

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Заведующий кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т. Е.

Проверил: к.м.н., доцент Бычкова С. В.

## Реферат

На тему: «Роль инфекции в развитии бронхиальной астмы у детей»

Выполнил: врач-ординатор

Ефимовская А.Г.

доц. Ефимовская  
хоф.

12.12.19.  
доц. Ефимовская

г. Красноярск, 2019 год.

## Оглавление

|                                                 |    |
|-------------------------------------------------|----|
| Введение .....                                  | 3  |
| Этиология и патогенез .....                     | 3  |
| Бронхиальная астма и вирусные инфекции.....     | 4  |
| Классификация .....                             | 8  |
| Диагностика.....                                | 10 |
| Дифференциальная диагностика .....              | 11 |
| Лечение .....                                   | 11 |
| Реабилитация .....                              | 18 |
| Профилактика обострений бронхиальной астмы..... | 19 |
| Заключение.....                                 | 19 |
| Список литературы.....                          | 20 |

## Введение

В настоящее время бронхиальная астма (БА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием у детей и взрослых и представляет серьезную медицинскую, научную, социальную и экономическую проблему. Причины увеличения распространенности БА до конца не ясны. Известно, что этот показатель в разных странах варьирует от 1 до 18%, и общее количество пациентов составляет порядка 300 млн. человек. По данным разных исследователей, распространенность БА варьирует в популяции в зависимости от различных факторов, в том числе от половозрастных характеристик.

Установлено, что в раннем возрасте чаще болеют мальчики, чем девочки (6,0 по сравнению с 3,7%), однако в пубертатном периоде частота заболевания становится одинаковой у лиц мужского и женского пола.

**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.

## Этиология и патогенез

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 суживания 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, гиперемию 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.

### Бронхиальная астма и вирусные инфекции

В период с 1980 по 2003 г. распространенность бронхиальной астмы (БА) у детей США увеличилась почти вдвое и составила ~6%. Похожие показатели роста наблюдали в большинстве стран мира. Выяснение истинной причины роста заболеваемости БА — одна из чрезвычайно важных задач современной науки. Данные многочисленных эпидемиологических исследований подтвердили, что одним из значимых факторов риска развития рецидивирующих бронхообструкций/свистящего дыхания, а затем уже и БА у детей являются острые респираторные инфекции (ОРИ) вирусной этиологии.

Как известно, вирусы — наиболее распространенные возбудители ОРИ — чаще всего вызывают легкие симптомы простуды вызванные поражением верхних дыхательных путей: кашель, насморк, повышение температуры тела. Однако у 1/3 детей при инфицировании респираторными вирусами появляются симптомы поражения нижних дыхательных путей: одышка, свистящее дыхание, сильный кашель, дыхательная недостаточность.

Существует предположение, что чем более тяжело протекает ОРИ вирусного происхождения у детей раннего возраста, тем выше у них риск развития БА в последующем. Возможно, этому процессу больше способствуют ранее перенесенные бронхолиты и/или повторные эпизоды свистящего дыхания, связанные с респираторными вирусами. Еще одна особенность, характерная главным образом для педиатрической практики, состоит в том, что дети с аллергическими болезнями болеют ОРИ намного чаще (и продолжительнее) по сравнению с неатопами.

Разумеется, в эпидемиологических исследованиях вирусиндуцированной БА не оценивали другие факторы риска (в т. ч. факторы окружающей среды, особенности иммунитета индивидуума, генетические факторы и т. п.), и потому не была установлена причинно-следственная связь. Более того, такое воздействие различно у разных вирусов.

В настоящее время исследователи выделяют отдельные кластеры случаев БА и различные ее фенотипы у детей и взрослых. Научно подтверждено, что они обусловлены разными причинами, ввиду чего подход к терапии должен варьировать. Один из сложных фенотипов БА — вирусиндуцированная астма.

