

<b>Оглавление</b>	3
МЕТОДОЛОГИЯ.....	6
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ.....	6
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	8
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	9
ДИАГНОСТИКА.....	11
Оценка легочной функции.....	12
Оценка гиперреактивности и воспаления дыхательных путей.....	13
Оценка атопии.....	13
ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ У ДЕТЕЙ.....	13
Ограничение воздействия триггеров.....	14
Фармакотерапия.....	14
Классы лекарственных препаратов и их характеристики.....	15
Стратегии фармакотерапии при астме.....	19
Средства доставки.....	22
Иммунотерапия.....	23
Мониторинг.....	24
ОБОСТРЕНИЯ АСТМЫ (ПРИСТУПЫ, ЭПИЗОДЫ).....	25
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ.....	30
ПРОФИЛАКТИКА.....	31
ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ.....	31
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	33

# ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональной ассоциацией детских врачей Союз педиатров России, актуализированы, утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015г.

Состав рабочей группы: акад. РАН Баранов А.А., член-корр. РАН Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН Хантов Р.М., проф., д.м.н. Ильина Н.И., проф., д.м.н. Курбачева О.М., проф., д.м.н. Новик Г.А., проф., д.м.н. Петровский Ф.И., к.м.н. Вишнева Е.А., к.м.н. Селимзянова Л.Р., к.м.н. Алексеева А.А.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

## МЕТОДОЛОГИЯ

**Методы, используемые для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Описание методов, использованных для анализа доказательств**

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Таблицы доказательств:** заполнялись авторами клинических рекомендаций.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:** консенсус экспертов.

**Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

**Экономический анализ**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций**

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (аллергологов-иммунологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

#### Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

#### Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

#### Основные рекомендации

Уровни доказательности приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица 1.

Схема для оценки уровня доказательности рекомендаций

Уровень доказательности	Источники доказательств	Определение
A	Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и метаанализы. Большое количество данных	Доказательность основана на результатах хорошо спланированных РКИ или метаанализов, которые предоставляют данные, соответствующие данным в популяции, для которой представлены рекомендации. Категория А требует проведения значительного количества исследований с участием большого количества пациентов
B	Рандомизированные контролируемые исследования и метаанализы. Ограниченное количество данных.	Доказательность основана на результатах исследований, включающих вмешательства в ход заболеваний (интервенционных исследований), которые включают ограниченное число участников, на данных ретроспективных исследований, анализе подгрупп РКИ или метаанализе РКИ. В целом категории В относятся данные небольшого количества РКИ, которые были небольшими по размеру, были проведены с участием популяции, отличающейся от популяции, для которой даются рекомендации (экстраполяция данных), или если результаты указанных исследований в некоторой степени противоречивы.
C	Нерандомизированные исследования. Наблюдательные исследования	Доказательность основана на результатах неконтролируемых или нерандомизированных исследований или данных наблюдательных исследований
D	Согласованное	Данная категория применяется только в тех случаях, когда

	заключение экспертов	предлагаемые рекомендации представляются значимыми, но клинической литературы по данному вопросу недостаточно для того, чтобы поместить утверждение в одну из вышеизложенных категорий. Согласованное заключение экспертов основано на клиническом опыте или знаниях, которые не соответствуют выше перечисленным критериям
--	----------------------	---

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – это гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей и диагностируется по респираторным симптомам свистящего дыхания, одышки, стеснения в груди или кашля, переменных по длительности и интенсивности, в сочетании с обратимой обструкцией дыхательных путей.

## КОД МКБ-10

- J45 Астма
- J45.0 Астма с преобладанием аллергического компонента
- J45.1 Неаллергическая астма
- J45.8 Смешанная астма
- J45.9 Астма неуточненная
- J46 Астматическое состояние [status asthmaticus]

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эпидемиологические данные свидетельствуют о росте распространенности бронхиальной астмы (БА) по всему миру. Согласно отчету Глобальной сети Астмы (The Global Asthma Network), в настоящее время около 334 млн. человек страдают данным заболеванием, 14 % из них - дети.

В наблюдениях фазы III Международного исследования бронхиальной астмы и аллергии детского возраста (International Study of Asthma and Allergies in Childhood - ISAAC) распространенность симптомов БА как у детей дошкольного возраста по данным на 2007 г. составила: у детей 6-7 лет 11,1% - 11,6%, среди подростков 13-14 лет 13,2% - 13,7%.

По результатам исследования, проведенного согласно протоколу GA<sup>2</sup>LEN (Global Allergy and Asthma European Network — Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе) в двух центрах Российской Федерации (гг. Москва и Томск) у подростков 15-18 лет в 2008-2009 гг., распространенность симптомов бронхиальной астмы и установленный диагноз по данным анкетирования составили 19,9 и 7,2 %, соответственно. По результатам углубленного обследования, проведенного на втором этапе исследования, у 5,1% подростков диагноз БА был верифицирован, что в значительной степени превалирует над данными официальной статистики распространенности БА (примерно в два раза ниже выявленной).

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) на 2013 г. в США 22 млн. (7,3%) человек страдали БА. Из них 6,1 млн. (8,3%) - дети, при этом 4,2% - пациенты в возрасте от 0 до 4 лет; 9,9% - дети от 5 до 14 лет; 8,6% - от 15 до 18 лет. Согласно данному отчету показатель смертности от астмы у детей составил 3,0 на 1 млн.

## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

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

Гиперреактивность дыхательных путей связана с чрезмерным сокращением гладкой мускулатуры в ответ на неспецифические раздражители и вирусные инфекции, а в случае с пациентами, страдающими атопией, – в ответ на воздействие специфических аллергенов. Цитокиновый каскад аллергической реакции, развивающийся в сенсibilизированном организме при повторном контакте с аллергеном, обуславливает развитие аллергического воспаления, повреждение тканей и способствует сужению и гиперреактивности дыхательных путей. Нейронные механизмы, инициированные воспалением, с высокой вероятностью также способствуют развитию гиперреактивности дыхательных путей.

Бронхиальная обструкция инициируется сочетанием отека, инфильтрации, повышенной секреции слизи, сокращения гладкой мускулатуры и сдувания эпителия. Эти изменения в значительной степени обратимы; однако, при тяжелом течении, обструкция дыхательных путей может носить прогрессирующий характер и стать постоянной.

Структурные изменения, ассоциированные с ремоделированием дыхательных путей, включают гиперплазию гладких мышц, гиперемии с повышенной васкуляризацией субэпителиальной ткани, утолщение базальной мембраны и субэпителиальное депонирование различных структурных белков, а также потерю нормальной растяжимости дыхательных путей. Ремоделирование, первоначально подробно описанное при астме у взрослых, также присутствует у детей, по крайней мере, при тяжелом персистирующем течении болезни.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Множество факторов, упоминающихся в классификации астмы, призваны учесть особенности течения и облегчить выбор препаратов базисной терапии. Закономерно выделение таких критериев в классификации астмы, как этиология, степень тяжести и уровень контроля, а также период болезни.

