при более низкой (на 83%) кумулятивной дозе этого ИГКС в первой группе.

В исследовании SYGMA-2, аналогичном по критериям включения и продолжительности, пациенты были рандомизированы в одну из двух групп: принимавшие плацебо 2 р/сут и БУД/ФОРМ «по потребности» и БУД 2 р/сут и тербуталин «по требованию». Полученные данные подтвердили, что использование комбинации БУД/ФОРМ «по потребности» не менее эффективно, чем регулярный прием БУД, предупреждает тяжелые обострения БА. Очевидно, что интермиттирующий прием БУД/ФОРМ кроме влияния на течение заболевания может уменьшить риск побочных эффектов ИГКС и снизить стоимость лечения.

Аналогичные результаты были подтверждены в открытом клиническом исследовании Novel START (Novel Symbicort Turbuhaler Asthma Reliever Therapy), приближенном к условиям реальной клинической практики в связи с расширенными критериями включения пациентов. В нем в течение 52 нед. оценивался прием КДБА (сальбутамол) «по требованию», низких доз ИГКС (БУД) 2 р/сут и ИГКС/ДДБА (БУД/ФОРМ, Симбикорт® Турбухалер®) в режиме «по потребности» в разных группах. В исследование были включены 675 пациентов с легкой астмой, в течение 3 мес. до включения в исследование применявших только ситуационно бронхолитики короткого действия и не госпитализировавшихся по поводу обострений астмы за последний год. Было показано, что в группе пациентов, принимавших БУД/ФОРМ «по потребности», частота обострений была значимо ниже, чем у пациентов, использовавших КДБА «по требованию», и практически не отличалась от группы, регулярно использовавшей БУД. Количество же тяжелых обострений в группе БУД/ФОРМ было ниже, чем у пациентов, получавших КДБА и монотерапию БУД. Средняя суточная доза ИГКС при использовании БУД/ФОРМ была в два раза ниже, чем при регулярном приеме БУД. Контроль БА в группе БУД/ФОРМ был выше, чем у пациентов, ситуационно получавших сальбутамол. Показатели легочной функции (ОФВ₁) были аналогичными во всех группах. В то же время уровень оксида азота выдыхаемого воздуха как маркер эозинофильного воспаления дыхательных путей был ниже у пациентов, получавших БУД, чем КДБА, но не различался в группах БУД/ФОРМ и БУД [36].

Таким образом, результаты цитируемых выше исследований подтверждают эффективность и безопасность интермиттирующего использования комбинации БУД/ФОРМ (Симбикорт® Турбухалер®) в дозе 160/4,5 мкг/

доза при легкой БА (на 1 и 2 ступенях терапии) вместо КДБА. Полученные данные явились причиной изменения международных (GINA) рекомендаций по лечению (табл. 3). Из них исключена монотерапия КДБА для купирования симптомов болезни.

● **Таблица 3.** Ступенчатая терапия легкой БА

● **Table 3.** Sequential therapy for mild BA

	Ступень 1	Ступень 2
Предпочтительная терапия для контроля БА	Низкие дозы ИГКС/формотерол «по потребности»*	Низкие дозы ИГКС ежедневно или низкие дозы ИГКС/формотерол «по потребности»*
Другие варианты контролирующей терапии	Низкие дозы ИГКС, используемые каждый раз при применении КДБА**	Низкие дозы ИГКС, используемые каждый раз при применении КДБА** Антагонисты лейкотриеновых рецепторов
Предпочтительный препарат для купирования симптомов	Низкие дозы ИГКС/формотерол «по потребности»*	Низкие дозы ИГКС/формотерол «по потребности»*
Другие варианты препаратов для купирования симптомов	КДБА	КДБА

* Доказательства только для будесонида/формотерола. Фиксированная комбинация будесонида/формотерола (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) зарегистрирована в РФ в режиме «по потребности» для купирования приступов и симптомов у взрослых и подростков 12 лет и старше;

** отдельно или комбинация ИГКС/КДБА. Фиксированная комбинация сальбутамола и беклометазона зарегистрирована в РФ для купирования симптомов и поддерживающей терапии БА у пациентов с 18-летнего возраста.