#### ***Причины развития вирусиндуцированной бронхиальной астмы***

С момента публикации в 2007 г. обширного обзора экспертов Европейского респираторного общества, который был полностью посвящен механизмам вирусиндуцированной бронхиальной астмы, ответов на многие вопросы патогенеза и лечения до сих пор не получено. Так, в документе были детально рассмотрены следующие вопросы: экспериментальная модель вирусиндуцированной астмы; вирусиндуцированная бронхиальная гиперчувствительность; структурные клетки и внеклеточный матрикс; иммунные клетки и их функции (нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги, тучные, Т и В клетки); медиаторы; нейрогенные механизмы; молекулярные пути — взаимодействие между вирусной инфекцией и другими факторами (атопия, аллергены, поллютанты). Документ содержит ссылку на 162 научных публикации. Следует признать, что в итоге ведущим ученым не удалось прийти к точному заключению о том, каковы основные механизмы развития вирусиндуцированной БА: доказательства, подтверждающие такую причинную связь, являются слабыми, а механизмы — недостаточно понятными. Как показывает анализ данных литературы, наиболее значимы в этих процессах 2 фактора: генетические особенности, детерминирующие восприимчивость организма к тяжелым

вирусным инфекциям, и нарушения врожденной и адаптивной иммунной системы в ответ на вирусную инфекцию. В частности, речь идет о дефиците продукции эпителиальными клетками противовирусных интерферонов (ИФН) I типа — ИФН  $\alpha$  и  $\beta$ , которые в норме через активацию Toll-подобного рецептора 3 распознают РНК вируса, что ведет к апоптозу инфицированных клеток, ограничению репликации вируса и его высвобождению.

В свою очередь, многообразие респираторных вирусов (описано более 200 различных типов) и их взаимодействие с другими триггерами резко увеличивают не только вероятность развития БА, но и частоту ее обострений. Хорошо известно, что 80% всех обострений БА у взрослых связано с простудными заболеваниями. Аналогичная ассоциация характерна и для «педиатрической» бронхиальной астмы: респираторные вирусы были обнаружены у 78% детей в приступном периоде заболевания.

Ученые полагают, что вирусиндуцированные эпизоды свистящего дыхания могут быть одной из причин или признаков, указывающих на развитие БА в последующем.

Это противоречит широко распространенной «гипотезе гигиены», согласно которой ОРИ вирусной этиологии должны способствовать предотвращению развития БА.

Многочисленные клинические наблюдения демонстрируют, что на самом деле они повышают вероятность возникновения заболевания. Возможно, в большей степени это касается даже неаллергической формы БА, в особенности если инфекции протекают тяжело.

Десятилетний период наблюдений позволил ученым из Осло прийти к заключению, противоречащему «гипотезе гигиены»: перенесенные в раннем возрасте ОРИ не оказывают протективного эффекта в отношении развития БА, аллергического ринита или сенсibilизации, а напротив, повышают риск.

В недавних исследованиях показано, что для активации клеток, ответственных за развитие сложного процесса, который в итоге приводит к эпизодам свистящего дыхания, хроническому воспалению, гиперреактивности бронхов и так далее, разные вирусы дают различный ответ. Наиболее часто со свистящим дыханием, одышкой и риском развития БА ассоциированы инфекции нижних дыхательных путей, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), риновирусом, человеческим метапневмовирусом и вирусами гриппа. Интересно отметить, что риск развития вирусиндуцированного свистящего дыхания наиболее высок у детей, еще в раннем детстве имевших сенсibilизацию и страдавших атопией (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия). Установлено, что при вирусных инфекциях смешанной этиологии в 5–10 раз увеличивается степень тяжести ОРИ, бронхиолита и БА у детей, госпитализированных в отделение детской реанимации.

В то же время около 70% детей переносят РСВ-инфекции в возрасте до 1 года и 100% — до 2 лет, причем иммунный ответ организма на вирус существенно варьирует. У 1–2% детей РСВ вызывает тяжелый бронхиолит.

Такое течение болезни особенно распространено в группе недоношенных или детей с легочно-сердечной патологией. В последнее время таким детям для профилактики тяжелых РСВ-индуцированных инфекций назначают гуманизированные моноклональные антитела против РСВ (паливизумаб). По данным Sigurs и соавт., наблюдавших на протяжении 18 лет 47 детей в возрасте до 1 года, госпитализированных в связи с РСВ-инфекцией нижних дыхательных путей, пациенты достоверно чаще имели диагноз БА и выраженную сенсibilизацию к ингаляционным круглогодичным аллергенам по

сравнению с контрольной группой. При этом профилактическое использование паливизумаба снижало относительный риск повторных эпизодов свистящего дыхания на 80% у детей-неатопиков, но не оказывало никакого эффекта у грудных детей с наследственной отягощенностью по атопии. Эти результаты указывают, что инфекции, вызванные РСВ, предрасполагают к рецидивирующим бронхообструкциям через механизмы, не связанные с атопией.