Выделяют **аллергическую** и **неаллергическую** формы БА, которые характеризуются специфическими клиническими и иммунологическими признаками. При неаллергическом варианте аллергенспецифические антитела при обследовании не выявляются, имеет место низкий уровень сывороточного иммуноглобулина Е (IgE), отсутствуют другие доказательства вовлечения иммунологических механизмов I типа в патогенез заболевания. Однако, у некоторых пациентов, которые не могут быть охарактеризованы как атопики и не имеют сенсibilизации в раннем возрасте на распространенные аллергены, развитие IgE-опосредованной аллергии наступает позднее при экспозиции высоких доз аллергенов, часто в сочетании с адьювантами, такими как табачный дым.

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

В зависимости от периода болезни:

- **обострение** — эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, или заложенности в грудной клетке, либо комбинации перечисленных симптомов. Вместе с тем, наличие симптомов у пациентов с астмой может являться проявлением заболевания, а не обострением. Если же у пациента к имеющимся симптомам добавляется дополнительная (сверх имеющейся) потребность в бронхолитиках короткого действия, увеличивается количество дневных и ночных симптомов, появляется выраженная одышка, — констатируют обострение астмы, которое также необходимо классифицировать по степени тяжести.

- **ремиссия** — полное отсутствие симптомов болезни на фоне отмены базисной противовоспалительной терапии. Стоит отметить, что у детей в пубертатном периоде иногда регистрируется спонтанная ремиссия заболевания.

Уровень контроля является наиболее предпочтительным и общепринятым динамическим критерием (табл.2). **Контроль** — купирование проявлений болезни при применении адекватной базисной противовоспалительной терапии. Достижение контроля - основная цель лечения астмы. В клинической практике его составляют следующие компоненты: степень контроля над имеющимися симптомами и оценка рисков прогрессирования заболевания.

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

- выраженность дневных и ночных симптомов;
- потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах (КДБА);
- ограничение физической активности.

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

Факторами риска обострений БА являются:

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

Факторы риска для стойкого снижения показателей функции внешнего дыхания (ФВД):

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

Факторами риска развития нежелательных явлений являются:

- частые курсы ОГКС, высокие дозы/мощных ИГКС, P450 ингибиторы.

Упрощенный алгоритм оценки контроля над бронхиальной астмой представлен в табл. 2 [GINA2014,2015].

Оценка контроля над бронхиальной астмой у детей (симптомы БА за последние 4 нед.).

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

\* — за исключением использования бронходилататоров перед физической нагрузкой.

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

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

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Типичный симптомокомплекс составляют повторяющиеся приступы кашля, свистящее дыхание, затрудненное дыхание или чувство стеснения в груди, вызванные различными триггерами (такими как респираторная инфекция, табачный дым, контакт с животными или пылью и т.д.; физической нагрузкой, стрессом) и проявляются в основном ночью или ранним утром (уровень доказательности А–В).

У детей в возрасте младше 2-х лет могут также отмечаться: шумное дыхание, рвота, связанная с кашлем; ретракция (втяжение уступчивых мест грудной клетки); трудности с кормлением (стонущие звуки, вялое сосание); изменения частоты дыхания.

## ДИАГНОСТИКА

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

Таблица 3.  
Диагностика астмы у детей

Анамнез	
Повторяющиеся респираторные симптомы (свистящее дыхание, кашель, одышка, стеснение или заложенность в груди)	
Обычно отмечаются ночью / ранним утром	
Провоцируются физической нагрузкой, вирусной инфекцией, табачным дымом, пылью, контактом с животными (домашними питомцами), плесенью, сыростью, изменениями погоды, стрессом (смехом, плачем), аллергенами	
Атопия в анамнезе (атопический дерматит, пищевая аллергия, аллергический ринит)	
Астма или аллергические болезни в семейном анамнезе	
Физикальное обследование	
Аскультация легких – свистящие хрипы (иногда только при форсированном выдохе; удлинение выдоха)	
Симптомы / признаки других атопических болезней (АР или / и АтД)	
Оценка легочной функции (спирометрия с бронходилатационным тестом предпочтительнее теста ПСВ, который, тем не менее, также может использоваться)	
Оценка атопии (кожное тестирование или определение титра специфических антител класса IgE (sIgE) в сыворотке крови)	
Исследования для исключения альтернативных диагнозов (например, рентген грудной клетки)	
Клиническое обследование	
Оценка воспаления дыхательных путей (FeNO, эозинофилы в мокроте)	
Оценка гиперреактивности бронхов (неспецифические исследования бронхов, например, тест с метахолином, с физической нагрузкой)	

При диагностике астмы, кроме подтверждения наличия эпизодических симптомов обратимой обструкции дыхательных путей, необходимо исключить другие, как распространенные, так и редкие нозологии (табл. 4). Типичные проявления некоторых патологических процессов, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику, представлены в табл. 5.

Таблица 4.  
Дифференциальный диагноз астмы у детей.

Патология	Типичные проявления
Рецидивирующие респираторные вирусные инфекции	Преимущественно кашель, отделяемое из носовых ходов, затруднение носового дыхания <10 дней; свистящее дыхание обычно легкой степени выраженности, нет симптомов между эпизодами инфекции
Острый бронхолит	Заболевание встречается у детей до 2 лет, тяжело протекает у

		пациентов, родившихся недоношенными и с бронхолегочной дисплазией, обычно развивается на 2-5 день острой инфекции верхних дыхательных путей, характеризуется нарастающим в течение 3-4 дней кашлем, одышкой экспираторного типа, тахипноэ 50-70 в минуту, мелкопузырчатыми хрипами и/или крепитацией в легких с обеих сторон, нередко также выявляются сухие свистящие хрипы. Эффект от бронхоспазмолитической терапии у большинства детей отсутствует.
Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР)		Рецидивирующие бронхиты, кашель, недостаточный эффект от противоастматической терапии. Может наблюдаться легко возникающая рвота, изжога, особенно после приема большого объема пищи.
Аспирация инородного тела		Эпизод грубого сильного кашля и/или стридора во время еды или игры в анамнезе, рецидивирующие бронхиты, затяжные пневмонии и кашель, локальные изменения в легком (ателектаз, односторонняя эмфизема). Хрипы чаще носят односторонний характер
Трахеопищеводный свищ, дисфагия		Рецидивирующие бронхиты, затяжные пневмонии и кашель, поперхивание во время еды или питья, появление или увеличение количества хрипов в легких после еды или питья
Врожденные пороки сердца		Сердечный шум; цианоз во время еды, плохая прибавка в весе; тахикардия; тахипноэ или гепатомегалия; недостаточная эффективность противоастматической терапии
Трахеомаляция или бронхомаляция		Шумное дыхание во время плача, еды или острой респираторной инфекции, грубый кашель, втяжение уступчивых мест грудной клетки на вдохе или выдохе; симптомы часто отмечаются с рождения, недостаточная эффективность противоастматической терапии
Муковисцидоз (кистозный фиброз)		Кашель практически с рождения; рецидивирующие респираторные инфекции; плохая прибавка в массе тела вследствие мальабсорбции; обильный жидкий жирный стул
Первичная дискинезия	цилиарная	Кашель и, как правило, нетяжелые рецидивирующие респираторные инфекции; хронические отиты, гнойное отделяемое из носовых ходов; недостаточная эффективность противоастматической терапии; обратное расположение внутренних органов (situs inversus) приблизительно у 50% детей с этим заболеванием
Бронхоэктазы этиологии	другой	Кашель с гнойной или слизисто-гнойной мокротой; недостаточная эффективность противоастматической терапии; бронхоэктазы по данным компьютерной томографии легких.
Туберкулез		Постоянное шумное дыхание и кашель; лихорадка, не поддающаяся лечению обычно используемых антибиотиков; увеличение лимфоузлов; недостаточный ответ на терапию бронходилататорами или ИГКС; контакт с больным туберкулезом
Сосудистое кольцо		Часто – постоянное шумное дыхание; громкий кашель с металлическим оттенком; дисфагия при глотании твердой пищи; недостаточная эффективность противоастматической терапии
Саркоидоз		Неспецифические общие симптомы: субфебрильная температура, слабость, потеря массы тела, ночные поты, также возможны артралгии. При вовлечении легочной ткани и значительном увеличении внутригрудных лимфоузлов (л/у) – кашель, одышка, боли в грудной клетке. Диагностика на основании оценки клинической картины и результатов гистологического исследования биопсии л/у (неказеозные гранулемы).

