

Утверждено:
Российская ассоциация
аллергологов
и клинических
иммунологов

Протокол от _____ 2024г

М.Р.Хаитов

Утверждено:
Российское
Респираторное
общество

Протокол от _____ 2024г

А.С.Белевский

Утверждено:
Союз педиатров России

Протокол от _____ 2024г

Л.С.Намазова-Баранова

Клинические рекомендации

Бронхиальная астма

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных

со здоровьем: J45.0, J45.1, J45.8, J45.9, J46

Возрастная группа: дети/взрослые

Год утверждения: 2024

Год окончания действия: 2027

Разработчик клинической рекомендации:

- Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов
- Российское респираторное общество
- Союз педиатров России

Одобрено на заседании научно-практического совета
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(протокол от _____ № _____)

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	6
Термины и определения.....	9
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	10
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	10
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	12
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	13
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	13
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	19
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	22
2.1 Жалобы и анамнез	24
2.2 Физикальное обследование.....	26
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	28
2.4 Инструментальные диагностические исследования	33
2.5 Иные диагностические исследования	40
2.5.1 Диагностика профессиональной БА	41
2.5.2 Подтверждение диагноза БА у лиц, подлежащих призыву на военную службу	42
2.6 Дифференциальная диагностика БА.....	43
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	44
3.1 Медикаментозная терапия	44

3.1.1 Лечение стабильной астмы	44
3.1.2 Лечение обострений БА	67
3.2 Респираторная терапия.....	73
3.3 Элиминационные мероприятия	75
3.4 Аллерген-специфическая иммунотерапия	75
3.5 Хирургическое лечение.....	76
3.6 Методы нетрадиционной и альтернативной медицины	77
3.7 Особенности лечения БА у беременных и в период грудного вскармливания.....	78
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	81
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	81
6. Организация оказания медицинской помощи	86
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	88
8. Критерии оценки качества медицинской помощи	91
Список литературы.....	94
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	139
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	144
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	147
Приложение А3.1 Нормативные документы и ресурсы, на основании которых разработаны клинические рекомендации.....	147
Приложение А3.2. Низкие, средние и высокие дозы ИГКС (монопрепарат или в комбинации с ДДБА) для подростков от 12 лет и взрослых	149
Приложение А3.3. Низкие, средние и высокие дозы ИГКС (монопрепарат или в комбинации с ДДБА) для детей от 6 до 11 лет	150
Приложение А3.4. Низкие дозы для ежедневного применения у детей младше 5 лет..	150

Приложение Б. Алгоритмы действий врача	151
Приложение Б1. Алгоритм обследования пациента с подозрением на БА.....	151
Приложение Б2. Подтверждение вариабельности дыхательных объемов у детей в возрасте старше 6 лет и взрослых	152
Приложение Б3. Клинические признаки, повышающие вероятность БА у детей младше 5 лет.....	154
Приложение Б4. Клинические признаки, свидетельствующие о высокой вероятности БА у взрослых	155
Приложение Б5. Алгоритм подтверждения БА у пациентов, получающих пробную терапию ИГКС (дети старше 6 лет и взрослые)	156
Приложение Б6. Алгоритм снижения дозы ИГКС / отмены терапии при подтверждении диагноза БА	158
Приложение Б7. Алгоритм диагностики профессиональной астмы	159
Приложение Б8. Примеры формулировки клинического диагноза БА	159
Приложение Б9. Дифференциальный диагноз астмы у взрослых, подростков и детей 6-11 лет	161
Приложение Б10. Дифференциальный диагноз астмы у детей 5 лет и младше.....	163
Приложение Б11. Алгоритм лечения обострения БА на амбулаторном этапе у взрослых, подростков и детей от 6 до 11 лет	164
Приложение Б12. Алгоритм ведения пациентов с обострением БА на госпитальном этапе	165
Приложение Б13. План действий при обострении БА для взрослых и подростков	166
Приложение Б14. План действий при обострении БА для детей младше 5 лет.....	167
Приложение Б15. Выбор средства доставки лекарственного препарата	168
Приложение Б16. Алгоритм перехода на нижнюю ступень лечения у взрослых и подростков с хорошо контролируемой астмой.....	170
Приложение Б17. Вторичная профилактика БА (взрослые, подростки, дети).....	172
Приложение В. Информация для пациента	175
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	178
Приложение Г1. Тест по контролю над астмой (АСТ)	178

Приложение Г2. Тест по контролю над астмой у детей (с-АСТ).....	180
Приложение Г3. Опросник по контролю симптомов астмы (ACQ-5).....	182
Приложение Г4. Опросник по контролю над БА у детей от 5 лет и младше (TRACK)	184
Приложение Г5. Опросник по оценке уровня контроля симптомов бронхиальной астмы у взрослых, подростков и детей от 6 до 11 лет	186
Приложение Г6. Дополнительный опросник по оценке уровня контроля симптомов бронхиальной астмы у детей от 6 до 11 лет	189
Приложение Г7. Дополнительный опросник по оценке уровня контроля симптомов бронхиальной астмы у детей младше 5 лет.....	192
Приложение Г8. Вопросы, которые могут помочь диагностировать БА у ребенка младше 5 лет.....	193

Список сокращений

- ACT – Asthma Control Test - Тест по контролю над астмой
- c-ACT – Childhood Asthma Control Test - тест по контролю над астмой у детей
- ACQ-5 – Asthma Control Questionnaire -5 - опросник по контролю симптомов астмы из 5 вопросов
- ARIA - Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma - Аллергический ринит и его влияние на астму
- EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology – европейская академия аллергологии и клинической иммунологии
- FcεRI - высокоаффинный Fc-рецептор иммуноглобулина Ig E
- FDA – Food and Drug Administration – Агентство по контролю качества лекарственных средств и продуктов США
- FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе
- FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси
- GINA - Global Strategy for Asthma Management and Prevention Initiative of Asthma - Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы
- IgE - иммуноглобулины класса E
- PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
- PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови
- SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом
- Th2 - Т лимфоциты хелперы 2 типа
- TRACK - Test for Respiratory and Asthma Control in Kids - опросник по шкале симптомов БА у детей в возрасте до 5 лет
- АБЛА - аллергический бронхолегочный аспергилез
- АГ - антигистаминные средства
- АД - артериальное давление
- АЗ - аллергические заболевания
- АК - аллергический конъюнктивит
- АЛР - антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
- АР - аллергический ринит
- АСИТ - аллерген-специфическая иммунотерапия
- АТХ - анатомо-терапевтическо-химическая классификация, международная система классификации лекарственных средств

БА - бронхиальная астма

БГР – бронхиальная гиперреактивность

БТ – бронхиальная термопластика

ВЛК2 – врожденные лимфоидные клетки 2 типа

ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор

ДДАХ – длительно действующие антихолинергические средства
(антихолинэргические средства)

ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты (селективные бета-2-адреномиметики)

ДН – дыхательная недостаточность

ДПИ – дозированный порошковый ингалятор

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды (группа АТХ – кортикостероиды)

ИЛ-4 – интерлейкин 4

ИЛ-4 α – альфа-субъединица рецептора ИЛ-4

ИЛ-5 – интерлейкин 5

ИЛ-5Р – рецептор интерлейкина 5

ИЛ-13 – интерлейкин 13

КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты (группа АТХ - селективные бета-2-адреномиметики)

КР - клинические рекомендации

КТ - компьютерная томография

КЩС – кислотно-щелочное состояние крови

МКБ-10 - Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем 1-го пересмотра, принятая 43 Всемирной ассамблеей здравоохранения

НВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты (группа АТХ - нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты)

НЯ – нежелательные явления

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОРИ - острая респираторная инфекция

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОФВ1 - объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПИ – пневмококковая инфекция

ПКИТ – подкожная иммунотерапия

ПРС – полипозный риносинусит

ПСВ – пиковая скорость выдоха

РААКИ - Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов

РКИ - рандомизированные клинические исследования

РРО – Российское Респираторное Общество

СБПТ – специфический бронхопровокационный тест

СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия

СГКС – системные глюкокортикостероиды (группа АТХ – глюкокортикоиды)

СПР – Союз Педиатров России

T2-воспаление – воспаление, обусловленное активностью клеток второго типа (Th2 и ВЛК2), характеризующееся гиперпродукцией ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и эозинофильным воспалением

неT2-воспаление – воспаление, для которого, в противоположность T2-воспалению, не характерны признаки активности клеток второго типа и эозинофилия

ТСЛП – тимусный стромальный лимфопоэтин

УДД - шкала оценки уровней достоверности доказательств

УУР - шкала оценки уровней убедительности рекомендаций

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ХДН – Хроническая дыхательная недостаточность

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭГПА - эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

Термины и определения

Астматический статус – эпизод острой дыхательной недостаточности вследствие обострения БА.