Принципиально важной является рекомендация по раннему назначению низких доз ИГКС, а также применение для купирования симптомов комбинированного препарата – низких доз ИГКС/формотерол (БУД/ФОРМ, Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) в режиме «по потребности» («противовоспалительный бронхолитик»). В таком случае, когда пациент принимает препарат (формотерол) для быстрого купирования симптомов, он гарантированно получает и будесонид. Данная схема позволяет симптоматически (по потребности) применять одновременно препарат для купирования симптомов и ИГКС, тем самым оказывая терапевтическое воздействие на хроническое воспаление дыхательных путей. Временное повышенное использование в этом режиме ИГКС во время более выраженных симптомов заболевания снижает вероятность обострений [11]. Причем достижение такого эффекта наблюдается на фоне снижения кумулятивной дозы ИГКС.

АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антагонисты рецепторов цистениловых лейкотриенов (монтелукаст и зафирлукаст) являются препаратами второго ряда для лечения легкой БА (табл. 3). Эти препараты обладают слабым и вариабельным бронхорасширяющим эффектом, уменьшают выраженность симптомов и частоту обострений астмы, снижают бронхиальную гиперреак-

тивность и хроническое воспаление дыхательных путей. Блокаторы цистенил-лейкотриенов применяются для поддерживающей терапии БА, но их противовоспалительный эффект выражен слабее, чем у ИГКС. Они выпускаются в форме для перорального приема, что способствует большей приверженности лечению пациентов, которые в силу разных причин не желают или не могут применять ингаляционную терапию. Антилейкотриеновые препараты обладают хорошей переносимостью. Они применяются также при лечении аспириновой астмы, БА физического усилия и аллергического ринита [3, 37].

АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ (АСИТ)

АСИТ заключается в повторных введениях большим атопической астмой лечебных аллергенов с целью снижения чувствительности пациентов к их воздействию. Классический способ иммунотерапии представляет собой подкожные инъекции стандартизованных водно-солевых растворов аллергенов (клещевых, пыльцевых и др.) в постепенно возрастающих дозах по специальным схемам и далее – поддерживающее лечение в течение 3–5 лет. В последние годы в России начала активно использоваться сублингвальная АСИТ. Показано, что она улучшает контроль, снижает потребность больных в ИГКС и частоту обострений астмы [38, 39], в т. ч. при астме легкого течения [40]. Метод имеет ряд ограничений, противопоказан при обострениях астмы, отсутствии контроля, при множественной сенсibilизации (более 3 аллергенов), при наличии ряда тяжелых фоновых заболеваний и пр., однако, несомненно, у ряда пациентов с легкой атопической астмой он может быть успешно использован.

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Кроме применения лекарственных препаратов важным в процессе ведения пациента является обучение, которое служит условием для установления партнерских отношений между врачом и пациентом, повышает приверженность лечению, а также способствует устранению факторов риска развития обострений (аллергенов, поллютантов, лекарственных препаратов и др.), лечению сопутствующих заболеваний. Если у пациента в течение 2–3 мес. приема рекомендованной терапии не возникает контроля заболевания, в первую очередь необходимо исключить факторы, которые могут к этому приводить: оценить технику ингаляции, выполнение назначений, вероятность неполной элиминации значимого аллергена, вероятный вклад сопутствующей патологии (курения, ожирения, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни) [41]. При отсутствии этих факторов необходимо пересмотреть терапию в сторону повышения ступени лечения.

Таким образом, в настоящее время легкая бронхиальная астма представляет собой значимую проблему как для пациентов, так и для системы здравоохранения в целом. При отсутствии адекватного лечения снижается качество жизни пациентов, возрастает риск тяжелых,

в т. ч. фатальных, обострений, прогрессирования болезни и формирования ремоделирования дыхательных путей. С учетом имеющихся проблем с достижением приверженности лечению у таких пациентов основные усилия в настоящее время направлены на разработку таких схем терапии, которые наряду с эффективностью обладали бы максимальным удобством для пациента, помогая достигнуть приемлемой комплаентности. Одним из новых направлений, введенных с этого года в международные и национальные клинические рекомендации, является использование фиксированной комбинации ИГКС/формотерол (Симбикорт® Турбухалер®) в режиме «по потребности» в качестве предпочтительной поддерживающей терапии и предпочтительного препарата для купирования симптомов болезни у пациентов с легкой БА. В качестве примера использования такого подхода приведем следующее клиническое наблюдение.