Увеличенные лимфатические узлы или опухоль	Кашель, отсутствие эффекта от противоастматической терапии, характерные изменения на рентгенограмме и/или компьютерной томограмме органов грудной клетки
Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА)	Субфебрилитет, продуктивный кашель с мокротой коричневого цвета, иногда – кровохарканье, боль в груди, свистящие хрипы, центрально расположенные цилиндрические бронхоэктазы. Встречается наиболее часто у пациентов с муковисцидозом и БА. Определяются: высокий уровень общего иммуноглобулина Е (IgE), значительное повышение специфических IgE и IgG к <i>Aspergillus fumigatus</i> , возможно проведение кожного тестирования с антигеном <i>Aspergillus fumigatus</i>
Бронхолегочная дисплазия	Чаще – у недоношенных детей; очень низкая масса тела при рождении; необходимость в длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или кислородотерапии; респираторные нарушения присутствуют с рождения
Анафилаксия	Симптомы анафилаксии, как правило, развиваются быстро, могут наблюдаться: гиперемия кожи, инъектированность склер и/или кожи, крапивница, ангиоотек, головокружение, слабость, синкопальные состояния, сердцебиение, за грудиные боли, гастроинтестинальные симптомы (затруднение глотания, вздутие живота, тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея), головные боли, нечеткость зрения и т.д. Респираторные симптомы встречаются у 68% пациентов: заложенность носа, ринит, першение в горле, кашель, осиплость голоса, свистящие хрипы, одышка, затруднение дыхания. Симптомы астмы как проявления анафилаксии требуют системного подхода к лечению, в том числе, назначения эпинефрина в дополнение к противоастматической терапии. Рецидивирующие лихорадки и инфекции (в том числе, не респираторные); плохая прибавка в массе тела.
Первичные иммунодефицитные состояния	
Дисфункция голосовых связок	Симптомы (одышка, свистящее дыхание, дисфония, стридор) часто появляются внезапно и быстро исчезают. Бронхоспазмолитическая терапия неэффективна.
Психогенный кашель	Громкий кашель, отсутствие связи с воздействием аллергена, респираторной инфекции или физической нагрузкой. Возможная связь с отрицательными психоэмоциональными факторами. Во время сна симптомы отсутствуют.
Аффективно-респираторные приступы	Жалобы на затруднение вдоха. Приступ нередко начинается с глубоких частых вдохов, улучшение при задержке дыхания.

### Оценка легочной функции

Показатели внешнего дыхания используются как для диагностики, так и для мониторинга астмы. Однако, важно помнить, что нормальные результаты не исключают диагноза астмы, особенно в случае интермиттирующей формы или при легком течении. Определение показателей при наличии симптомов может повысить чувствительность диагностического теста.

*Спирометрия* рекомендуется для детей достаточно взрослых, чтобы правильно выполнить исследование (не только провести маневр форсированного выдоха, но и повторить его); минимальный возраст 4-6 лет. Диагностически значимые показатели в настоящее время не отличаются от таковых у взрослых (ОФВ<sub>1</sub>: 80% прогнозируемого значения, обратимый после бронходилатации на  $\geq 12\%$  или 200 мл). Оценка ПСВ при проведении теста на обратимость бронхообструкции менее надежна.

У детей до пяти лет рекомендуется использовать исследование дыхательной функции, позволяющее оценить наличие и минимального взаимодействия (такое как краткосрочное функциональное ограничение дыхания).

Пикфлоуметрия (определение ПСВ) — важный метод как для диагностики БДК и для оценки ответа пациента на терапию. Наличие провоцирующих факторов, способных вызвать индивидуальное изменение.

Пикфлоуметры относительно недороги, просты в использовании и идеально подходят для использования пациентами старше 5 лет в домашних условиях. ПСВ измеряют утром и вечером до приема базисной терапии. Регулярное дневное самоконтроль ежедневна регистрируя в нем не только показатели ПСВ, но и симптомы.

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

Диагностическим критерием астмы является суточная вариабельность ПСВ более 13% вычисленная как

$$\frac{(\text{ПСВ}_{\text{max}} - \text{ПСВ}_{\text{min}})}{\text{ПСВ}_{\text{ср}}} \times 100\%$$

Также определяют среднюю вариабельность за неделю.

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

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

### Оценка гиперреактивности и воспаления дыхательных путей

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

У пациентов с симптомами, характерными для БА, но с нормальными показателями функции легких, в постановке диагноза БА может помочь исследование реакции дыхательных путей на физическую нагрузку. У некоторых детей симптомы БА провоцирует только физическая нагрузка. В этой группе полезно проведение нагрузочного теста (6-минутный протокол нагрузки бегом). Использование этого метода исследования совместно с определением ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ может быть полезно для постановки точного диагноза БА.

### Оксид азота в выдыхаемом воздухе (FeNO)

Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе может стать полезным диагностическим инструментом для обнаружения эозинофильного воспаления дыхательных путей, прогностическим показателем риска обострений при мониторинге астмы и оценки приверженности терапии кортикостероидами.

...рекомендуется проведение короткого пробного курса терапии (три месяца) ингаляционными глюкокортикостероидами. Значительные улучшения во время периода лечения и ухудшение после завершения терапии подтверждают диагноз астмы, хотя отсутствие эффекта не исключает диагноз полностью (уровень доказательности D).