Бронхиальная гиперреактивность – функциональное нарушение, проявляющееся эпизодами бронхиальной обструкции под воздействием стимулов, безопасных для здорового человека.

Бронхорасширяющие средства (синонимы: бронходилататоры, бронхолитические средства, бронхолитики) – лекарственные средства разных фармакологических классов, объединяемые в одну группу по общей для них способности устранять бронхоспазм, действуя на тонус бронхиальных мышц и различные звенья его регуляции. АТХ: препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Клинически значимая сенсibilизация (аллергия) – это наличие клинических проявлений, соответствующих выявленной сенсibilизации.

Латентная сенсibilизация – это наличие сенсibilизации в отсутствии клинических проявлений.

Обострение бронхиальной астмы – эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, или заложенности в грудной клетке, требующие изменений обычного режима терапии.

Профессиональная астма – это заболевание, характеризующееся гиперчувствительностью дыхательных путей и преходящим ограничением проходимости воздушного потока с развитием воспаления в ответ на экспозицию специфического агента (или комбинации факторов), присутствующего на рабочем месте, и никак не связанное с другими причинными факторами вне рабочего места.

Сенсibilизация – это повышенная чувствительность к определенному аллергену/виду аллергенов, определяется при кожном тестировании и/или повышенным уровнем специфических IgE, выделяют клинически значимую и латентную сенсibilизацию.

Фенотип – совокупность характеристик организма, развивающаяся в результате взаимодействия генетических факторов и окружающей среды.

Эндотип – субтип болезни, определяемый отличительным патофизиологическим механизмом.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как приступы затруднения дыхания, удушья, свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей.

Гетерогенность БА проявляется различными фенотипами заболевания, многие из которых возможно выделить в обычной клинической практике (см. раздел «1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)»).

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Факторы, которые могут влиять на развитие и проявления БА, приведены в Табл. 1

Таблица 1. Факторы, влияющие на развитие и проявления БА [21]

Факторы	Описание
Внутренние факторы	➤ Генетическая предрасположенность к атопии ➤ Генетическая предрасположенность к бронхиальной гиперреактивности ➤ Пол (в детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков; в подростковом и взрослом – у женщин) ➤ Ожирение
Факторы окружающей среды	➤ Аллергены: клещи домашней пыли, аллергены домашних животных, аллергены тараканов, грибковые аллергены, пыльца растений, пищевые (например, молоко, арахис, рыба) ➤ Инфекционные агенты (преимущественно вирусные) ➤ Профессиональные факторы ➤ Аэрополлютанты: озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива, табачный дым (активное и пассивное курение) ➤ Диета: повышенное потребление продуктов высокой степени обработки, увеличенное поступление омега-6 полиненасыщенной жирной кислоты и сниженное – антиоксидантов (в виде фруктов и овощей) и омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты (в составе жирных сортов рыбы)

Мультифакториальность патогенеза БА обусловлена вкладом целого ряда факторов – как генетических – наследственности, так и эпигенетических – реализуемых при множественном экспосомальном воздействии. Патогенез БА представляет собой сложный и все еще до конца неизвестный механизм, включающий участие генетических факторов, клеток врожденного и адаптивного иммунитета, эпителиальных барьеров, цитокинов и хемокинов, нейромедиаторов и многих других клеточных и медиаторных элементов, формирующих разные фенотипы и эндотипы болезни. Сложное взаимодействие между иммунными ответами 1-го и 2-го типов способствует возникновению различных биологических фенотипов астмы. Основные иммуно-воспалительные механизмы БА включают эндотипы с высоким Т2-воспалением (Т2-астма), низким Т2-воспалением (неТ2-астма) и смешанные, которые могут иметь общие генетические, эпигенетические, метаболические, нейрогенные и ремоделирующие характеристики [1]. В соответствии с этой концепцией, в основе аллергической БА, поздней эозинофильной БА, аспирииндуцированном респираторном заболевании, лежит преимущественно Т2-эозинофильное воспаление, тогда как воспалительную основу БА, ассоциированной с ожирением, БА курильщиков и БА с очень поздним дебютом составляет неТ2-воспаление. Это может быть нейтрофильное или малогранулоцитарное воспаление, в формировании которых роль цитокинов Т2-профиля (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13) не столь значима. Доминирование Т2-иммунного ответа, развивающегося в нижних дыхательных путях, составляет основу иммунологических нарушений в абсолютном большинстве случаев БА. Повторное воздействие аллергенов у генетически предрасположенных лиц индуцирует развитие Th2 клеток, которые продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. Эти цитокины 2-го типа могут также продуцироваться альтернативными механизмами с участием клеток врожденной иммунной системы 2 типа (ВЛК2). Таким образом, название этого типа воспаления и эндотипа БА было изменено с Th2, что подразумевало продукцию этих цитокинов исключительно Th2-лимфоцитами, на воспаление 2-го типа (Т2-воспаление), которое, соответственно, лежит в основе Т2-астмы [2]. Патогены, включая бактерии, вирусы и грибки, а также аллергены и поллютанты, могут вызывать повреждение эпителия, приводя к повышенной экспрессии и высвобождению аларминов: ИЛ-33, ИЛ-25 и стромального лимфопоэтина тимуса (TSLP), которые стимулируют ВЛК2 к продукции ИЛ-5 и ИЛ-13, а также активируют пролиферацию Th2, приводя в конечном итоге к развитию эозинофильного воспаления в слизистой дыхательных путей. Значение эозинофильного воспаления при БА сложно переоценить. Повышение числа эозинофилов в дыхательных путях — характерный признак данного заболевания, а инфильтрация бронхиальной

стенки активированными эозинофилами опосредует повреждение эпителия дыхательных путей у больных БА.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По имеющимся оценкам, в 2019 г. общее число больных астмой составило 262 млн человек, и было зарегистрировано 461 000 случаев смерти по причине БА [3]. По крайней мере, 348 млн. пациентов во всем мире страдают БА [4]. В РФ, по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [5], а среди детей и подростков – около 10% [6]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) на 2020 г. в США 25,25 млн. (7,8%) человек страдали БА: из них 4,2 млн. (5,8%) – дети, при этом 2,0% – пациенты в возрасте от 0 до 4 лет; 6,6% – дети от 5 до 14 лет; 9,1% – от 15 до 17 лет. Согласно данному отчету, показатель смертности от астмы у детей составил 2,8 на 1 млн (204 пациента) [7]. Динамические данные по 2021 г. отличаются незначительно: в 2021 г в США БА страдали 20,29 млн. взрослых (8%) и 4,68 млн. (6,5%): из них в возрасте от 0 до 4 лет – 1,9% детей, от 5 до 14 лет – 7,7%, и от 15 до 17 лет – 8,1%; показатель смертности от астмы среди детей составил 2,0 % (145 пациентов) [7]. В России на 2022 г. по данным Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития Минздрава России и ФГБУ «ЦНИИОЗ» Минздрава России с диагнозом БА числилось 1,591 млн. больных (1,569 млн. на 2021 г.), из них подростков 15-17 лет – 84 тыс. и детей от 0 до 14 лет – 229 тыс.[8,9].

Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию. Однако, существенная часть пациентов (20–30%) имеет трудную для достижения контроля над симптомами БА, что может быть обусловлено:

- присутствием триггеров (курением),
- наличием сопутствующего ожирения (что определяет метаболические особенности ответа на фармакотерапию),
- фенотипом (например, эозинофильная БА),
- выраженным ремоделированием дыхательных путей при среднетяжелой и тяжелой БА (как следствие - фиксированной бронхиальной обструкции),
- низкой приверженностью,
- неправильной техникой ингаляции.

У них отмечается высокая частота обострений и обращений за неотложной медицинской помощью [4].

В приемных отделениях и отделениях неотложной помощи стационаров развитых стран на долю пациентов с обострением БА приходится до 12% всех обращений, из них 20–30% нуждаются в госпитализации в специализированные отделения, и около 4-7% – в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [10–13]. Около 5% всех пациентов с обострением БА требуют проведения интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ), при этом в случае проведения ИВЛ летальность среди пациентов с БА достигает почти 7% [14].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Бронхиальная астма (J45):

J45.0 – Бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента

J45.1 – Неаллергическая бронхиальная астма

J45.8 – Смешанная бронхиальная астма

J45.9 – Бронхиальная астма неуточненная

Астматический статус (J46).

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация БА по фенотипам

Определение фенотипических особенностей заболевания является требованием времени, так как персонализированная медицина на основании отбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов БА) предусматривает использование ряда диагностических тестов и при подтверждении предполагаемого фенотипа – таргетную терапию, и персонифицированные методы профилактики [15–17]

Аллергическая (атопическая) БА: наиболее легко распознаваемый фенотип, при котором БА обычно начинается в детстве, связана с наличием других аллергических болезней (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) у пациента или родственников. Для этого фенотипа характерно эозинофильное воспаление дыхательных путей и хороший ответ на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). Атопическая БА является показанием для проведения АСИТ.

Неаллергическая БА (в том числе аспирин-чувствительная): встречается преимущественно у взрослых, не связана с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у пациентов с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным,

смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления ответ на ИГКС у пациентов с неаллергической астмой может быть недостаточным.

БА с поздним дебютом: у некоторых пациентов, особенно женщин, астма дебютирует во взрослом возрасте. Эти пациенты чаще не имеют аллергии и, как правило, являются относительно рефрактерными к терапии СГКС или им требуются более высокие дозы ИГКС.

БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей: у некоторых пациентов с длительным анамнезом БА, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки развивается фиксированная обструкция дыхательных путей.

БА у пациентов с ожирением: пациенты с ожирением и БА часто имеют выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением.

У индивидуума, страдающего астмой, может присутствовать несколько фенотипов БА одновременно, более того, один фенотип может трансформироваться в другой.

Классификация БА по степени тяжести

Степень тяжести БА у пациентов, получающих лечение, оценивается ретроспективно и определяется объемом терапии (проводимой в течение предшествующих нескольких месяцев), необходимой для достижения контроля над симптомами [18–21]

Легкая БА: хорошо контролируется на фоне терапии в объеме 1 или 2 ступени по GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention Initiative of Asthma), например, низкими дозами ИГКС+формотерол или ИГКС вместе КДБА по потребности, либо низкими дозами ИГКС или АЛР в качестве базисной терапии с КДБА по потребности.

Среднетяжелая БА: хорошо контролируется на фоне терапии 3 или 4 ступени по GINA.

Тяжелая БА: БА, которая для достижения контроля требует терапии, соответствующей 5 ступени по GINA, при этом, попытки снижения объема контролирующей терапии неизменно приводят к потере контроля симптомов БА, или астма остается неконтролируемой, несмотря на это лечение (средние или высокие дозы ИГКС совместно с ДДБА и/или АЛР, и/или ДДАХ, и/или системными глюкокортикостероидами (СГКС), и/или препаратами иммунобиологической терапии. Во многих случаях тяжелая БА может быть трудной для лечения из-за модифицируемых факторов, таких как неправильная техника ингаляции, плохая приверженность лечению, курение или сопутствующие заболевания, или из-за неправильного диагноза.

Поскольку течение БА крайне вариабельно, степень тяжести заболевания может меняться на протяжении месяцев и лет.

У пациентов с впервые выявленной БА классификация по степени тяжести проводится на основании клинической картины (Табл. 2).

Таблица 2. Классификация впервые выявленной БА по степени тяжести

Характеристики	Интермиттирующая БА	Легкая персистирующая БА	Персистирующая БА средней тяжести	Тяжелая персистирующая БА
Дневные симптомы	Реже 1 раза в неделю	Чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день	Ежедневные симптомы; Ежедневное использование КДБА	Ежедневные симптомы; Ограничение физической активности
Ночные симптомы	Не чаще 2-х раз в месяц	Не чаще 2-х раз в месяц	Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю	Частые ночные симптомы
Обострения	Обострения короткие	Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон	Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна	Частые обострения
Функциональные показатели	ОФВ ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должного	ОФВ ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должного	ОФВ ₁ или ПСВ 60—80% от должного	ОФВ ₁ или ПСВ $\leq 60\%$ от должного
Разброс ПСВ	Разброс ПСВ или ОФВ ₁ $< 20\%$	Разброс ПСВ или ОФВ ₁ 20-30%	Разброс ПСВ или ОФВ ₁ $> 30\%$	Разброс ПСВ или ОФВ ₁ $> 30\%$

Классификация БА по уровню контроля:

- контролируемая;
- частично контролируемая;
- неконтролируемая.

Уровень контроля БА определяется по частоте дневных и ночных приступов БА, потребности в симптоматической терапии и ограничения в активности в результате БА. Неконтролируемая БА может наблюдаться у пациентов с любой степенью тяжести в силу различных причин: неадекватность базисной терапии (недостаточный объем фармакологической нагрузки, неправильное выполнение техники ингаляций, несоблюдение режима лечения), наличие сопутствующих заболеваний, течение и терапия которых негативно сказываются на состоянии пациента, продолжающееся воздействие триггерных факторов (аллергенов, табачного дыма) и др.

Контроль БА означает отсутствие клинических проявлений заболевания. Критериями полного контроля являются:

- Отсутствие дневных симптомов чаще 2-х раз в неделю (для детей до 6 лет – чаще, чем 1 раз в неделю);
- Отсутствие ночных пробуждений из-за БА;
- Отсутствие потребности в препарате для купирования симптомов чаще 2-х раз в неделю* (для детей до 6 лет – чаще, чем 1 раз в неделю);
- Отсутствие любого ограничения активности из-за БА (для детей до 6 лет – бегают, играет меньше, чем другие дети; быстро устает от ходьбы/игры).

*За исключением использования бронходилататоров (препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) перед физической нагрузкой.

Для оценки контроля БА в клинической практике могут быть использованы:

- **Тест по контролю над астмой (АСТ, Asthma control test)** - инструмент для оценки контроля БА у взрослых пациентов и подростков старше 12 лет (Приложение Г1);
- **Тест по контролю над астмой у детей (с-АСТ, Children asthma control test)** - инструмент для оценки контроля БА у детей в возрасте от 4-х до 11 лет (Приложение Г2);
- **Опросник по контролю симптомов астмы (ACQ-5, Asthma control questionnaire)** - инструмент для оценки контроля БА у пациентов от 6 лет и старше (Приложение Г3);
- **Опросник по шкале симптомов БА у детей в возрасте до 5 лет (TRACK, Test for Respiratory and Asthma Control in Kids)** – инструмент для оценки контроля БА у детей до 5 лет (Приложение Г4).

Для анализа врачом совокупности наиболее значимых клинических критериев контроля над БА с учетом факторов риска используются опросники, указанные в Приложениях Г5, Г6 и Г7.

Классификация БА по стадиям заболевания

Понятие *ремиссии БА*, его интерпретация и применимость к конкретным клиническим ситуациям, продолжает обсуждаться клиническим и научным сообществом.