Благодаря улучшению метода диагностики путем полимеразной цепной реакции установлено, что риновирусы вызывают клинические проявления со стороны нижних и верхних дыхательных путей, включая тяжелые приступы БА. У детей в возрасте до 6 лет этот возбудитель участвует в патогенезе БА даже в большей степени, чем другие вирусные патогены.

Человеческий метапневмовирус — недавно верифицированный РНК-вирус семейства *Paramyxoviridae* — чаще всего вызывает ОРИ у детей до 6 мес, после чего может поражать еще неоднократно. Клинически такая инфекция схожа с РСВ-инфекцией. Однако в недавнем исследовании достоверной связи инфекции, вызванной метапневмовирусом, с эпизодами бронхообструкций, требующих госпитализации детей в возрасте старше 3 лет, обнаружено не было.

Человеческий вирус парагриппа может вызывать различные болезни: круп, бронхит, обострение БА, пневмонию, бронхиолит. Кроме того, вирусы гриппа являются причиной эпизодов бронхообструкций у детей младше 3 лет, хотя процент их обнаружения ниже, чем для РСВ. В Японии зарегистрирована пандемия гриппа H1N1, которая сопровождалась повышением частоты обострений БА, а также заболеваемости пневмонией, ателектазами легких по сравнению с сезонным вирусом гриппа. Это наблюдение позволяет также предположить, что пандемия гриппа H1N1 может быть сильным фактором риска, способствующим развитию или обострению БА.

Роль других вирусов (энтеровирусов, HEV68 и т. д.), недавно идентифицированных у больных БА, менее изучена.

Дальнейшие исследования позволили ученым установить еще одну особенность: они выделили когорту детей высокого риска развития БА. К ним относятся дети, у которых вирусиндуцированное свистящее дыхание и/или БА были достоверно связаны с ОРИ вирусной этиологии и лихорадкой в течение первого года жизни. Также связь инфекций, протекающих с высокой температурой тела, с развитием БА была максимально выраженной в подгруппе детей, имевших атопическую сенсibilизацию в возрасте до 2 лет.

### **Лихорадка и астма**

Лихорадка — один из наиболее распространенных клинических симптомов у детей, который часто сопровождает ОРИ. Принято считать, что повышение температуры — физиологический механизм, благоприятствующий устранению инфекции. Лихорадка замедляет рост и размножение бактерий и вирусов, улучшает продукцию нейтрофилов и Т лимфоцитов в организме. При этом уровень повышения температуры не всегда коррелирует со степенью тяжести основного заболевания. Нет никаких доказательств того, что лихорадка вызывает долгосрочные неврологические осложнения. Высокая температура тела помогает организму быстрее восстановиться от вирусных инфекций, хотя может вызвать дискомфорт у больного ребенка. Основная задача жаропонижающей

терапии — не просто достичь нормализации температуры тела, но и улучшить общее состояние пациента.

Физические методы охлаждения (растирание спиртом, уксусом) в случаях гипертермии более не рекомендуют использовать, поскольку их применение может привести к неблагоприятным реакциям, связанным с системной абсорбцией алкоголя.

Как правило, с целью снижения температуры тела педиатры назначают детям ацетаминофен (парацетамол) и ибупрофен (Нурофен для детей), хотя, как известно, альтернативы им не существует, поскольку анальгин запрещен к применению у детей во многих странах мира.

Жаропонижающий эффект обоих препаратов у 80% пациентов наступает в течение 30–60 мин. Проведено несколько сравнительных исследований, в которых оценивали эффективность ибупрофена и ацетаминофена.

Установлено, что ибупрофен (в дозе 10 мг/кг) более эффективен, чем ацетаминофен (в дозе 15 мг/кг в дозе) в качестве жаропонижающего средства, когда препарат назначают однократно или повторно.

Основным аргументом в пользу широкого использования ацетаминофена с 90-х гг. прошлого века была не его эффективность, а скорее безопасность с точки зрения развития синдрома Рея (что возможно в случае приема ацетилсалициловой кислоты) и отсутствие влияния на свертываемость крови, функцию почек и желудочно-кишечный тракт. Однако вскоре после этого ученые заговорили о вредном воздействии ацетаминофена на дыхательные пути, объясняя это несколькими причинами. Основной механизм — снижение содержания восстановленного глутатиона в дыхательных путях и увеличение активности основных радикалов кислорода, которые повреждают мышечную ткань, участвуют в бронхообструкции, бронхиальной гиперчувствительности, повышении сосудистой проницаемости, высвобождении провоспалительных медиаторов и нарушении функции  $\beta$  - рецепторов. Все эти эффекты могут иметь отношение к патогенезу БА и способствуют хроническому воспалению дыхательных путей.