## **ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ**

- *Бронхиальная астма, atopическая форма, легкое интермиттирующее течение, контролируемая, период ремиссии*
- *Бронхиальная астма, atopическая форма, легкое персистирующее течение, частично контролируемая*
- *Бронхиальная астма, atopическая форма, среднетяжелое течение, неконтролируемая.*
- *Бронхиальная астма, atopическая форма, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая, обострение*
- *Бронхиальная астма, неatopическая форма, легкое персистирующее течение, контролируемая, период ремиссии*

## **ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

Общепризнанно, что астма — заболевание хроническое, и в современных условиях вылечить его нельзя, однако существуют эффективные способы обеспечить больному хорошее качество жизни с минимальными рисками. В связи с этим главной целью терапии бронхиальной астмы является достижение контроля над заболеванием, который складывается из наблюдения за симптомами и регулирования факторов риска неблагоприятных исходов с обеспечением хорошего уровня физической активности, минимизацией риска обострений и возникновения побочных эффектов от лечения, а также предупреждения формирования фиксированной бронхиальной обструкции.

Лечение астмы должно представлять собой циклический непрерывный процесс, включающий оценку состояния пациента, коррекцию терапии (медикаментозной и немедикаментозной) и обязательный контроль ответа на проводимое лечение. На сегодняшний день современные клинические рекомендации по лечению астмы у детей

руководствуются принципом постоянного контроля. Оценивая состояние ребенка с бронхиальной астмой, необходимо:

1. Определить степень контроля над болезнью:
  - контроль симптомов за последние 4 недели;
  - выявить факторы риска, определить показатели ФВД.
2. Проконтролировать терапию:
  - Проверить технику ингаляции и определить степень приверженности терапии;
  - Проконтролировать нежелательные явления;
  - Оценить индивидуальный письменный план терапии;
  - Определить отношение пациента и его родителей к астме; совместно сформулировать цели лечения.
3. Исключить сопутствующую патологию, которая может ухудшать течение астмы, становиться одной из причин обострений и снижения качества жизни:
  - Исключить риносинусит, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, ожирение, обструктивное апноэ сна, депрессию, тревожные расстройства.

Комплексный подход к лечению при подтвержденном диагнозе включает ряд компонентов:

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

Каждый элемент играет важную роль в достижении успеха.

### **Ограничение воздействия триггеров**

Возникновение симптомов и развитие обострений астмы провоцируют различные специфические и неспецифические раздражители. Естественно, что ограничение их воздействия на организм пациента может оказывать влияние на снижение активности болезни. Однако, все элиминационные мероприятия должны иметь персонафицированный характер, их проведение рентабельно и эффективно только в случае тщательного предварительного аллергологического обследования (включая анамнез для оценки клинической значимости, кожное тестирование и/или определение титра sIgE). Аллергены внутри помещений (пылевые клещи, домашние питомцы, тараканы и плесневые грибы) считаются основными триггерами и являются целью специфических вмешательств (уровень доказательности B-D, в зависимости от аллергена и процедуры). Полная элиминация аллергенов обычно невозможна, а некоторые мероприятия влекут за собой значительные расходы и неудобства, зачастую обладают лишь ограниченной эффективностью.

С внешними аллергенами справиться еще сложнее, единственным рекомендуемым подходом может быть нахождение внутри помещений в течение определенных периодов времени (при пыльцевой сенсibilизации). Положительный эффект имеет отказ от курения и ограничение контакта с табачным дымом у детей, страдающих астмой (уровень доказательности B).

### **Фармакотерапия**

Контроль над болезнью при применении наименьшего возможного количества лекарственных препаратов – основная задача фармакотерапии астмы. Фармакологическая

терапия подбирается путем ступенчатого подхода в соответствии с уровнем контроля; при этом необходимо дифференцировать текущее состояние и риск развития обострения (см рис. 1). В том случае, если, несмотря на правильную технику ингаляции, соблюдение элиминационных мероприятий, купирование симптоматики сопутствующих заболеваний (например, аллергического ринита) при подтвержденном диагнозе астмы контроль не достигнут через 1—3 месяца, следует рассмотреть возможность перехода на следующую ступень лечения. Когда контроль достигнут и сохраняется в течение как минимум трех месяцев, можно рассмотреть возможность перехода на предыдущий этап лечения (уровень доказательности В).

**Классы лекарственных препаратов и их характеристики**  
Лекарственные средства, применяемые для фармакотерапии астмы можно разделить на два больших класса в зависимости от цели их назначения: препараты для быстрого купирования симптомов (препараты скорой помощи) и средства для долгосрочного контроля над болезнью (средства базисной - поддерживающей, противовоспалительной, терапии).

**Препараты, применяемые для быстрого купирования симптомов**  
Препараты данной группы быстро, в течение нескольких минут, купируют симптомы астмы путем бронходилатации. Применение ингаляционных коротко действующих  $\beta_2$ -агонистов (КДБА), чаще всего *сальбутамола*, в качестве препаратов скорой помощи первой линии единогласно рекомендуется детям всех возрастов (уровень доказательности А). Препараты данной группы обычно назначаются «по требованию», однако, частое или длительное применение свидетельствует о необходимости пересмотреть базисную терапию. Регулярное назначение и применение данных средств может сопровождаться развитием тяжелых, в том числе жизнеугрожающих обострений.

Кроме КДБА к этой группе препаратов относятся *антихолинергические препараты, аминофиллин* и *пероральные короткодействующие  $\beta_2$ -адреномиметики*.

По сравнению с другими препаратами, облегчающими симптомы, КДБА оказывают более быстрое и сильное воздействие на гладкую мускулатуру дыхательных путей, обладают более благоприятным профилем безопасности. Возможными побочными эффектами являются самостоятельно купирующийся дозозависимый тремор и тахикардия.

Антихолинергические средства (например, *ипратропия бромид*), являются препаратами второй линии, они менее эффективны, чем КДБА.

*Аминофиллин* (состоит на 80% из *теофиллина* (1,3-диметилксантин) и на 20% *этилендиамина*) не следует применять для купирования симптомов астмы в связи с неудовлетворительным профилем безопасности. Кроме высокого риска развития собственных нежелательных явлений, повышает вероятность развития побочных эффектов глюкокортикоидов, минералокортикоидов (гипернатриемия), средств для наркоза (возрастает риск возникновения желудочковых аритмий), ксантинов и средств, возбуждающих ЦНС (увеличивает нейротоксичность), а также бета-адреномиметиков; антигистаминные препараты, бета-адреноблокаторы, *мексилетин*, *эритромицин* - усиливают действие (связываются с ферментативной системой цитохрома P450 и замедляют биотрансформацию аминофиллина).

Применение *пероральных КДБА* у детей не рекомендуется.

**Препараты, применяемые для долгосрочного контроля над астмой (базисной терапии)**  
**Ингаляционные кортикостероиды (ИГКС)**

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

активности. ИГКС являются наиболее эффективными препаратами и составляют первую линию терапии для контроля над бронхиальной астмой любой степени тяжести в виде монотерапии или в составе комбинации (уровень доказательности А-В).