Обострение БА представляет собой эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке, учащения приступов затруднения дыхания и удушья, повышенной потребностью в использовании КДБА, сопровождающиеся снижением ПСВ и ОФВ1, требующие изменений обычного режима

терапии. Выраженное снижение ПСВ и ОФВ₁ являются надежными показателями тяжести обострения. Однако, необходимо помнить, что у небольшого количества пациентов значительное снижение функции легких в периоде обострения не сопровождается изменением/появлением симптомов [22,23].

Обострение может развиваться как у пациентов с уже установленным диагнозом БА, так и быть первым проявлением заболевания вне зависимости от его тяжести. Чаще всего оно возникает при трудно контролируемой БА и может развиваться в считанные минуты/часы или в течение нескольких дней. Разрешение симптомов происходит, как правило, в сроки 5-14 дней.

Классификация обострений БА по степени тяжести

Пациенты с любой степенью тяжести БА могут иметь легкие, среднетяжелые или тяжелые обострения. У ряда пациентов с легкой БА наблюдаются тяжелые и угрожающие жизни обострения на фоне длительных бессимптомных периодов с нормальной легочной функцией.

Степень тяжести обострений БА у пациентов от 6 лет и старше устанавливается по клиническим критериям (Табл. 3). Для определения тяжести обострения достаточно наличие хотя бы одного из соответствующих критериев.

Таблица 3. Определение степени тяжести обострений БА у пациентов от 6 лет и старше

Степень тяжести	Критерии
Легкое обострение БА или обострение БА средней степени тяжести	➤ Усиление симптомов ➤ ПСВ ~ 50-75% от лучшего или расчетного результата ➤ Повышение частоты использования препаратов скорой помощи $\geq 50\%$ или дополнительное их применение в форме небулайзер ➤ Ночные пробуждения, обусловленные возникновением симптомов БА и требующие применения препаратов скорой помощи
Тяжелое обострение БА	➤ ПСВ ~ 33-50% от лучших значений ➤ Частота дыхания ≥ 25 мин ➤ Пульс ≥ 110 мин ➤ Невозможность произнести фразу на одном выдохе
Жизнеугрожающая астма	➤ ПСВ $< 33\%$ от лучших значений ➤ SpO₂ $< 92\%$ ➤ PaO₂ < 60 мм рт.ст. ➤ Нормокапния (PaCO₂ 35-45 мм рт.ст.) ➤ «Немое» легкое ➤ Цианоз ➤ Слабые дыхательные усилия ➤ Брадикардия

	➤ Гипотензия ➤ Утомление ➤ Оглушение ➤ Кома
Астма, близкая к фатальной	➤ Гиперкапния ($\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт.ст.) и/или ➤ Потребность в проведении механической вентиляции легких

Примечание. ПСВ – пиковая скорость выдоха, SpO_2 – насыщение гемоглобина крови кислородом, PaO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, PaCO_2 – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови

Для пациентов с БА в возрасте младше 5 лет используют следующие критерии для оценки степени тяжести обострения (Табл. 4).

Таблица 4. Оценка тяжести обострения БА у детей в возрасте до 5 лет

Степень тяжести обострения Симптомы	Легкое/умеренное	Тяжелое ¹
Измененное сознание	Нет	Возбуждение, спутанность сознания или сонливость
Сатурация (SpO_2) ²	>95%	<92%
Речь ³	Предложениями	Словами
Пульс	<100 ударов в минуту	>180 ударов в минуту (0-3 года) >150 ударов в минуту (4-5 лет)
ЧДД	≤40 в минуту	>40 в минуту
Центральный цианоз	Отсутствует	Чаще всего присутствует
Интенсивность хрипов	Вариабельна	Возможно наличие «немой» грудной клетки

Примечание.¹ Каждый из этих симптомов указывает на наличие тяжелого обострения.

²Измерение сатурации проводится до приема КДБА и/или кислородотерапии.

³Необходимо учитывать возраст и возможности ребенка

Под **астматическим статусом** понимают эпизод острой дыхательной недостаточности (ОДН) вследствие обострения БА. Термин астматический статус эквивалентен понятиям «жизнеугрожающая астма» и «астма, близкая к фатальной».

Формулировка диагноза

Примеры формулировки диагноза указаны в Приложении Б8.

При формулировке диагноза необходимо указывать степень дыхательной недостаточности.

Дыхательная недостаточность (ДН) – неспособность системы дыхания обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови. По скорости развития различают острую и хроническую ДН [24].

Острая ДН (ОДН) развивается в течение нескольких дней, часов или даже минут и требует проведения интенсивной терапии, так как может представлять непосредственную угрозу для жизни больного. При быстром развитии ДН не успевают включиться компенсаторные механизмы со стороны систем дыхания, кровообращения и кислотно-щелочного состояния (КЩС) крови. Классификация ОДН по степени тяжести основана на газометрических показателях (Табл. 5).

Таблица 5. Классификация острой дыхательной недостаточности по степени тяжести

Степень ДН	PaO ₂ , мм рт.ст.	SpO ₂ , %
Норма	≥80	≥95
I	60–79	90–94
II	40–59	75–89
III	<40	<75

Примечание. PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, SpO₂ – насыщение гемоглобина крови кислородом

Хроническая ДН (ХДН) развивается в течение месяцев или лет. Начало ХДН может быть незаметным, постепенным, или она может развиваться при неполном восстановлении после ОДН. Длительное существование ХДН позволяет включиться компенсаторным механизмам, среди которых полицитемия, повышение сердечного выброса, задержка почками бикарбонатов (приводящая к коррекции респираторного ацидоза). ОДН может развиваться и у пациентов с уже существующей ХДН – так называемая “ОДН на фоне ХДН”.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

БА является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, основным патогенетическим механизмом которого является гиперреактивность бронхов, а основным клиническим проявлением — частично или полностью обратимая (спонтанно или в результате лечения) обструкция вследствие бронхоспазма, гиперсекреции и отека слизистой оболочки бронхов, сопровождающиеся характерной аускультативной картиной в виде удлинения выдоха и сухих высокотональных хрипов над всей поверхностью грудной клетки, обычно дистанционных, т.е. слышимых на расстоянии. Определение

параметров функции внешнего дыхания во время приступа (обострения) выявляет обструктивный тип нарушения дыхания. Характерна динамичность этих нарушений в зависимости от лечения (облегчение затруднения дыхания, уменьшение вплоть до полного исчезновения сухих хрипов при аускультации, прироста показателей ФВД и ПСВ после применения бронходилататоров и противовоспалительных препаратов) или без него.

Характерными симптомами БА являются приступы затруднения дыхания, удушья, свистящие хрипы, одышка (преимущественно экспираторная), чувство заложенности в груди и кашель. Симптомы переменны по времени и интенсивности и часто ухудшаются ночью или рано утром. Клинические проявления БА могут провоцировать респираторные вирусные инфекции, физические упражнения, воздействие аллергенов, изменения погоды, контакт с неспецифическими ирритантами [4]. Течение БА переменнo по времени от длительных бессимптомных периодов с нормальной легочной функцией (под действием проводимого лечения или без него) до обострений с нарастающей одышкой, частотой приступов удушья, повышением потребности в симптоматической терапии и признаками дыхательной недостаточности.

К обострению БА могут привести различные триггеры, индуцирующие воспаление дыхательных путей или провоцирующие острый бронхоспазм. Данные триггеры могут существенно различаться у разных пациентов. К основным триггерам относятся инфекции респираторного тракта (в основном, вирусы, чаще всего – риновирусы), аллергены, аэрополлютанты, физическая нагрузка, метеорологические факторы, прием некоторых лекарственных препаратов (бета-блокаторы, у пациентов с «аспириновой БА» (современная терминология – индуцированное ацетилсалициловой кислотой и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) респираторное заболевание) – прием НПВП, эмоциональные реакции и др. Другими факторами, которые способны привести к обострению БА, являются обострение риносинусита, гастроэзофагеальный рефлюкс, беременность, и недостаточная терапия.