Пациент Р., 19 лет, студент. Обратился с жалобами на эпизодические (2–3 раза в неделю) приступы затрудненного дыхания, приступообразный малопродуктивный кашель при контакте с домашней пылью, кошками и собаками, при воздействии резких запахов. Пользовался сальбутамолом «по потребности» 2–3 раза в неделю. Из анамнеза известно, что длительность заболевания составляет 18 лет. Первые приступы удушья возникли при ОРЗ. В детстве 3 раза был госпитализирован по поводу обострений БА, получал повторные курсы ИГКС, бронхолитики короткого действия «по потребности». Ремиссия заболевания отмечалась с 11 до 17 лет. Около 2 лет назад на фоне ОРВИ вновь возникли приступы удушья. Получал амбулаторное лечение: небулайзерную терапию с пульмикортом, были назначены низкие дозы ИГКС (беклометазон 100 мкг 2 р/сут), которые пациент регулярно применял 8 мес. После этого в летний период самостоятельно отменил беклометазон. В течение последнего года 4 раза на фоне ОРЗ наблюдалось ухудшение течения заболевания, в связи с чем использовал небулайзерную терапию с пульмикортом в домашних условиях в течение 5–7 дней. По результатам аллергологического обследования в возрасте 18 лет были выявлены положительные кожные пробы с клещами домашней пыли, шерстью кошек и собак. Уровень общего IgE сыворотки крови составил 216 МЕ/мл (норма – до 100 МЕ/мл). Мать и брат страдают аллергическим ринитом и повышенной чувствительностью к домашней пыли.

При объективном обследовании у пациента отмечалось жесткое дыхание, на форсированном выдохе выслушивались единичные сухие свистящие хрипы.

В клиническом анализе крови эозинофилы 486 клеток/мкл. Оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO) составил 32 ppb (норма – до 25 ppb), назальный оксид азота – 1877 ppb (норма – до 1000 ppb). Спирометрия: исходно ОФВ₁ – 83%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 0,64. После пробы с бронхолитиком (400 мкг сальбутамол) – ОФВ₁ – 96%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 0,79. Бронхолитическая проба положительна (прирост ОФВ₁ – 520 мл и 15%). Вопросник ACQ-5 – 1,86 балла.

Пациенту был поставлен диагноз: Бронхиальная астма: атопическая, легкое персистирующее течение,

неконтролируемая. Аллергический ринит персистирующий, легкое течение, неконтролируемый. Бытовая и эпидермальная аллергия.

В связи с обострениями в течение последнего года и низкой приверженностью регулярному лечению ИГКС пациенту была назначена комбинация Формотерол/Будесонид (Симбикорт® Турбухалер®) 160/4,5 мкг/доза в режиме «по потребности» [42], интраназально мометазон фураат 100 мкг 1 р/сут.

Через 12 мес. лечения самочувствие стабильное, легкие дневные симптомы астмы отмечает примерно 1 р/нед. В течение этого времени перенес ОРВИ, в период которого потребность в Симбикорте увеличивалась до 3–4 р/сут на 3 дня, за медицинской помощью не обращался, небулайзерную терапию не применял. В течение последних месяцев пользуется Симбикортом ситуацион-

но, 1–2 р/нед. Средний балл по вопроснику ACQ-5 составил 0,2 балла, уровень FeNO – 18 ppb, показатели спирометрии – в норме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический пример свидетельствует о возможности достижения контроля БА легкого течения и профилактики ее обострений с помощью интермиттирующего приема комбинации Будесонид/Формотерол (Симбикорт® Турбухалер®, 160/4,5 мкг/доза), что подтверждает результаты цитируемых выше клинических исследований.



Поступила / Received 25.09.2019
Отрецензирована / Review 10.10.2019
Принята в печать / Accepted 17.10.2019