У пациентов, ранее не получавших лечения, в качестве стартовой терапии должна назначаться монотерапия низкими дозами ИГКС (табл. 5).

Более 80% клинического эффекта достигается при применении низких и средних доз. Поэтому при их неэффективности (особенно при совместном применении с другими средствами базисной терапии, например  $\beta_2$ -агонистами длительного действия) необходимо повторно оценить технику ингаляции, приверженность пациента/родителей выполнению врачебных рекомендаций и провести ревизию диагноза.

Следует отметить, что в настоящее время нет убедительных доказательств эффективности применения ИГКС в низких дозах в качестве поддерживающей терапии для профилактики интермиттирующих эпизодов свистящего дыхания, спровоцированного вирусными инфекциями, у детей раннего возраста.

Таблица 5.

Соответствие доз ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) для детей младше 5 лет.

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

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

Таблица 6.

Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ИГКС для базисной терапии астмы у детей старше 6 лет (по GINA 2015 г.)

Препарат	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Беклометазона дипропионат (аэрозольный ингалятор на основе хлорфторуглерода)	100-200	>200-400	>400
Беклометазона дипропионат (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)	50-100	>100-200	>200
Будесонид (порошковый ингалятор)	100-200	>200-400	>400
Будесонид (небулайзер)	250-500	>500-1000	>1000
Циклесонид (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)	80	>80-160	>160
Флутиказона пропионат (порошковый ингалятор)	100-200	>200-400	>400
Флутиказона пропионат (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)	100-200	>200-500	>500

или снижения минеральной плотности костей в детстве очень низкие. Влияние на конечный рост, особенно среди более чувствительных подгрупп пациентов, принимающих большие дозы ИГКС, требует дальнейших исследований. При одновременной терапии астмы, аллергического ринита и атопического дерматита следует принимать во внимание общую стероидную нагрузку.

#### *Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР)*

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

АЛТР рекомендованы как препараты второго выбора после ИГКС в низких дозах, иногда - как альтернативная терапия первой линии на Ступени 1; кроме того, АЛТР используют в качестве дополнительного средства на последующих этапах терапии.

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

#### *Длительно действующие агонисты $\beta_2$ -адренорецепторов (ДДБА)*

Препараты данной группы представляют *салметерол* и *формотерол*, оказывающие длительное бронхорасширяющее действие.

ДДБА следует назначать только в комбинации с ИГКС (уровень доказательности А). У детей старшего возраста и у взрослых комбинации ИГКС + ДДБА продемонстрировали лучшую эффективность, чем монотерапия ИГКС в более высоких дозах. В настоящее время доказательная база эффективности комбинаций ИГКС + ДДБА у маленьких детей не достаточна, с чем связано ограничение в рекомендациях детям младше 4-5 лет.

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

На сегодняшний день для базисной терапии астмы на территории РФ доступны следующие комбинированные препараты: *салметерол + флутиказон* (разрешен с 4 лет), *формотерол +*

будесонид (разрешен с 6 лет), формотерол + мометазон (разрешен с 12 лет), формотерол + беклометазон (разрешен с 12 лет), вилантерол + флутиказон (разрешен с 12 лет).

### Кромоны

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

Таким образом, роль кромонов в базисной терапии у детей, несмотря на хороший профиль безопасности, ограничена в связи с отсутствием доказательств их эффективности (уровень доказательности А).

### Теофиллин

Теофиллин – производное ксантина пролонгированного действия, обладает бронхорасширяющими свойствами и легким противовоспалительным действием. Однако, использование теофиллина у детей проблематично из-за возможности тяжелых быстро возникающих (сердечная аритмия, судороги, остановка дыхания, смерть) и отсроченных (нарушение поведения, проблемы в обучении и пр.) побочных эффектов, в связи с чем требуется мониторинг его концентрации в крови. При назначении теофиллина необходимо помнить, что тяжелым проявлениям токсичности не всегда предшествуют легкие; из-за особенностей фармакокинетики клиренс теофиллина может снижаться при повышении температуры тела и при приеме ряда препаратов (метаболизм которых осуществляется с участием печеночных ферментов), что может привести к нежелательным явлениям даже при применении ранее безопасных доз.

Комбинация теофиллин + ИГКС менее эффективна, чем ДДБА + ИГКС (уровень доказательности В).

Таким образом, применение теофиллина в качестве препарата базисной терапии второй линии допустимо лишь в случаях, когда другие варианты терапии недоступны.

### Омализумаб

Омализумаб (антитела к IgE) показан детям с аллергической персистирующей астмой, плохо контролируемой другими препаратами (уровень доказательности А). Он значительно облегчает симптомы и снижает количество обострений, улучшает качество жизни и, в меньшей степени, легочную функцию. Расчет дозы препарата осуществляется на основании исходного уровня IgE и веса пациента (табл. 7, 8).

Таблица 7.

Расчет дозы омализумаба для п/к введения каждые 4 нед, мг

Исходный уровень IgE, МЕ/мл	Масса тела, кг									
	>20– 25	>25– 30	>30– 40	>40– 50	>50– 60	>60– 70	>70– 80	>80– 90	>90– 125	>125– 150
≥30–100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100–200	150	150	150	300	300	300	300	300		
>200–300	150	150	225	300	300	Назначается 1 раз в 2 нед (см. табл. 8)				
>300–400	225	225	300							
>400–500	225	300								
>500–600	300	300								
>600–700	300									

Стратегии фармакотерапии  
Особенности фармакотерапии астмы обусловлены возрастными различиями: необходимо помнить о возможном слабом ответе на лечение у детей раннего возраста и влиянии комплаенса на приверженность терапии у подростков.

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

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

**Терапия 1 ступени:** Симптоматическая терапия (КДБА) по потребности (уровень доказательности D). Рекомендуется для пациентов с редкими симптомами (менее 2 раз в неделю), возникающими только в дневное время и длящимися непродолжительное время (до нескольких часов). Категорически не рекомендуется использование длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА) в качестве симптоматической терапии без базисного лечения ИГКС вследствие высокого риска летального исхода астмы (уровень доказательности A). Не рекомендованы к использованию у детей пероральные  $\beta_2$ -агонисты и аминофиллин в связи с высоким риском развития тяжелых нежелательных явлений данных препаратов, что превышает возможную пользу от их применения. Учитывая тот факт, что до настоящего времени нет достаточных данных о том, что монотерапия КДБА абсолютно безопасна даже для пациентов с редкими симптомами, уже на первой ступени терапии может быть рекомендовано назначение низких доз ИГКС пациентам с факторами риска неблагоприятного исхода БА (уровень доказательности B).