К факторам риска развития обострений относятся [4]:

- симптомы неконтролируемой БА;
- ИГКС не назначены, плохая приверженность терапии;
- чрезмерное использование короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА);
- низкий ОФВ₁, особенно <60 % от должного;
- значительные психологические или социально-экономические проблемы;
- внешние воздействия: курение, воздействие аллергена;

- сопутствующие заболевания: риносинусит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), подтвержденная пищевая аллергия, ожирение;
- эозинофилия мокроты или крови;
- беременность;
- наличие одного и более тяжелых обострений за последние 12 месяцев.

Типичными клиническими симптомами БА у детей являются свистящие хрипы, кашель, одышка, часто усиливающиеся в ночное время или при пробуждении. При развитии обострения БА у детей появляется навязчивый сухой или малопродуктивный кашель (иногда до рвоты), экспираторная одышка, шумное свистящее дыхание.

У детей младше пяти лет (особенно в возрасте от 0 до 2-х лет) могут отмечаться рецидивирующие эпизоды бронхиальной обструкции, проявляющиеся симптомами свистящего дыхания/свистящих хрипов (от англ. «wheezing» - виззинг), которые сопровождаются кашлем, одышкой. Данные симптомы - довольно распространенное явление при острых респираторных инфекциях (ОРИ), поэтому не являются абсолютно патогномоничными в отношении диагноза БА для детей этой возрастной группы. Подтвердить ограничение воздушного потока или провести пробу с бронходилататором у детей раннего возраста зачастую невозможно, что также затрудняет постановку диагноза. Такие эпизоды бронхиальной обструкции – фенотип свистящего дыхания («wheezing»), - могут быть классифицированы на основании симптоматики (клинической картины) и временного фактора [21].

С учетом особенностей симптоматики выделены:

- *периодические эпизоды* свистящего дыхания, ассоциированные с ОРИ, когда в остальное время симптомы полностью отсутствуют;
- *мульти триггерные эпизоды* свистящего дыхания, когда помимо симптомов на фоне ОРИ свистящее дыхание может возникать во сне, при физической нагрузке, смехе, плаче и пр.

На основании временного фактора выделяют:

- *преходящие эпизоды* свистящего дыхания, начало и исчезновение которого относится к возрасту до 3-х лет;
- *персистирующие эпизоды* свистящего дыхания: симптомы впервые возникают в возрасте до 3 лет и сохраняются после 6-летнего возраста;
- *с поздним началом*: свистящие хрипы возникают после 3-х летнего возраста.

Течение БА у подростков характеризуется:

- возможно частыми и длительными ремиссиями, во многом обусловленными возрастными особенностями (у лиц мужского пола в возрасте 14-20 лет наблюдается снижение синтеза специфических IgE, повышение продукции тестостерона, стимулирующего функцию симпатoadреналовой системы, снижение гиперреактивности бронхов) [25–28], при этом часто после ремиссии заболевания в подростковом возрасте, у взрослых течение заболевания ухудшается [27];

- особенности психоэмоционального статуса, нежелание постоянно применять препараты, недооценка тяжести болезни, курение (активное и пассивное, в т.ч. электронных сигарет) являются факторами, предрасполагающими к неконтролируемому течению БА [25,28].

Особенности течения БА у пожилых заключается в трудности диагностики (снижение восприятия одышки, снижение чувствительности инспираторных, главным образом, диафрагмальных проприорецепторов к изменениям объема легких, хеморецепторов к гипоксии), наличия сопутствующих заболеваний (течение и терапия которых негативно сказываются на состоянии пациента), трудности исследования и интерпретации функции легких, низкая приверженность к терапии, трудности при выполнении техники ингаляции (нарушение координации – важно для ДАИ, низкий инспираторный поток – важно для ДПИ), необходимость тщательного выбора лекарственного средства с учетом возможных взаимодействий с препаратами сопутствующей терапии, оценкой потенциальных нежелательных явлений; частые обострения, высокий риск смерти [29].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз бронхиальной астмы устанавливается на основании анализа жалоб и анамнеза пациента, характера клинических симптомов, данных физикального обследования, функциональных методов обследования, результатов специфического аллергологического обследования, исключения других заболеваний, эффекта пробной терапии [21].

При диагностике бронхиальной астмы у детей следует учитывать клинические симптомы (наличие рецидивирующего бронхообструктивного синдрома, связанного как с

респираторными вирусными инфекциями, так и с другими триггерами), данные физикального обследования, наличие факторов риска развития бронхиальной астмы (отягощенный семейный анамнез, наличие других аллергических заболеваний у пациента, например, атопический дерматит, аллергический ринит) при исключении других возможных причин бронхиальной обструкции [21].

Критерии, которые следует учитывать для установления диагноза/состояния¹:

- наличие характерных жалоб: приступы затруднения дыхания, удушья, свистящие хрипы, одышка (преимущественно экспираторная), чувство заложенности в груди и/или приступообразный кашель (у пациента имеется хотя бы одна из этих жалоб, особенно это касается взрослых);
- повторяющиеся эпизоды обратимой бронхиальной обструкции:
 - ✓ подтвержденные врачом сухие высокотональные (свистящие) хрипы при аускультации, меняющие характер вплоть до полного исчезновения после применения бронхолитических и противовоспалительных средств;
 - ✓ снижение ПСВ и/или ОФВ1 (ретроспективно или в серии исследований) и положительный тест на обратимость бронхиальной обструкции (прирост ОФВ1 более 12% и 200 мл после применения бронхолитического средства);
- наличие анамнестических данных, указывающих на связь возникновения жалоб после контакта с предполагаемым причинно-значимым аллергеном; наличия других аллергических заболеваний (атопический дерматит; аллергический ринит, пищевая аллергия); наличие отягощенного семейного аллергологического анамнеза; наличие положительных результатов аллергологического обследования (для атопической бронхиальной астмы);
- наличие анамнестических данных, указывающих на связь возникновения жалоб при физической нагрузке, воздействии холодного воздуха, вдыхании резких запахов, табачного дыма;
- эозинофилия периферической крови и/или мокроты, необъяснимые иными причинами;
- положительная динамика (улучшение состояния, улучшение показателей ПСВ и ОФВ1) на фоне пробной терапии низкодозными ИГКС в сочетании с КДБА или формотеролом по требованию и (возможно) ухудшение состояния на фоне ее отмены.

¹ – наличие всех критериев – не обязательно для установления диагноза «Бронхиальная астма»

Комментарии: согласно требованиям к разработке клинических рекомендаций необходимо указывать силу рекомендаций и доказательную базу в соответствии с шкалами оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР), что для многих рекомендаций будет иметь низкий уровень по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза, определения фенотипа БА и выбора тактики лечения.

Диагностика астмы у детей раннего возраста представляет определенные трудности ввиду сложности сбора анамнеза, возможно неправильной интерпретацией звуков, издаваемых ребенком при дыхании (свистящее дыхание/свистящие хрипы должны быть подтверждены специалистом), вариабельности бронхообструкции (в межприступный период при аускультации хрипы могут не выслушиваться), невозможностью проведения исследования функции внешнего дыхания (иногда дети даже старше 5 лет не способны адекватно выполнить команды при проведении исследования). При опросе родителей детей младше 5 лет для выявления клинических симптомов, позволяющих заподозрить наличие БА, следует уточнять наличие проявлений как на фоне ОРИ, так и между эпизодами респираторных инфекций, а также наследственную отягощенность и данные аллергоанамнеза. При сборе анамнеза следует выявить весь спектр проявлений за последние 3-4 месяца, обратив особое внимание на те, которые беспокоили в течение 2-х предшествующих недель [30].

Клинические признаки, увеличивающие и уменьшающие вероятность наличия БА, см. Приложения Б2, Б3, Б4 и Б5.

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется всем пациентам, как при подозрении на БА, так и при установленном диагнозе проводить сбор анамнеза и жалоб при болезнях верхних и нижних дыхательных путей с целью подтверждения диагноза, определения степени тяжести и выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [4].