Позже в большом международном эпидемиологическом исследовании ISAAC, в котором участвовало 122 центра в 54 странах мира, исследователи собрали данные по использованию ацетаминофена и влиянию других факторов окружающей среды, которые потенциально могли участвовать в патогенезе или тяжести БА. Оказалось, что ацетаминофен в разных странах использовали от 2 до 68% подростков и 11–93% детей в возрасте 6–7 лет. По результатам математической обработки полученных данных, увеличение сроков использования ацетаминофена коррелировало с распространенностью симптомов БА.

Разумной альтернативой ацетаминофену у детей, страдающих БА, является применение ибупрофена.

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании пациенты получали либо парацетамол (12 мг/кг), либо ибупрофен (5 или 10 мг/кг). Установлено, что в группе детей, принимавших ибупрофен, было достоверно меньше обострений БА по сравнению с детьми, лечившимися парацетамолом. Авторы утверждают, что это может быть обусловлено противовоспалительным действием ибупрофена.

Существует небольшая группа больных, которым не рекомендовано назначать не только ибупрофен. Это прежде всего дети с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте или любому нестероидному противовоспалительному

препарату, а также страдающие назальным полипозом, ангионевротическим отеком или аспириновой БА.

Известно, что в диагностике непереносимости ацетилсалициловой кислоты и аспириновой астмы большую роль играет т. н. проблемно-ориентированный анамнез (фармакологический + аллергологический) [24, 25].

Выводы относительно распространенности непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов среди детей с БА мы делали на основании данных собственного наблюдения — результатов ретроспективного анализа историй болезни 610 пациентов в возрасте 6–13 лет, наблюдавшихся амбулаторно в одном из респираторных центров г. Москвы. Установлено, что 3% детей с БА имели в анамнезе различные клинические проявления непереносимости анальгетиков (кожные, респираторные, гастроинтестинальные или смешанные).

Классический симптомокомплекс аспириновой триады диагностировали у 0,3% обследованных. Почти во всех случаях имела место гиподиагностика непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов при отсутствии у врача сведений относительно ее клинических проявлений, а также об особенностях лечения больных с аспириновой формой БА.

Для взрослых больных, страдающих непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов и БА, в качестве альтернативы может быть предложен селективный ингибитор циклооксигеназы 2 эторикоксиб.

### 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 адъювантами, такими как табачный дым.

Классификация по тяжести / персистенции представляет сложность, поскольку требует дифференциации между собственно тяжестью заболевания, ответом на лечение и другими факторами, например, приверженностью терапии. **С точки зрения тяжести** персистирующая астма обычно классифицируется как легкая, средней тяжести и тяжелая: о легкая астма диагностируется у пациентов, состояние которых хорошо контролируется применением лекарственной терапии 1 ступени.

о среднетяжелая — хорошо контролируется препаратами 3 ступени.

о 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.

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

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

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

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

Уровень контроля над болезнью обусловлен совокупностью факторов: генетическими характеристиками пациента, особенностями патологических процессов, лежащих в основе болезни, применяемой терапией, воздействием окружающей среды и психосоциальными факторами.

Достижение контроля - основная цель лечения астмы. В клинической практике его составляют следующие компоненты: степень контроля над имеющимися симптомами 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:**

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

о избыточное использование КДБА.

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.

## Диагностика

### 1. Жалобы, анамнез и физикальные данные

Наличие в анамнезе повторяющихся эпизодов свистящего дыхания (обычно более трех), атопии (аллергический ринит, пищевая аллергия или атопический дерматит) и отягощенный семейный анамнез подтверждают диагноз.

При сборе анамнеза рекомендовано обратить внимание на *наличие типичного симптомокомплекса*: 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.

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.

Длительный кашель на первом году жизни и кашель без симптомов острой респираторной инфекции может быть маркером угрозы развития бронхиальной астмы в дальнейшем.

*При аускультации* легких выслушиваются свистящие хрипы (иногда только при форсированном выдохе; удлинение выдоха).