**Терапия 2 ступени:** низкие дозы препарата базисной терапии и симптоматическая терапия (КДБА) по потребности. Предпочтительно в качестве базисной терапии использовать ИГКС

(уровень доказательности А). Альтернативным вариантом являются антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), особенно для пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом, хотя эти препараты являются менее эффективными по сравнению с ИГКС. Для пациентов с астмой, симптомы которой проявляются преимущественно в определенный сезон (пыльцевая сенсibilизация) рекомендовано назначение базисной терапии ИГКС с момента появления симптомов и в течение всего периода цветения причинно-значимых растений, а также дополнительно 4 недели (уровень доказательности D). Дошкольникам с вирус-индуцированными обострениями БА может быть рекомендовано периодическое или эпизодическое использование ИГКС, однако, предпочтительным вариантом все же признается регулярная терапия. Не рекомендовано рутинное использование кромонов вследствие их низкой эффективности (уровень доказательности А) и сложного режима применения.

**Терапия 3 ступени:** один или два базисных препарата в комбинации с ДДБА и КДБА по потребности. Предпочтительным вариантом для подростков является применение низких доз ИГКС в сочетании с ДДБА (уровень доказательности А), для детей 6-11 лет – средние дозы ИГКС (удвоение низкой дозы ИГКС) и КДБА по потребности. Альтернативой может служить добавление антагонистов лейкотриеновых рецепторов к низким дозам ИГКС в качестве базисной терапии и КДБА по потребности.

**Терапия 4 ступени:** два или более базисных препарата и симптоматическая терапия по потребности. Для подростков старше 11 лет возможно применение низких доз ИГКС в сочетании с формотеролом (уровень доказательности А) в качестве как базисной, так и симптоматической терапии. Также используется комбинация средних/высоких доз ИГКС с ДДБА и КДБА по потребности (уровень доказательности В). Детям 6-11 лет, в отличие от взрослых, не рекомендуется добавление теофиллина в базисную терапию. Терапевтический выбор для детей 5 лет и младше на 4 ступени ограничен возраст-разрешенным диапазоном препаратов, использующихся при астме, следует рассмотреть возможность увеличения дозы ИГКС до средней либо, как альтернативный вариант, добавить антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Можно периодически повышать дозу базисного ИГКС в интермиттирующем режиме во время обострений (уровень доказательности D).

**Терапия 5 ступени:** На данной ступени детям 6 лет и старше с персистирующими симптомами астмы и обострениями несмотря на адекватную базисную терапию при условии правильной техники ингаляции и хорошего комплаенса, назначается препарат моноклональных антител к иммуноглобулину Е – омализумаб (уровень доказательности А). Детям не рекомендовано назначение оральных кортикостероидных препаратов в качестве базисной терапии.

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

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

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

\* - С дозой лекарственного препарата и (пр)  
\*\* - В дозированных порошковых ингаляторах, за  
используются несколько различных систем образования турбулентности  
новолайзер, твистхейлер.

После ингаляции лекарственных средств с использованием ДПИ и ДАИ, активизируемого вдохом, рекомендуется прополоскать полость рта для исключения риска развития местного кандидоза.

После каждой ингаляции с использованием небулайзера проводится пульсоксиметрия и пикфлоуметрия, показатели записываются в индивидуальный дневник. В случаях использования лицевой маски, кроме полоскания зева требуется умыть лицо ребенка и промыть глаза. При отсутствии принудительной вентиляции помещения обязательно проветривают.

### Иммунотерапия

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

Однако, СИТ не рекомендуется при тяжелой астме из-за высокого риска развития системных реакций.

На сегодняшний день СИТ рекомендуется проводить детям с возраста 5 лет.

Аллергенспецифическую иммунотерапию должен проводить специалист аллерголог-иммунолог. Подбор препарата и пути введения осуществляется специалистом индивидуально. Сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) более предпочтительна для детей, безболезненна и удобна с позиции пути введения, что дает возможность применять этот метод в домашних условиях, и имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с подкожной иммунотерапией.

### **Обучение**

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

В процессе обучения медицинский специалист должен изложить необходимую пациенту и членам его семьи информацию о природе заболевания и необходимости постоянной терапии (даже при отсутствии выраженных симптомов болезни), элиминационных мероприятиях, основах фармакотерапии и различных типах препаратов («базисных» и «скорой помощи»). Образование пациента включает регулярный контроль техники использования лекарственных средств, обучение мониторингу симптомов астмы, пикфлоуметрии (у детей старше 5 лет) и ведению дневника самоконтроля.

Обучение пациента самостоятельному контролю заболевания - неотъемлемая часть процесса (уровень доказательности А), однако необходима стратификация образовательных программ в зависимости от возраста, с возрастающим участием старших детей в достижении контроля над астмой.

Оптимальным является составление персонализированного письменного плана, включающего как ежедневный режим применения препаратов базисной терапии, так и специфические инструкции по раннему выявлению и соответствующему лечению обострений. Навыки интерпретации симптомов имеют первостепенное значение, также как использование значений мониторинга ПСВ в качестве косвенного показателя текущего состояния (уровень доказательности А).

Первичное обучение необходимо дополнять другими образовательными мероприятиями (занятия в астма-школе). Одной из перспективных альтернатив является использование обучающих компьютерных программ и Интернет-ресурсов, особенно для детей старшего возраста и подростков (уровень доказательности В).

### **Мониторинг**

Пациентам с астмой рекомендуется регулярное наблюдение специалистом: каждые три месяца - для пациентов, получающих ежедневную базисную терапию; после обострения - через более короткий интервал времени (уровень доказательности D). Приемлемым считается только минимальное проявление симптомов.

Спирометрия - надежная мера мониторинга функции легких у детей, способных выполнить соответствующий тест. Измерение пиковой скорости выдоха рекомендуется как вариант оценки контроля и мониторинга в домашних условиях.

Важную роль отводится контролю приверженности терапии и техники ингаляций. Самоконтроль в домашних условиях (например, симптомы, ПСВ) – неотъемлемая часть персонального плана лечения. В случае отмены базисной терапии мониторинг следует продолжать.

Пикфлоуметрия (определение ПСВ) — важный метод для оценки ответа пациента на терапию, анализа провоцирующих факторов, составления индивидуального плана действий. Последние модели пикфлоуметров относительно недороги, портативны, выполнены из пластика и идеально подходят для использования пациентами старше 5 лет в домашних условиях с целью ежедневной оценки течения БА. ПСВ измеряют утром и вечером до приема базисной терапии, особенно это касается ингаляций бронхолитиков. Заполнение дневников самоконтроля с ежедневной регистрацией в нем симптомов, результатов ПСВ и проводимой терапии является неотъемлемой частью самоконтроля. Мониторинг ПСВ может быть информативен для ранней диагностики обострения заболевания. Дневной разброс показателей ПСВ (вариабельность более чем на 20%) свидетельствует о недостаточном контроле над астмой и высоком риске обострений.

Дополнительным мероприятием оценки эффективности терапии может стать *определение качества жизни и нежелательных явлений терапии*. Продолжаются исследования возможности использования определения концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе для контроля приверженности терапии и раннего выявления обострений болезни.

#### **Немедикаментозные методы воздействия**

Пациентам с БА (в отсутствие обострений) рекомендуется регулярная физическая активность (уровень доказательности А) под контролем врача лечебной физкультуры (кроме занятий на открытом воздухе в период палинации).