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: характерными являются приступы затруднения дыхания, удушья, свистящее дыхание, одышка, кашель, ощущение заложенности в грудной клетке. Наличие

всех симптомов не обязательно. Важнейшим фактором диагностики является тщательный сбор анамнеза, который укажет на причины возникновения, продолжительность и разрешение симптомов, наличие аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергически ринит, пищевая аллергия) у пациента и его кровных родственников, причинно-следственные особенности возникновения признаков болезни и ее обострений с учетом основных клинических признаков, повышающих вероятность наличия БА у пациента.

При сборе анамнеза следует 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 проявляющиеся в основном ночью или ранним утром. Важным клиническим маркером БА является исчезновение симптомов спонтанно или после применения лекарственной терапии.

У детей старше 5 лет наличие свистящего дыхания, одышка, кашель, затруднение дыхания являются ключевыми симптомами БА. Повторные свистящие хрипы, в особенности подтвержденные врачом во время аускультации и отраженные в медицинской документации, являются наиболее значимым маркером [31]. Однако, не следует устанавливать диагноз БА, опираясь только лишь на наличие вышеуказанных симптомов у ребенка [31]. Наличие симптомов уточняют как на фоне ОРИ, так и вне ее. Предположить диагноз БА у детей младше 5 лет могут помочь вопросы, суммированные в Приложении Г8.

Для детей младшего возраста с БА, в том числе плохо контролируемой в отсутствии диагноза и терапии, физическая активность является очень важным провоцирующим фактором появления симптомов, при воздействии которого ребенок начинает ограничивать себя в повседневной деятельности (движение, игры), становится раздражительным, быстро утомляется.

Для детей младше 5 лет диагноз БА наиболее вероятен при наличии клинических признаков, указанных в Приложении Б3, а также если в течение 2-3-х месячного курса низкодозной терапии ИГКС в сочетании с КДБА по требованию наступает клиническое улучшение, а при отмене терапии – ухудшение состояния. При этом должны быть исключены альтернативные заболевания [21].

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется всем пациентам, как при подозрении на БА, так и при установленном диагнозе проводить физикальное обследование, включающее оценку общего состояния, визуальное исследование верхних дыхательных путей, визуальный осмотр общетерапевтический и аускультацию общетерапевтическую с целью определения клинико-динамических особенностей заболевания, выявления признаков сопутствующей патологии и создания ориентиров в определении тяжести состояния [4].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *в случае тяжелого обострения при физикальном осмотре можно выявить признаки дыхательной недостаточности: шумное дыхание с дистантными свистящими хрипами, вынужденное положение (ортопноэ), тахипноэ, диффузный цианоз, в акте дыхания участвуют дополнительные группы мышц. Аускультативно дыхание может быть ослабленным вплоть до «немного легкого» (вследствие генерализованного бронхоспазма и закупорки просвета мелких бронхов вязким секретом), выслушиваются сухие высокотональные (свистящие) хрипы, которые у ряда пациентов могут выслушиваться только при форсированном выдохе. Однако, такие изменения со стороны дыхательной системы могут отсутствовать (в межприступный период, при адекватном контроле над симптомами астмы). При осмотре также можно выявить характерные признаки аллергического ринита или полипоза носа (затруднение носового дыхания; приоткрытый рот).*

Следует помнить, что одышка, выявленная при осмотре, может быть обусловлена не только астмой, но и обструкцией на уровне верхних дыхательных путей, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ, преимущественно у взрослых), а у детей - возникать при респираторной инфекции, трахеомалации или при аспирации инородного тела. Крепитация и влажные хрипы не характерны для БА, но не исключены при наличии БА и сопутствующей иной патологии нижних дыхательных путей (острый бронхит, острая пневмония и др.).

- **Рекомендуется пациентам при тяжелом обострении БА и признаках острой дыхательной недостаточности (SpO₂ менее 90%) осмотр врача-анестезиолога-реаниматолога не позднее 30 минут от момента поступления в стационар.**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется всем пациентам при первичном обращении исходно, через 2-4 недели после назначения терапии и каждые 3 мес при диспансерном наблюдении оценить уровень контроля над симптомами астмы с помощью специализированных опросников (Приложение Г1-Г4) с целью определения степени тяжести, а в динамике – с целью оценки эффективности назначенной ранее терапии и целесообразности ее изменения [4].

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *современные подходы к ведению пациентов с БА требуют обязательной оценки уровня контроля над симптомами, риска развития обострений (в том числе тяжелых), необратимой бронхиальной обструкции и побочных эффектов от лекарственных препаратов, с целью определения эффективности терапии и выявления потребности в ее коррекции [6,19,21,32,33].*

Использование валидированных опросников (Приложения Г1-Г4) дает возможность врачу установить на приеме уровень контроля над БА у пациентов различных возрастных групп:

- **Тест по контролю над астмой (АСТ, Asthma control test)** - инструмент для оценки контроля БА у взрослых пациентов и подростков старше 12 лет (Приложение Г1) [34];
- **Тест по контролю над астмой у детей (с-АСТ, Children asthma control test)** - инструмент для оценки контроля БА у детей в возрасте от 4-х до 11 лет с отдельными разделами вопросов для ребенка и родителей/опекунов (Приложение Г2) [35];
- **Опросник по контролю симптомов астмы (ACQ-5, Asthma control questionnaire)** - инструмент для оценки контроля БА у пациентов от 6 лет и старше (Приложение Г3) [21,36–38];
- **Опросник по шкале симптомов БА у детей в возрасте до 5 лет (TRACK, Test for Respiratory and Asthma Control in Kids)** – инструмент для оценки контроля БА у детей до 5 лет (Приложение Г4) [21,39,40].

Комментарии: *У пациентов, получающих в соответствии со ступенчатой терапией комбинацию низкой дозы будесонид+формотерол** по потребности, при оценке уровня контроля следует учитывать частоту применения лекарственного препарата и принимать ее во внимание при рассмотрении вопроса о необходимости коррекции дозы ИГКС [21], даже если риск обострения БА значительно ниже, чем при использовании КДБА для снятия симптомов [41,42].*

При выявлении недостаточного/отсутствия контроля над симптомами астмы необходимо проверить приверженность пациента к терапии (соблюдает ли он режим и дозы ранее назначенного лечения), правильность техники использования ингалятора, наличие факторов риска (например, продолжающееся воздействие причинно-значимого аллергена, табачного дыма, применение бета-адреноблокаторов и других препаратов, которые могут оказывать влияние на контроль БА).

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется проведение исследования общего (клинического) анализа крови развернутого пациентам при установке диагноза БА, в период тяжелого обострения БА, перед проведением аллерген-специфической иммунотерапии, перед назначением генно-инженерной иммунобиологической терапии и в продолжении проведения таргетной терапии с целью выявления возможного повышения уровня эозинофилов или выявления маркеров инфекционного воспаления с целью дифференциальной диагностики с другой патологией или выявления осложнений для определения тактики терапии, или с целью исключения противопоказаний для проведения аллерген-специфической иммунотерапии, или для выбора препарата таргетной терапии и контроля безопасности проводимого лечения [21,43–48].**

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *Повышение уровня эозинофилов возможно в период обострения БА. Вместе с тем эозинофилия периферической крови может иметь другие причины (паразитарные инвазии, грибковая инфекция и др.), а уровень эозинофилов до 450 кл/мкл является вариантом нормы. Нормальный уровень эозинофилов периферической крови не является доказательством отсутствия БА. Необходимо также учитывать, что на данный параметр влияет прием некоторых медикаментов (прием антигистаминных средств системного действия, антагонистов лейкотриеновых рецепторов и глюкокортикоидов (системного действия), терапия анти-ИЛ5 и анти-ИЛ5R моноклональными антителами может приводить к снижению уровня эозинофилии периферической крови). Повышение уровня маркеров бактериального воспаления (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево) является поводом для поиска очага инфекционного воспаления (инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, пневмония и др.). Низкий уровень гемоглобина может свидетельствовать о железодефицитной анемии, одним из симптомов которой, также как и для БА, является одышка.*

Повышение уровня гемоглобина может наблюдаться при ХДН, носит компенсаторный характер на фоне хронической гипоксемии, ассоциировано с вторичным эритроцитозом и гипервязкостью, которые могут нарушать микроциркуляцию и ухудшать течение заболевания.