### 2. Лабораторная диагностика

- Исключать атопию рекомендуется у всех пациентов при наличии подозрения на диагноз астмы. Выявление специфической аллергической сенсibilизации может подтвердить диагноз, определить триггеры, воздействие которых следует ограничить; кроме того, оно имеет прогностическую ценность при определении персистенции. Для этого используют: **кожное тестирование с аллергенами, определение титра специфических IgE (sIgE).**

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

- При неопределенности диагноза, особенно у детей в возрасте до пяти лет, 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.

### 3. Инструментальная диагностика

- Показатели функции внешнего дыхания рекомендовано использоваться для диагностики и мониторинга астмы. **Спирометрия** рекомендована для детей от 4-6 лет. Диагностически значимые показатели ( $ОФВ_1$ : 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 4-5 лет рекомендуется использовать исследования легочной функции, требующие меньших навыков и минимального взаимодействия (такие как импульсная осциллометрия, специфическое сопротивление дыхательных путей, tidal-тест).
- **Пикфлоуметрия** (определение ПСВ) — важный метод для диагностики и оценки ответа пациента на терапию, анализа провоцирующих факторов, составления индивидуального плана действий. ПСВ измеряют утром и вечером до приема базисной терапии, заполняя дневник самоконтроля ежедневно, регистрируя в нем не только показатели ПСВ, но и симптомы. Диагностическим критерием астмы является суточная вариабельность ПСВ более 13%, вычисленная как  $(ПСВ_{\max} - ПСВ_{\min}) / ПСВ_{\text{ср}} * 100\%$ . Также определяют среднюю вариабельность за неделю. При диагностическом назначении ИГКС улучшение индивидуальных показателей ПСВ может быть достигнуто в среднем через 2 нед. Результаты пикфлоуметрии свидетельствуют в пользу диагноза БА, в случае если ПСВ увеличивается по крайней мере на 15% после ингаляции бронхолитика или при пробном назначении ГКС.
- У пациентов с симптомами, характерными для БА, но с нормальными показателями функции легких, при постановке диагноза БА рекомендовано **исследование реакции дыхательных путей на физическую нагрузку**. В этой группе полезно проведение нагрузочного теста (6-минутный протокол нагрузки бегом). Использование этого метода исследования совместно с определением  $ОФВ_1$  или ПСВ может быть полезно для постановки точного диагноза БА.
- Для исключения других заболеваний (врожденные аномалии, хронический инфекционный процесс, инородное тело и др.) рекомендовано **проведение лучевого исследования** (рентгенографии грудной клетки или компьютерной томографии органов грудной полости).

### Дифференциальная диагностика

Проводится с рецидивирующими респираторными вирусными инфекциями, врожденными пороками дыхательной и сердечно-сосудистой систем, аспирацией инородного тела, гастро-эзофагеальным рефлюксом, муковисцидозом, первичной цилиарной дискинезией, туберкулезом, саркоидозом, анафилаксией, первичными иммунодефицитами и т. д.

### Лечение

#### Лечение бронхиальной астмы вне обострения

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.

Комплексный подход к лечению при подтвержденном диагнозе включает ряд компонентов: о медикаментозную терапию;

о воздействие на факторы риска;

о обучение (информация об астме, техника ингаляции и режим, письменный план действий, постоянный мониторинг, регулярное клиническое обследование);

о исключение триггерных факторов;

о специфическую иммунотерапию;

о немедикаментозные методы.

### ***Немедикаментозная терапия:***

- ограничение воздействия аллергенов внутри помещений (пылевые клещи, домашние питомцы, тараканы и плесневые грибы), минимизировать пребывание на открытом воздухе в период цветения причинно-значимых растений (при пыльцевой сенсibilизации), а также ограничение контакта с табачным дымом у детей, страдающих астмой.

### ***Медикаментозная терапия:***

Контроль над болезнью при применении наименьшего возможного количества лекарственных препаратов – основная задача фармакотерапии астмы. Лекарственные средства, применяемые для фармакотерапии астмы можно разделить на два больших класса в зависимости от цели их назначения: препараты для быстрого купирования симптомов (препараты скорой помощи) и средства для долгосрочного контроля над болезнью (средства базисной - поддерживающей, противовоспалительной терапии).

#### ***1. Препараты, применяемые для быстрого купирования симптомов***

Препараты данной группы быстро, в течение нескольких минут, купируют симптомы астмы путем бронходилатации. Кроме коротко действующих  $\beta_2$ -агонистов (КДБА) к этой группе препаратов относятся антихолинергические препараты и пероральные короткодействующие  $\beta_2$ -адреномиметики.