По показаниям, пациентам, достигшим контроль над астмой на фоне базисной терапии, совместно с врачом физиотерапевтом могут быть назначены физические факторы воздействия. Детям с БА показано санаторно-курортное лечения в медицинских организациях бронхо-легочного профиля.

## **ОБОСТРЕНИЯ АСТМЫ**

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

В то время как предложены подробные критерии оценки степени тяжести (табл.10), объективных критериев для определения обострения и/или его дифференциации от отсутствия контроля не существует.

Тем не менее, учитывая современный подход, определение обострения астмы можно сформулировать следующим образом - острый или подострый эпизод прогрессирующего ухудшения состояния, обусловленного обструкцией дыхательных путей.

Выделяют острый, или подострый, и прогрессирующий характер нарастания проявлений; выявление степени сужения дыхательных путей предпочтительнее, чем общепринятая оценка симптомов.

Обострения могут различаться по тяжести, от легких до фатальных; их разделяют на четыре категории, от легких до угрожающих жизни. Тяжесть оценивается на основании клинической

картины или объективных показателей (табл. 10). Однако, такую классификацию сложно применять у младенцев и детей дошкольного возраста при отсутствии оценки легочной функции.

Таблица 10.  
Оценка тяжести обострений

Признак	Легкое	Среднетяжелое	Тяжелое	Крайне тяжелое (астматический статус)
Частота дыхания	Учащенное	Выраженная экспираторная одышка	Резко выраженная экспираторная одышка	Тахипноэ или брадипноэ
Участие вспомогательной мускулатуры, втяжение яремной ямки	Нерезко выражено	Выражено	Резко выражено	Парадоксальное торако-абдоминальное дыхание
Свистящее дыхание	Обычно в конце выдоха	Выражено	Резко выражено	«Немое» легкое, отсутствие дыхательных шумов
Пульс	<100 в минуту (в зависимости от возраста)*	<140 в минуту (в зависимости от возраста)*	>140 в минуту (в зависимости от возраста)*	Брадикардия (в зависимости от возраста)*
Физическая активность	Сохранена	Ограничена	Положение вынужденное	Отсутствует
Разговорная речь	Сохранена	Ограничена, произносит отдельные фразы	Речь затруднена	Отсутствует
Сфера сознания	Иногда возбуждение	Возбуждение	Возбуждение, испуг дыхательная паника	Спутанность сознания, гипоксическая или
ПСВ, % нормы или лучших показателей	>60-70	>50-70	≤50	<25
Насыщение крови кислородом (SaO <sub>2</sub> ), % в потоке воздуха	>95	91-95	<90	<90
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	Нормальные значения	Более 60 мм рт.ст.	Менее 60 мм рт.ст.	Менее 60 мм рт.ст.
Газовый состав артериальной крови (P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> ), мм рт.ст.	<42	<42	>42	-

\*Примечание: нормальная частота дыхания у детей младше 5 лет:

- <60 в мин. для детей от 0 до 2 мес;
- <50 в мин. для детей от 2 до 12 мес;
- <40 в мин. для детей от 1 года до 5 лет.

Частота сердечных сокращений у детей при разной степени тяжести обострения БА:

- легкое обострение: <100 в мин.
- среднетяжелое обострение: <200 в мин. для детей от 0 до 3 лет  
<180 в мин. для детей от 4 до 5 лет

- тяжелое обострение: >200 в мин. для детей от 0 до 3 лет  
>180 в мин. для детей от 4 до 5 лет.

**Кроме оценки тяжести симптомов, обязательно следует:**

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

**При возможности, следует произвести объективные исследования:**

- Пульсоксиметрию (сатурация <90% является показанием для назначения интенсивной терапии; < 92% у детей до 5-летнего возраста до начала терапии кислородом или бронхолитиком – сопряжена с высоким риском осложнений и госпитализации)
- ПСВ у детей старше 5 лет

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

Бронходилатация - первая цель терапии обострений (уровень доказательности А). Мероприятия следует начинать еще в домашних условиях (часть плана действий при астме); в отделении скорой помощи - сразу после оценки степени тяжести, уточнив объем ранее проводимого лечения.

## **ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ ПРИ ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

**Мероприятия при обострении БА легкой и среднетяжелой степени (ПСВ>50%):**

- экстренно начинают ингаляционную терапию с 2—4 доз короткодействующего  $\beta_2$ -агониста (сальбутамола) с помощью дозирующего аэрозольного ингалятора со спейсером или небулайзера (уровень доказательности А)<sup>1</sup>. При легком и среднетяжелом обострении эффективность терапии КДБА в виде ДАИ со спейсером аналогична таковой при использовании небулайзера (уровень доказательности А). Иные бронхоспазмолитические средства – например, комбинированный препарат (фенотерол + ипратропия бромид) используется при отсутствии сальбутамола с помощью дозирующего аэрозольного ингалятора со спейсером или небулайзера (уровень доказательности А) для облегчения клинических симптомов (уровень доказательности А–В).

<sup>1</sup> Растворы и дозы для ингаляций через небулайзер:

- сальбутамол 1,0—2,5 мл на ингаляцию;
- комбинация фенотерола и ипратропия бромида: детям до 6 лет (масса тела — до 22 кг) — 0,5 мл (10 капель), 6—12 лет — 0,5—1,0 мл (10—20 капель), старше 12 лет — 1 мл (20 капель); разведение в чашечке небулайзера осуществляют изотоническим раствором натрия хлорида до общего объема 2—3 мл.

- дополнительный кислород необходим для коррекции гипоксемии (уровень доказательности А), параллельно проводят мониторинг насыщения крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ ). При тяжелых обострениях требуется контроль уровня газов артериальной крови ( $\text{PaCO}_2$ ). Целевое насыщение ( $\text{SaO}_2$ ) — более 94-98%. Предпочтение следует отдавать контролируемой или титруемой кислородотерапии над высокопоточной с концентрацией 100% (уровень доказательности В)

*Оценка эффективности бронхолитической терапии через 20 мин:*

- ✓ уменьшение одышки;
- ✓ улучшение проведения дыхания при аускультации;
- ✓ увеличение показателей пиковой скорости выдоха на 15% и более.

В случае если приступ БА купирован, ребенка можно оставить дома, сообщив о нем в детскую поликлинику по месту жительства, и рекомендовать применение ингаляционных бронхолитиков, а также удвоение дозы базисной терапии и элиминацию триггеров.

По показаниям назначают активное посещение пациента врачом скорой медицинской помощи через 3–6 ч.