Частота исследования в динамике определяется индивидуально.

Эозинофилы периферической крови в настоящее время используют также в качестве биомаркера при определении фенотипа БА (косвенный показатель эозинофильного воспаления дыхательных путей), индикатора ответа на терапию ИГКС, СГКС и ГИБП. Характерными биомаркерами эозинофильного эндотипа тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) на сегодняшний день принято считать: количество эозинофилов в периферической крови ≥ 150 кл/мкл и/или количество эозинофилов в мокроте $\geq 3\%$, и/или уровень оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO) ≥ 20 ppb [49]. При этом необходимо учитывать, что применение системных ГКС и анти-ИЛ5 и, особенно, анти-ИЛ5R приводит к резкому и продолжительному снижению количества эозинофилов. В данном случае подтверждение эозинофильного типа воспаления проводится ретроспективно, при наличии анамнестических данных до применения этих классов препаратов. В свою очередь, крайне высокий уровень эозинофилии (более 1500 кл/мкл) требует исключения иных причин (наличия эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА), гиперэозинофильного синдрома, и др. вариантов онкопатологии, аллергического бронхолегочного аспергилеза (АБЛА) и др.).

*В свою очередь, применение анти-ИЛ4R моноклональных антител (дупилумаб**) может приводить к росту количества эозинофилов периферической крови, в большинстве случаев клинически незначимому. Однако, с учетом хоть и очень редких, но описанных случаев стремительного роста количества эозинофилов до крайне высоких значений (выше 5000 кл/мкл), в процессе терапии дупилумабом** необходимо регулярно мониторировать уровень эозинофилов периферической крови с оценкой клинических исходов.*

Необходимо учитывать возрастные особенности, так, если у взрослых пациентов с БА периферическая эозинофилия и эозинофилия дыхательных путей коррелируют между собой, то у детей, в особенности дошкольного возраста, согласно проведенному исследованию [48] при абсолютном значении эозинофилов менее 100 кл/мл может отмечаться выраженное воспаление дыхательных путей, в то же время эозинофилия может диагностироваться у некоторых здоровых детей [47]. Также, для детской популяции в числе причин эозинофилии периферической крови чаще, чем у взрослых,

выявляются различные паразитарные инфекции (аскаридоз, анизакидоз, токсокароз, стронгилоидоз и др. (с учетом эндемичности региона проживания и пищевых привычек), для диагностики которых возможно выполнение молекулярно-биологического исследования фекалий на соответствующего возбудителя, определение ДНК соответствующего возбудителя в фекалиях методом ПЦР, а также выявление антител классов IgE, IgM, IgG к данным возбудителям.

- Рекомендуется проведение цитологического исследования мокроты пациентам с гиперпродукцией мокроты или в период тяжелого обострения БА и перед назначением генно-инженерной иммунобиологической терапии с целью выявления эозинофилии мокроты, или выявления маркеров инфекционного воспаления, или обнаружения мицелия грибов с целью определения фенотипа БА, дифференциальной диагностики с другой патологией нижних дыхательных путей [50–54].

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: эозинофилия мокроты $\geq 3\%$ является одним из биомаркеров эозинофильного воспаления (см. комментарий выше), характерного наряду с другими признаками для эозинофильного фенотипа БА [50–54]. Вместе с тем эозинофилия мокроты может иметь другие причины (ЭГПА, АБЛА, микозы). У пациентов, получающих ИГКС в качестве базисной терапии, сохраняющаяся высокая эозинофилия мокроты (50-70% и более) свидетельствует о недостаточном эффекте ИГКС (возможно в результате неправильного использования устройства для ингаляции или низкого комплаенса), а также является неблагоприятным фактором, увеличивающим риск последующих обострений [55].

- Рекомендуется исследование уровня общего иммуноглобулина Е в крови пациентам при установке диагноза БА, перед назначением генно-инженерной иммунобиологической терапии с целью определения фенотипа заболевания, а также для определения показаний (в случае необходимости) к терапии омализумабом**, определения его терапевтической дозы и выбора режима терапии [56,57].

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: Нормальный или повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови не является доказательством отсутствия или наличия аллергического заболевания,

в том числе аллергического (атопического) фенотипа БА. Нормальный уровень общего IgE может сочетаться с повышенным уровнем специфических IgE к причинно-значимым аллергенам, в то же время повышенный уровень общего IgE может наблюдаться в отсутствие сенсibilизации и атопии (иными причинами повышенного уровня общего IgE могут быть паразитарная инвазия, грибковая инфекция, онкопатология, гипер-IgE синдром и др.).

Эффект омализумаба** реализуется при максимальном связывании свободного IgE. Расчет дозы омализумаба и определение режима терапии осуществляют индивидуально, при наличии показаний, в зависимости от массы тела и исходного (до первого введения омализумаба**) уровня общего IgE [56,57].

- **Рекомендуется исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения (определение уровня аллерген-специфических IgE антител) пациентам при первичной диагностике БА, в процессе динамического наблюдения и при наличии противопоказаний или иных причин, препятствующих проведению кожного тестирования, сомнительных результатах кожного тестирования, расхождении данных, полученных при сборе анамнеза, с результатами кожного тестирования с целью подтверждения аллергического фенотипа БА, выявления причинно-значимых аллергенов с целью выработки рекомендаций по образу жизни, питанию и определения целесообразности проведения аллерген-специфической иммунотерапии [47,58–61].**

Уровень убедительности рекомендаций -А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Определение уровня аллерген-специфических IgE антител в сыворотке особенно важно при неуверительных результатах кожных проб либо при невозможности их постановки (например, в период обострения аллергического заболевания или наличии иных противопоказаний), отсутствии необходимых диагностических аллергенов. Отчет по тесту выглядит как количественный результат и считается позитивным при значении ≥ 0.70 kU/l.*

При динамическом наблюдении в течение года возможно повторное проведение исследования при подозрении на появление новой клинически значимой сенсibilизации.

Интерпретация *полученных результатов аллергообследования проводится в сопоставлении с данными анамнеза и клинической картиной, так как сенсibilизация может быть клинически значимой или латентной.*

Наличие сенсibilизации к аллергенам у ребенка с эпизодами бронхиальной обструкции является надежным прогностическим признаком развития БА в дальнейшем [62].

Сенсibilизация к аэроаллергенам наблюдается у большинства детей с БА в возрасте старше 3-х лет. Однако нормальные показатели специфических IgE к распространенным аэроаллергенам не исключают диагноза БА [47].

- Рекомендуется исследование кислотно-основного состояния и газов крови (парциального напряжения кислорода – PaO_2 ; парциального напряжения углекислого газа – $PaCO_2$; pH и уровень бикарбонатов (HCO_3^-) в артериальной крови в период тяжелого обострения БА, сопровождающегося развитием тяжелой дыхательной недостаточности для оценки рисков исходов, объективного понимания целесообразности оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких [24,63].

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: требуется динамическое исследование данных показателей для контроля состояния и оценки эффективности проводимой терапии.

- Рекомендуется исследование уровня иммуноглобулинов А, М, G в крови пациентам с БА, часто страдающим повторными бактериальными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей (гнойные риносинуситы, отиты, бронхиты, пневмонии) для выявления нарушений со стороны гуморального звена иммунитета [64–66].