Применение ингаляционных КДБА, чаще всего *сальбутамола*, в качестве препаратов скорой помощи первой линии единогласно рекомендуется детям всех возрастов.

- Антихолинергические средства (например, *ипратропия бромид*), рекомендованы в качестве препаратов второй линии, они менее эффективны, чем КДБА.

#### ***2. Препараты, применяемые для долгосрочного контроля над астмой (базисной терапии)***

- Благодаря противовоспалительной активности, *ингаляционные кортикостероиды* (ИГКС) являются наиболее эффективными препаратами и рекомендованы в качестве препаратов первой линии терапии для контроля над бронхиальной астмой любой степени тяжести в виде монотерапии или в составе комбинации

- У пациентов, ранее не получавших лечения, в качестве стартовой терапии рекомендовано назначение монотерапии низкими дозами ИГКС.

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

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

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

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

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов рекомендованы в качестве дополнительного средства на последующих этапах терапии; на 2 Ступени терапии АЛТР могут быть использованы для снижения объема базисной терапии ИГКС и перехода на 1 Ступень.

- *Длительно действующие агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов* (ДДБА) рекомендуется назначать только в комбинации с ИГКС. Препараты данной группы представляют *салметерол* и *формотерол*, оказывающие длительное бронхорасширяющее действие. 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.

**Комбинированные препараты ИГКС+ДДБА для базисной терапии:** салметерол + флутиказон (разрешен с 4 лет), формотерол + будесонид (с 6 лет), формотерол + мометазон (с 12 лет), формотерол + беклометазон (с 12 лет), вилантерол + флутиказон (с 12 лет).

- Применение *теофиллина* в качестве препарата базисной терапии второй линии рекомендовано лишь в случаях, когда другие варианты терапии недоступны. Комбинация теофиллин + ИГКС менее эффективна, чем ДДБА + ИГКС.

- *Омализумаб* (антитела к IgE) рекомендован детям с аллергической персистирующей астмой, плохо контролируемой другими препаратами.

- 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.

- В случае, когда контроль достигнут и сохраняется в течение как минимум трех месяцев, можно рассмотреть возможность перехода на предыдущий этап лечения.

### Ступенчатая терапия астмы у детей 5 лет и младше (по GINA 2017г.)

|                           | Ступень                           |                                                                                                                                                              |                                                               |                                                                   |
|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                           | Ступень 1                         | Ступень 2                                                                                                                                                    | Ступень 3                                                     | Ступень 4                                                         |
| Базисная терапия 1        |                                   | Низкие дозы ИГКС                                                                                                                                             | 2х Низкие дозы ИГКС                                           | Продолжить базисную терапию (Средние/высокие дозы ИГКС)           |
| Базисная терапия 2        |                                   | Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР)<br>Интермиттирующий курс ИГКС                                                                                   | Низкие дозы ИГКС+АЛТР                                         | Увеличить ИГКС, добавить АЛТР<br>Интермиттирующее применение ИГКС |
| Препараты «скорой помощи» | По потребности КДБА               |                                                                                                                                                              |                                                               |                                                                   |
|                           | Редкие эпизоды свистящего дыхания | Симптоматика астмы, проявления плохо контролируются, 3 и более эпизодов в год                                                                                | Астма, плохо контролируемая низкими дозами ИГКС               | Астма, плохо контролируемая средними дозами ИГКС                  |
|                           |                                   | Симптоматика не полностью соответствует астме, но эпизоды свистящего дыхания частые (каждые 6-8 недель). Назначить курс диагностической терапии на 3 месяца. | Уточнить диагноз, проверить технику ингаляций, приверженность |                                                                   |