Список литературы

- Global Asthma Report. 2018. Available at: <http://www.globalasthmareport.org/GlobalAsthmaReport2018.pdf>.
- Федеральные клинические рекомендации по бронхиальной астме. 2019. Режим доступа: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2019. Available at: <https://www.ginasthma.org>.
- Dusser D., Montani D., Chanez P., de Blic J., Delacourt C., Deschildre A., Devillier P., Didier A., Leroyer C., Marguet C., Martinat Y., Piquet J., Raherison C., Serrier P., Tillie-Leblond I., Tonnel A.B., Tunon de Lara M., Humbert M. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007;62(6):591-604. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
- Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011;(6):87-93. doi: 0.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
- Salmeron S., Liard R., Elkharrat D., Muir J., Neukirch F., Ellrodt A. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet*. 2001;358(9282):629-635. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05779-8.
- Chapman K.R., Impact of 'mild' asthma on health outcomes: findings of a systematic search of the literature. *Respir Med*. 2005;99(11):1350-1362. doi: 10.1016/j.rmed.2005.03.020.
- O'Byrne P.M., Pedersen S., Lamm C.J., Tan W.C., Busse W.W.; START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):19-24. doi: 10.1164/rccm.200807-1126OC.
- Guilbert T.W., Garris C., Jhingran P., Bonafede M., Tomaszewski K.J., Bonus T., Hahn R.M., Schatz M. Asthma that is not well-controlled is associated with increased healthcare utilization and decreased quality of life. *J Asthma*. 2011;48(2):126-132. doi: 10.3109/02770903.2010.535879.
- Djukanović R., Wilson J.W., Britten K.M., Wilson S.J., Walls A.F., Roche W.R., Holgate S.T. Effect of an Inhaled Corticosteroid on Airway Inflammation and Symptoms in Asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(3):669-674. doi: 10.1164/ajrccm.145.3.669.
- Boulay M.E., Boulet L.P. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma. *Respir Med*. 2013;107(4):511-518. doi: 10.1016/j.rmed.2012.12.015.
- Harrison B., Stephenson P., Mohan G., Nasser S. An ongoing Confidential Enquiry into asthma deaths in the Eastern Region of the UK, 2001–2003. *Prim Care Respir J*. 2005;14(6):303-313. doi: 10.1016/j.pcrj.2005.08.004.
- Fletcher H.J., Ibrahim S.A., Speight N. Survey of asthma deaths in the Northern region, 1970–85. *Arch Dis Child*. 1990;65(2):163-167. doi: 10.1136/adc.65.2.163.
- Sturdy P.M., Butland B.K., Anderson H.R., Ayres J.G., Bland J.M., Harrison B.D.W., Peckitt C., Victor C.R. Deaths certified as asthma and use of medical services: a national case-control study. *Thorax*. 2005;60(11):909-915. doi: 10.1136/thx.2004.025593.
- The National Review of Asthma Deaths, Why Asthma Still Kills, 2014. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills>.
- Olaguibel J., Quirce S., Juliá B., Fernández C., Fortuna A., Molina J.; MAGIC Study Group. Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: a comparison with the asthma control questionnaire. *Respir Res*. 2012;13:50. doi: 10.1186/1465-9921-13-50.
- Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise asthma and Link to symptoms and experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14009. doi: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
- Demoly P., Annunziata K., Gubba E., Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev*. 2012;21(123):66-74. doi: 10.1183/09059180.00008111.
- Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med*. 2006;6:13. doi: 10.1186/1471-2466-6-13.
- International Primary Care Respiratory Group, Asthma Control Tools: Users' Guide, 2016. Available at: www.theipcr.org/display/TreatP/Asthma+Control+Tools%3A+Users+%27+Guide.
- Kocks J.W.H., Seys S.F., van Duin T.S., Diamant Z., Tsiligianni I.G. Assessing patient-reported outcomes in asthma and COPD patients: which can be recommended in clinical practice? *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(1):18-23. doi: 10.1097/MCP.0000000000000447.
- O'Byrne P.M., Jenkins C., Bateman E.D. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J*. 2017;50(3). pii: 1701103. doi: 10.1183/13993003.01103-2017.
- Stanford R.H., Shah M.B., D'Souza A.O., Dhamane A.D., Schatz M. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(6):403-407. doi: 10.1016/j.anai.2012.08.014.
- Anderson H.R., Ayres J.G., Sturdy P.M., Bland J.M., Butland B.K., Peckitt C., Victor C.R. Bronchodilator treatment and deaths from asthma: case-control study. *BMJ*. 2005;330(7483):117. doi:10.1136/bmj.38316.7299078F.
- Reddel H.K., Busse W.W., Pedersen S., Tan W.C., Chen Y.-Z., Jorup C., O'Byrne P.M. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet*. 2017;389(10065):157-166. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31399-X.
- Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W., Tan W.C., Chen Y.Z., Ohlsson S.V., Ullman A., Lamm C.J., O'Byrne P.M.; START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003;361(9363):1071-1076. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7.
- O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R., Runnerstrom E., Sandstrom T., Svensson K., Tattersfield A. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1392-1397. doi: 10.1164/ajrccm.164.8.2104102.
- O'Byrne P.M., Pedersen S., Lamm C.J., Tan W.C., Busse W.W., START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in

- asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):19-24. doi: 10.1164/rccm.200807-1126OC.
29. Nathan R.A., Thompson P.J., Price D., Fabbri L.M., Salvi S., Gonzalez-Diaz S., Maspero J.F., Moreno-Cantu J.J., Fish J.E., Murphy K. Taking aim at asthma around the world: global results of the asthma insight and management survey in the Asia-Pacific region, Latin America, Europe, Canada, and the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):734-742.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2015.04.013.
 30. Plakas S., Mastrogiannis D., Mantzorou M., Adamakidou T., Fouka G., Bouziou A., Tsiou C., Morisky D. Validation of the 8-item Morisky medication adherence scale in chronically ill ambulatory patients in rural Greece. *Open J. Nurs*. 2016;6(3):158-169. doi: 10.4236/ojn.2016.63017.
 31. Bender B.G., Rankin A., Tran Z.V., Wamboldt F.S. Brief-interval telephone surveys of medication adherence and asthma symptoms in the Childhood Asthma Management Program Continuation Study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(4):382-386. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60314-6.
 32. Irwin R.S., Richardson N.D. Side effects with inhaled corticosteroids. *Chest*. 2006;130(1 Suppl):41S-53S. doi: 10.1378/chest.130.1_suppl.41S.
 33. Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P., Paggiaro P., Olivieri D., Pozzi E., Crimi N., Vignola A.M., Morelli P., Nicolini G., Fabbri L.M.; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2040-2052. doi: 10.1056/NEJMoa063861.
 34. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D., Barnes P.J., Zhong N., Keen C., Jorup C., Lamarca R., Ivanov S., Reddel H.K. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1865-1876. doi: 10.1056/NEJMoa1715274.
 35. Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M., Barnes P.J., Zhong N., Keen C., Jorup C., Lamarca R., Siwek-Posluszna A., FitzGerald J.M. As-Needed Budesonide-Formoterol versus maintenance Budesonide in Mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1877-1887. doi: 10.1056/NEJMoa1715275.
 36. Beasley R., Holliday M., Reddel H.K., Braithwaite I., Ebmeier S., Hancox R.J., Harrison T., Houghton K., Oldfield K., Papi A., Pavord I.D., Williams M., Weatherall M.; Novel START Study Team. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2019;380(21):2020-2030. doi: 10.1056/NEJMoa1901963.
 37. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. (eds). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
 38. Wang L., Yin J., Fadel R., Montagut A., de Beaumont O., Devillier P. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma. *Allergy*. 2014;69(9):1181-1188. doi: 10.1111/all.12188.
 39. Virchow C., Backer V., Kuna P., Prieto L., Nolte H., Villesen H.H., Ljørring C., Riis B., de Blay F. Efficacy of house dust mite allergen sublingual immunotherapy tablets in adults patients with allergic asthma. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(16):1715-1725. doi: 10.1001/jama.2016.3964.
 40. Lee J., McDonald C. Review: Immunotherapy improves some symptoms and reduces long-term medication use in mild to moderate asthma. *Ann Intern Med*. 2018;169(4):C17. doi: 10.7326/ACPJC-2018-169-4-017.
 41. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Визель А.А., Демко И.В., Емельянов А.В., Ильяна Н.И., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Фассахов Р.С. от лица экспертной группы. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации ПРАКИ и ПРО. *Практическая пульмонология*. 2017;(1):44-54. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2017_82.pdf.
 42. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/>