- при положительном эффекте - продолжение бронхоспазмолитической терапии по потребности;
- Ингаляционные стероиды в очень высоких дозах через небулайзер эффективны в период обострения — проводят ингаляцию суспензии будесонида (в дозе 1—1,5 мг) через небулайзер. Назначение системных ГКС при обострении любой степени тяжести, кроме самой легкой, проводят при отсутствии других возможностей купирования состояния. Системные кортикостероиды (пероральные) наиболее эффективны, если их применение начать на ранней стадии обострения (уровень доказательности А). Рекомендованная доза преднизолона составляет 1–2 мг/кг/сут, до 20 мг у детей до 2 лет; до 30 мг у детей в возрасте от 2 до 5 лет; до 40 мг в возрасте 6-11 лет (уровень доказательности В); детям старше 12 лет - максимум 50 мг, в течение 3–5 дней (максимально — до 7 дней); продолжительность применения менее 7 дней минимизирует вероятность развития нежелательных явлений, детям младше 5 лет рекомендуется 3-5 дней терапии (уровень доказательности D). Препарат отменяют одномоментно, т.к. постепенное снижение дозы не оправдано (уровень доказательности В — для детей старше 5 лет; уровень доказательности D для детей младше 5 лет).
- при недостаточном эффекте и ухудшении состояния пациента — медицинская эвакуация пациента в стационар.

*В случае отказа родителей от медицинской эвакуации пациента в стационар (отказ оформляется в письменном виде):*

- ингаляция суспензии будесонида (в дозе 1—1,5 мг) через небулайзер;
- повторить ингаляцию бронхоспазмолитика;
- при отсутствии эффекта ввести внутримышечно преднизолон в дозе 1 мг/кг (либо, в исключительных случаях, допускается применение препарата внутрь в дозе 1—2 мг/кг, не более 40 мг) или провести повторную ингаляцию суспензии будесонида (1 мг) и бронхоспазмолитика каждые 4—6 ч. Родителям ребенка / законным представителям следует проконсультироваться у специалиста аллерголога-иммунолога для назначения базисной противовоспалительной терапии.

**Мероприятия при тяжелом обострении БА (ПСВ $\leq$ 50%) или жизнеугрожающем обострении (сонливость, спутанность сознания или «немое легкое»):**

- немедленная госпитализация
- экстренно одновременно начинают ингаляционную терапию КДБА (см. выше),
- оксигенотерапия кислородно-воздушной смесью с 50% содержанием кислорода (маска, носовые катетеры); целевое насыщение (SaO<sub>2</sub>) — более 94-98%;
- назначение системных глюкокортикостероидов (см. выше) одновременно с бронхоспазмолитиками;
- при тяжелом приступе БА, при анафилаксии или ангиоотеке показано внутривенное медленное введение эпинефрина в дозе 0,01 мг/кг (0,1 мл/кг в разведении 1:1000);
- аминофиллин и теофиллин не следует применять в терапии обострений БА в связи с неудовлетворительным профилем безопасности, а также в связи с наличием в арсенале более эффективных и безопасных КДБА;
- в случае перехода тяжелого затяжного приступа БА в стадию декомпенсации (астматический статус, «немое» легкое, гипоксическая кома) показаны интубация трахеи и ИВЛ со 100% кислородом в условиях работы специализированной выездной бригады скорой медицинской помощи; экстренная медицинская эвакуация пациента в стационар и госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии.

**Дополнительные мероприятия, применяемые в отделении интенсивной терапии, включают:**

1. Непрерывное вдыхание  $\beta_2$ -агонистов, антихолинергических препаратов через небулайзер каждый час или непрерывно;
2. Применение магния сульфата или смеси гелия с кислородом у детей не имеют достаточного количества доказательств эффективности; однако их применение возможно в случае отсутствия реакции на предыдущие способы лечения;
3. Внутривенное введение ГКС;
4. При наличии показаний интубация и ИВЛ.

Оценка ответа на проводимую терапию проводится каждые 1-2 часа.

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

- Отсутствие ответа на сальбутамол в течение 1-2 часов.
- Любые признаки тяжелого обострения.
- Учащение ЧДД.
- Снижение сатурации O<sub>2</sub>.

**Антибактериальная терапия показана только при наличии рентгенологически подтвержденной пневмонии или другой бактериальной инфекции!**

**Седативные препараты строго противопоказаны!**

**Противопоказаны муколитики, фитопрепараты, горчичники, банки, все виды физиолечения, пролонгированные бронхолитики (метилксантины и  $\beta_2$ -агонисты), антигистаминные препараты!**

**Факторы высокого риска неблагоприятного исхода:**

- тяжелое течение БА с частыми рецидивами;

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

### **Госпитализация детей с обострением БА**

Клиническое состояние пациента и показатели ФВД через 1 ч после начала терапии (после 3 ингаляций бронхоспазмолитика) более значимы для решения вопроса о необходимости госпитализации по сравнению с исходным состоянием

#### *Показания к госпитализации*

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

*Пациента транспортируют в положении сидя в условиях кислородотерапии.*

### **Прогноз**

При хорошем уровне контроля БА прогноз благоприятный, при частичном контроле или при неконтролируемой БА возможен летальный исход.

Необходимо помнить, что несвоевременное введение системных и ингаляционных глюкокортикостероидов при среднетяжелой и тяжелой степени приступа БА повышает риск неблагоприятного исхода.

## **ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ**

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

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

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

Детям с обострением БА лечебные мероприятия могут проводиться амбулаторно, бригадой «скорой помощи», в отделениях неотложной помощи, в дневном / круглосуточном стационаре.

## **ПРОФИЛАКТИКА**

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

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

В настоящее время единственным доказанным изменяемым фактором окружающей среды, который можно с уверенностью рекомендовать для первичной профилактики астмы является ограничение контакта с табачным дымом в период беременности и новорожденности (уровень доказательности В).

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

## **ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ**

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

При недостаточном контроле над БА возможно формирование стойкой бронхиальной обструкции.

При наличии факторов риска (см. выше) возможен летальный исход.

## ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>
2. <http://www.aihw.gov.au/asthma/prevalence/>
3. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62: 758–766.
4. Намазова-Баранова Л.С., Огородова Л.М., Томилова А.Ю., Деев И.А., Алексеева А.А., Вишнева Е.А., Громов И.А., Евдокимова Т.А., Камалтынова Е.М., Коломеец И.Л., Торшхоева Р.М. Распространенность астмаподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков. *Педиатрическая фармакология*, 2009; 6(3):59-65.
5. [http://www.cdc.gov/asthma/most\\_recent\\_data.htm](http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm)
6. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya>
7. <http://www.ginasthma.org/>
8. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015 Update) Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
9. Paediatric Respiratory Medicine ERS Handbook 1st Edition Editors Ernst Eber. Fabio Midulla 2013 European Respiratory Society 719P.
10. Аллергология и иммунология / Под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. Союз педиатров России. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: Союз педиатров России, 2011. — 256 с.
11. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И., Томилова А.Ю., Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10 (4): 60-72.с изменениями
12. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.H. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma // *Allergy*. - 2012. - Vol. 67. - P. 976-997.
13. Оказание стационарной помощи детям. Карманный справочник. — 2-е издание. — Женева; Всемирная организация здравоохранения, 2013. — 412 с. <http://www.who.int/>
14. Oxford handbook of emergency. Fourth edition. OxfordUniversity, 2012. — P. 676.