### Ступенчатая терапия астмы у детей старше 5 лет (по GINA 2017г.)

|                           | Ступень                           |                                                                                                                                                              |                                                               |                                                  |                                                                                   |
|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                           | Ступень 1                         | Ступень 2                                                                                                                                                    | Ступень 3                                                     | Ступень 4                                        | Ступень 5                                                                         |
| Базисная терапия 1        | Рассмотреть ИГКС в низкой дозе    | Низкие дозы ИГКС                                                                                                                                             | ИГКС/ДДБА в низкой дозе ИГКС в средней/высокой дозе           | ИГКС/ДДБА в средней/высокой дозе                 | Направить на консультацию по дополнительной терапии, например антителами к IgE    |
| Базисная терапия 2        |                                   | Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР)<br>Теофиллин в низкой дозе*                                                                                     | ИГКС в низкой дозе + АЛТР (или + теофиллин*)                  | ИГКС в основной дозе + АЛТР (или + теофиллин*)   | Добавить ИГКС в низкой дозе                                                       |
| Препараты «скорой помощи» | По потребности КДБА               |                                                                                                                                                              | По потребности КДБА или ИГКС/формотерол в низкой дозе**       |                                                  |                                                                                   |
|                           | Редкие эпизоды свистящего дыхания | Симптоматика астмы, проявления плохо контролируются, 3 и более эпизодов в год                                                                                | Астма, плохо контролируемая низкими дозами ИГКС               | Астма, плохо контролируемая средними дозами ИГКС | Астма, плохо контролируемая высокими дозами ИГКС или комбинированными препаратами |
|                           |                                   | Симптоматика не полностью соответствует астме, но эпизоды свистящего дыхания частые (каждые 6-8 недель). Назначить курс диагностической терапии на 3 месяца. | Уточнить диагноз, проверить технику ингаляций, приверженность |                                                  |                                                                                   |

**Соответствие доз ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) для детей младше 5 лет (по GINA 2017г.)**

| 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                        |

Дозы сопоставимы по клинической эффективности. Низкая суточная доза определяется как доза, которая не ассоциируется с клинически значимыми побочными эффектами. Средние дозы в два раза превышают начальные (2х), максимальные - в четыре раза (4х).

**Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ИГКС для базисной терапии астмы у детей старше 6 лет (по GINA 2017г.)**

| Препарат                                                                                         | Низкие дозы | Средние дозы | Высокие дозы |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------|--------------|
| <b>Дети 6 – 11 лет</b>                                                                           |             |              |              |
| 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, – для комбинаций с ДДБА)                            | 100-200     | >200-400     | >400         |
| Флутиказона пропионат (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана, – для комбинаций с ДДБА) | 100-200     | >200-500     | >500         |
| <b>Взрослые и подростки (12 лет и старше)</b>                                                    |             |              |              |
| Беклометазона дипропионат                                                                        | 100-200     | >200-400     | >400         |
| Будесонид (порошковый ингалятор)                                                                 | 200-400     | >400-800     | >800         |
| Циклесонид (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)                                     | 80-160      | >160-320     | >320         |
| Флутиказона пропионат (порошковый ингалятор, – для комбинаций с ДДБА)                            | 100-250     | >250-500     | >500         |
| Флутиказона пропионат (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана, – для комбинаций с ДДБА) | 100-250     | >250-500     | >500         |
| Мометазона фураат                                                                                | 100-200     | ≥200-400     | ≥400         |

## **Иммунотерапия**

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) 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. Этот наиболее патогенетический тип лечения при аллергической астме имеет преимущества перед фармакотерапией: клинические эффекты АСИТ сохраняются после прекращения терапии. Еще один важный аспект - профилактическое действие в отношении перехода аллергического ринита в астму и развития повышенной чувствительности к дополнительным аллергенам.

Аллерген-специфическую иммунотерапию проводит врач аллерголог-иммунолог. Подбор препарата и пути введения осуществляется специалистом индивидуально.

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

АСИТ (подкожным путем введения) рекомендуется проводить стандартизованными аллергенами детям с возраста 5 лет. Сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) более предпочтительна, 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.

## **Лечение обострения бронхиальной астмы**

Обострение БА - острый или подострый эпизод прогрессирующего ухудшения состояния, обусловленного обструкцией дыхательных путей.

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. 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.

## **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:**

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

- о подростковая беременность;
- о тяжелые обострения в анамнезе;
- о более 8 ингаляций КДБА за последние 24 часа.
- о Пациента транспортируют в положении сидя в условиях кислородотерапии.
- о Оценка ответа на проводимую терапию проводится каждые 1-2 часа.

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

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

**Рекомендуется произвести объективные исследования:**

- о 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);
- о ПСВ у детей старше 5 лет;
- о После каждой ингаляции с использованием небулайзера проводится пульсоксиметрия и пикфлоуметрия, показатели записываются в индивидуальный дневник.

**Лечение обострения БА легкой и среднетяжелой степени (ПСВ>50%)**

- экстренно начать ингаляционную терапию с 2—4 доз **короткодействующего  $\beta_2$ -агониста (сальбутамола)** с помощью дозирующего аэрозольного ингалятора со спейсером или небулайзера (*Сальбутамол 1,0—2,5 мл на ингаляцию*);

- **комбинированный препарат (фенотерол + ипратропия бромид) рекомендовано использовать в случае отсутствия сальбутамола** с помощью дозирующего аэрозольного ингалятора со спейсером или небулайзера для облегчения клинических симптомов.