References

1. Global Asthma Report. 2018. Available at: <http://www.globalasthmaareport.org/GlobalAsthmaReport2018.pdf>.
2. Federal clinical guidelines for bronchial asthma. 2019. (In Russ.) Available at: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2019. Available at: <https://www.ginasthma.org>.
4. Dusser D., Montani D., Chanez P., de Blic J., Delacourt C., Deschildre A., Devillier P., Didier A., Leroyer C., Marguet C., Martinat Y., Piquet J., Raherison C., Serrier P., Tillie-Leblond I., Tonnel A.B., Tunon de Lara M., Humbert M. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007;62(6):591-604. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
5. Arkhipov V.V., Grigoryeva E.V., Gavrishina E.V. Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology*. 2011;6(6):87-93. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
6. Salmeron S., Liard R., Elkharrat D., Muir J., Neukirch F., Ellrodt A. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet*. 2001;358(9282):629-635. doi: 10.1016/s0140-6736(01)05779-8.
7. Chapman K.R., Impact of 'mild' asthma on health outcomes: findings of a systematic search of the literature. *Respir Med*. 2005;99(11):1350-1362. doi: 10.1016/j.rmed.2005.03.020.
8. O'Byrne P.M., Pedersen S., Lamm C.J., Tan W.C., Busse W.W.; START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):19-24. doi: 10.1164/rccm.200807-1126OC.
9. Guilbert T.W., Garris C., Jhingran P., Bonafede M., Tomaszewski K.J., Bonus T., Hahn R.M., Schatz M. Asthma that is not well-controlled is associated with increased healthcare utilization and decreased quality of life. *J Asthma*. 2011;48(2):126-132. doi: 10.3109/02770903.2010.535879.
10. Djukanović R., Wilson J.W., Britten K.M., Wilson S.J., Walls A.F., Roche W.R., Holgate S.T. Effect of an Inhaled Corticosteroid on Airway Inflammation and Symptoms in Asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(3):669-674. doi: 10.1164/ajrccm/145.3.669.
11. Boulay M.E., Boulet L.P. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma. *Respir Med*. 2013;107(4):511-518. doi: 10.1016/j.rmed.2012.12.015.
12. Harrison B., Stephenson P., Mohan G., Nasser S. An ongoing Confidential Enquiry into asthma deaths in the Eastern Region of the UK, 2001-2003. *Prim Care Respir J*. 2005;14(6):303-313. doi: 10.1016/j.pcrj.2005.08.004.
13. Fletcher H.J., Ibrahim S.A., Speight N. Survey of asthma deaths in the Northern region, 1970-85. *Arch Dis Child*. 1990;65(2):163-167. doi: 10.1136/adc.65.2.163.
14. Sturdy P.M., Butland B.K., Anderson H.R., Ayres J.G., Bland J.M., Harrison B.D.W., Peckitt C., Victor C.R. Deaths certified as asthma and use of medical services: a national case-control study. *Thorax*. 2005;60(11):909-915. doi: 10.1136/thx.2004.025593.
15. The National Review of Asthma Deaths, Why Asthma Still Kills, 2014. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills>.
16. Olaguibel J., Quirce S., Juliá B., Fernández C., Fortuna A., Molina J.; MAGIC Study Group. Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: a comparison with the asthma control questionnaire. *Respir Res*. 2012;13:50. doi: 10.1186/1465-9921-13-50.
17. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the RECOGNISE asthma and Link to symptoms and experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14009. doi: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
18. Demoly P., Annunziata K., Gubba E., Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev*. 2012;21(123):66-74. doi: 10.1183/09059180.00008111.
19. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med*. 2006;6:13. doi: 10.1186/1471-2466-6-13.
20. International Primary Care Respiratory Group. Asthma Control Tools: Users' Guide, 2016. Available at: www.theipcr.org/display/TreatP/Asthma+Control+Tools+%3A+Users+%27+Guide.
21. Kocks J.W.H., Seys S.F., van Duin T.S., Diamant Z., Tsiligianni I.G. Assessing patient-reported outcomes in asthma and COPD patients: which can be recommended in clinical practice? *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(1):18-23. doi: 10.1097/MCP.0000000000000447.
22. O'Byrne P.M., Jenkins C., Bateman E.D. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J*. 2017;50(3): pii: 1701103. doi: 10.1183/13993003.01103-2017.
23. Stanford R.H., Shah M.B., D'Souza A.O., Dhamane A.D., Schatz M. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(6):403-407. doi: 10.1016/j.anai.2012.08.014.