Комбинация фенотерола и ипратропия бромид: 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 изотоническим раствором натрия хлорида до общего объема 2—3 мл.

- Дополнительный **кислород** рекомендовано использовать для коррекции гипоксемии (мониторинг насыщения крови кислородом).

- Оценка эффективности бронхолитической терапии проводится через 20 мин. При положительном эффекте отмечается: 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 рекомендовано продолжение бронхоспазмолитической терапии по потребности.
- Назначение **ингаляционных стероидов** в очень высоких дозах через небулайзер 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, рекомендовано в случае отсутствия других возможностей купирования состояния. Системные кортикостероиды (пероральные) наиболее эффективны, если их применение начать на ранней стадии обострения (доза преднизолона 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, детям старше 12 лет до 50 мг, в течение 3–5 дней (максимально – до 7 дней), детям младше 5 лет рекомендуется 3–5 дней терапии. Препарат отменяется одномоментно)
- При недостаточном эффекте и ухудшении состояния пациента рекомендована медицинская эвакуация пациента в стационар.

#### **Лечение тяжелого или жизнеугрожающего обострения БА:**

При тяжелом ( $PCV \leq 50\%$ ) или жизнеугрожающем обострении БА, сопровождающемся сонливостью, спутанностью сознания или симптомом «немое легкое» показано следующее:

- Немедленная госпитализация.
- Экстренно ингаляционная терапия КДБА.
- Назначение системных глюкокортикостероидов одновременно с бронхоспазмолитиками.
- Оксигенотерапия кислородно-воздушной смесью с 50% содержанием кислорода (маска, носовые катетеры); целевое насыщение ( $SpO_2$ ) — более 94–98%.
- При тяжелом приступе БА, при анафилаксии или ангиоотеке рекомендовано внутривенное медленное введение эпинефрина в дозе 0,01 мг/кг (0,1 мл/кг в разведении 1:1000).
- В случае перехода тяжелого затяжного приступа БА в стадию декомпенсации (астматический статус, «немое» легкое, гипоксическая кома; при ДН 3–4) рекомендована 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.

#### **Реабилитация**

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

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

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

### Профилактика обострений бронхиальной астмы

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.

### Заключение

Бронхиальная астма (БА) принадлежит к наиболее распространенным аллергическим заболеваниям в детском возрасте, при этом у 2/3 детей начало заболевания приходится на возраст до 5 лет. Своеобразие клинических проявлений БА у детей раннего возраста связано с анатомо-морфологическими возрастными особенностями бронхолегочного аппарата (малый диаметр дыхательных путей, гиперплазия слизистых желез, сниженная эластичность и сократимость легких, недостаточное развитие мышечного аппарата, наличие обильной сети кровеносных и лимфатических сосудов, некоторое ограничение дыхательных движений из-за горизонтально расположенной диафрагмы). В связи с этим воспалительный отек и гиперсекреция легко приводят к возникновению бронхообструктивного синдрома.

Таким образом, острые респираторные инфекции, которые переносят дети в раннем возрасте и в последующей жизни, возможно, в большей степени указывают на вероятность заболеть БА. С другой стороны, любая респираторная инфекция вирусной этиологии для больных БА является триггером воспаления.

## Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации. Бронхиальная астма у детей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Р. М. Хаитов [и др.] // Министерство здравоохранения РФ; Союз педиатров России. – 2017. – 68 с.
2. Мачарадзе, Д. Ш. Астма и вирусные инфекции у детей / Д. Ш. Мачарадзе // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13. - № 1. – С. 124-128.
3. Насунова, А. Ю. Бронхиальная астма и вирусная инфекция: как и чем лечить? / А. Ю. Насунова, О. С. Дробик, Д. В. Битеева // Астма и аллергия. – 2013. – № 3. – С. 30-34.
4. Бронхиальная астма у детей первых лет жизни / И. И. Балаболкин, О. Ф. Лукина, М. В. Сюракшина [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 1. - С. 24 – 28.
5. Новикова, В. И. Гетерогенность аллергии при бронхиальной астме у детей / В. И. Новикова, П. Д. Новиков, Н. Д. Титова // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13. - № 4. – С. 110-116.