24. Anderson H.R., Ayres J.G., Sturdy P.M., Bland J.M., Butland B.K., Peckitt C., Victor C.R. Bronchodilator treatment and deaths from asthma: case-control study. *BMJ*. 2005;330(7483):117. doi:10.1136/bmj.38316.729907.8F.
25. Reddel H.K., Busse W.W., Pedersen S., Tan W.C., Chen Y.-Z., Jorup C., O'Byrne P.M. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet*. 2017;389(10065):157-166. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31399-X.
26. Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W., Tan W.C., Chen Y.Z., Ohlsson S.V., Ullman A., Lamm C.J., O'Byrne P.M.; START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003;361(9363):1071-1076. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7.
27. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R., Runnerstrom E., Sandstrom T., Svensson K., Tattersfield A. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1392-1397. doi: 10.1164/ajrccm.164.8.2104102.
28. O'Byrne P.M., Pedersen S., Lamm C.J., Tan W.C., Busse W.W., START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):19-24. doi: 10.1164/rccm.200807-1126OC.
29. Nathan R.A., Thompson P.J., Price D., Fabbri L.M., Salvi S., Gonzalez-Diaz S., Maspero J.F., Moreno-Cantu J.J., Fish J.E., Murphy K. Taking aim at asthma around the world: global results of the asthma insight and management survey in the Asia-Pacific region, Latin America, Europe, Canada, and the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):734-742.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2015.04.013.
30. Plakas S., Mastrogiannis D., Mantzorou M., Adamakidou T., Fouka G., Bouziou A., Tsiou C., Morisky D. Validation of the 8-item Morisky medication adherence scale in chronically ill ambulatory patients in rural Greece. *Open J Nurs*. 2016;6(3):158-169. doi: 10.4236/ojn.2016.63017.
31. Bender B.G., Rankin A., Tran Z.V., Wamboldt F.S. Brief-interval telephone surveys of medication adherence and asthma symptoms in the Childhood Asthma Management Program Continuation Study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(4):382-386. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60314-6.
32. Irwin R.S., Richardson N.D. Side effects with inhaled corticosteroids. *Chest*. 2006;130(1 Suppl):41S-53S. doi: 10.1378/chest.130.1_suppl.41S.
33. Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P., Paggiaro P., Olivieri D., Pozzi E., Crimi N., Vignola A.M., Morelli P., Nicolini G., Fabbri L.M.; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2040-2052. doi: 10.1056/NEJMoa063861.
34. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D., Barnes P.J., Zhong N., Keen C., Jorup C., Lamarca R., Ivanov S., Reddel H.K. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1865-1876. doi: 10.1056/NEJMoa1715274.
35. Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M., Barnes P.J., Zhong N., Keen C., Jorup C., Lamarca R., Siwek-Poslusznna A., FitzGerald J.M. As-Needed Budesonide-Formoterol versus maintenance Budesonide in Mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1877-1887. doi: 10.1056/NEJMoa1715275.
36. Beasley R., Holliday M., Reddel H.K., Braithwaite I., Ebmeier S., Hancox R.J., Harrison T., Houghton C., Oldfield K., Papi A., Pavord I.D., Williams M., Weatherall M.; Novel START Study Team. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2019;380(21):2020-2030. doi: 10.1056/NEJMoa1901963.
37. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. (eds). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
38. Wang L., Yin J., Fadel R., Montagut A., de Beaumont O., Devillier P. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma. *Allergy*. 2014;69(9):1181-1188. doi: 10.1111/all.12188.
39. Virchow C., Backer V., Kuna P., Prieto L., Nolte H., Villesen H.H., Ljørring C., Riis B., de Blay F. Efficacy of house dust mite allergen sublingual immunotherapy tablets in adults patients with allergic asthma. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(16):1715-1725. doi: 10.1001/jama.2016.3964.
40. Lee J., McDonald C. Review: Immunotherapy improves some symptoms and reduces long-term medication use in mild to moderate asthma. *Ann Intern Med*. 2018;169(4):JC17. doi: 10.7326/ACPJC-2018-169-4-017.
41. S.N. Aydeev, Z.R. Aisanov, V.V. Arkhipov, A.S. Belevskiy, A.A. Vigel, I.V. Demko, A.V. Emelianov, N.I. Ilina, O.M. Kurbacheva, I.V. Leschenko, N.M. Nenashva, S.I. Ovcharenko, and R.S. Fassakhov on behalf of expert group. The Principles of the Treatment of Mild Asthma: Consistent Guidelines of the Russian Association of Allergology and Clinical Immunology and the Russian Respiratory Society. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology*. 2017;1(1):44-54. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2017_82.pdf.
42. The Register of Medicinal Products. (In Russ.) Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/>

Информация об авторах:

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: aleksandr.emelyanov@szgmu.ru

Лешенкова Евгения Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: leshenkova@mail.ru

Сергеева Галина Раисовна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: sergeevagr@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandr V. Emel'yanov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia; e-mail: aleksandr.emelyanov@szgmu.ru

Evgeniya V. Leshenkova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia; e-mail: leshenkova@mail.ru

Galina R. Sergeeva, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia; e-mail: sergeevagr@mail.ru