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: Иммунодефициты (как первичные, что наиболее характерно для детской популяции, так и вторичные) с преимущественным нарушением синтеза антител проявляются рецидивирующими инфекциями органов дыхания с повышенной чувствительностью к инкапсулированным бактериям, торпидностью к стандартным схемам антибиотикотерапии, в конечном итоге приводящим к структурным изменениям легочной ткани (бронхоэктазы, пневмосклероз, пневмофиброз). Раннее выявление нарушений синтеза антител при соответствующей клинической картине и других диагностических критериях может свидетельствовать о наличии первичного или вторичного иммунодефицита с преимущественной недостаточностью синтеза антител, оценить целесообразность проведения заместительной терапии препаратами

иммуноглобулина человека нормального с целью снижения рисков повторных инфекций и нежелательных исходов [64–66]. Кратность исследования определяется индивидуально.

- **Рекомендуется исследование уровня глюкозы в крови пациентам с тяжелым обострением БА, особенно у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, перед назначением кортикостероидов системного действия (глюкокортикоидов) и в дальнейшем в ходе лечения для оценки исходного уровня и мониторинга с целью снижения риска нежелательных явлений от проводимой терапии.**

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: Кортикостероиды системного действия (глюкокортикоиды) имеют широкий перечень побочных реакций, в том числе повышение уровня глюкозы. Пациентам с сопутствующим сахарным диабетом и факторами риска его развития (нарушение толерантности к углеводам) очень важно контролировать уровень глюкозы крови во время лечения глюкокортикоидами [67,68]. Возможно, это потребует дополнительного назначения сахароснижающих препаратов или увеличения дозировок ранее назначенных. Кратность выполнения определяется индивидуально.

В различных клинических ситуациях с целью проведения дифференциальной диагностики БА с другой патологией, или в случае неконтролируемого течения тяжелой БА (при сохранении высокого комплаенса) для выявления сопутствующих заболеваний, утяжеляющих течение основного, рекомендуется рассмотреть возможность выполнения дополнительных исследований (по показаниям, с учетом жалоб и клинической картины): исследование уровня свободного трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4), тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола, С-реактивного белка, антинейтрофильных цитоплазматических антител, определения концентрации Д-димера в крови, микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, мицельные и дрожжевые грибы. Перечень исследований может быть дополнен в зависимости от клинической ситуации.

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется проведение спирометрии (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков) всем пациентам старше 5 лет при установке**

диагноза БА, при первичном обращении, через 2-4 недели после назначения терапии и каждые 6-12 мес при диспансерном наблюдении перед назначением генно-инженерной иммунобиологической терапии и в продолжении проведения таргетной терапии - для оценки степени выраженности бронхиальной обструкции, в динамике – с целью оценки эффективности назначенной ранее терапии и целесообразности ее изменения; а также перед проведением аллерген-специфической иммунотерапии с целью исключения противопоказаний для проведения аллерген-специфической иммунотерапии [21,69–79].

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: Основные показатели спирометрии, оцениваемые в клинической практике при диагностике БА: объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), жизненная емкость легких (ЖЕЛ) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ (индекс Генслара) или ОФВ1/ЖЕЛ (индекс Тиффно), являющиеся диагностическими при бронхиальной обструкции [21,69–79]. Сужение дыхательных путей приводит к падению скорости воздушного потока из-за возросшего бронхиального сопротивления, что функционально проявляется уменьшением скоростных параметров форсированного выдоха. Из всех показателей наиболее важным является ОФВ1, поскольку его измерение стандартизовано наилучшим образом, и он в меньшей степени, нежели другие характеристики форсированного выдоха, зависит от приложенного усилия.

Так, физиологическим определением обструкции воздушного потока является уменьшение отношения объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), что приводит к снижению отношений ОФВ1/ЖЕЛ (ОФВ1/ФЖЕЛ) менее 70%. По урону отклонения ОФВ1 от должных величин оценивают степени тяжести обструктивных нарушений. В качестве фиксированного значения для нижней границы нормальных значений ФЖЕЛ и ОФВ1 практика использования 80 % от должных величин (д.в.) приемлема у детей [79]. Однако в таком случае возможны существенные ошибки при интерпретации функции легких у взрослых, поскольку ОФВ1 также зависит от величины ЖЕЛ. При этом снижение ОФВ1 более 80% от д.в. с одновременным снижением ИТ (менее 70%) с большей долей вероятности будет свидетельствовать об обструктивных нарушениях [72–74,76].

Поскольку у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких ФЖЕЛ может быть существенно меньше ЖЕЛ, для диагностики обструктивных

нарушений предпочтительнее использовать отношение ОФВ1/ЖЕЛ, измеренной при спокойном дыхании. У взрослого здорового человека это соотношение составляет 75–85 %. У детей ОФВ1/ФЖЕЛ в норме около 90% (за счет высокой скорости воздушных потоков). В связи с трудностями воспроизведения форсированного выдоха, показатель ОФВ1/ФЖЕЛ не является столь надежным критерием бронхиальной обструкции у детей в сравнении со взрослыми [80].

Дети младше 5 лет, как правило, не способны выполнять воспроизводимые маневры с форсированным выдохом, поэтому функциональное исследование легких (в том числе проведение бронходилатационного теста) для данной возрастной группы пациентов не имеет большого диагностического значения.

К интерпретации результатов функционального исследования должны применяться принципы клинического принятия решения, где вероятность болезни после проведения исследования оценивается с учетом вероятности болезни до исследования, его качества, вероятности ложноположительной и ложноотрицательной интерпретации, и, наконец, непосредственно результатов исследования и должных значений. Так, у пациента с БА в межприступный период, после применения бронхолитических средств, либо в результате достижения контроля БА за счет адекватно подобранной терапии показатели ФВД могут быть в пределах нормы. Таким образом, нормальные показатели спирометрии не исключают диагноз БА.

Повторные исследования функции легких наиболее информативны, чем единичное исследование. Показатели легочной функции при БА у одного и того же пациента могут варьировать - от нормальных до выраженных обструктивных. Чем хуже контролируется БА, тем больше выражена вариабельность легочной функции [81]. Обратимость бронхиальной обструкции можно зафиксировать при устойчивом улучшении показателей легочной функции на фоне нескольких дней/недель терапии ИГКС или другими противовоспалительными препаратами [76].

Критерии подтверждения обструкции и ее вариабельности при диагностике бронхиальной астмы см. Приложение Б2.

Одним из противопоказаний для проведения АСИТ является снижение ОФВ1 менее 70% от д.в., следовательно, спирометрия в обязательном порядке должна выполняться перед проведением АСИТ и в процессе лечения (при клиническом ухудшении для мониторинга состояния) [82].

- Рекомендуется проведение бронходилатационного теста - спирометрии с фармакологической пробой (исследование дыхательных объемов с применением лекарственных средств) всем пациентам старше 5 лет при установке (подтверждении) диагноза БА, включая пациентов с нормальными показателями исходной спирометрии - для установления обратимости бронхиальной обструкции; при дальнейшем наблюдении пациентов с установленным диагнозом БА - для определения потенциального эффекта бронхолитической терапии и мониторингирования динамики легочной функции [21,47,72,73,75–79,83,84].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: Бронходилатационный тест считается положительным в случае прироста ОФВ1 не менее 12% и не менее 200 мл от исходного значения.

Для достижения максимально возможной БД рекомендуется использование КДБА, например, сальбутамола** в виде ДАИ для взрослых в максимальной разовой дозе 400 мкг (4 ингаляции по 100 мкг с интервалом 30 с, для детей доза может быть уменьшена до 200 мкг), с соблюдением всех правил ингаляционной техники ДАИ, предпочтительнее (обязательно для детей) с помощью спейсера. Повторная спирометрия проводится через 15 мин. При использовании в качестве бронходилататора антихолинэргического средства - ипратропия бромид** - максимальная разовая доза для взрослых составляет 80 мкг (4 дозы по 20 мкг), или комбинации ипратропия бромид+формотерол**. Повторная спирометрия в данном случае выполняется через 30 мин. При использовании небулайзеров необходимо помнить, что для разных типов небулайзеров могут потребоваться разные дозы бронходилататоров и время доставки. Для струйных небулайзеров 5 мг сальбутамола** в ингаляционном растворе номинально эквивалентны ингаляции 400 мкг с помощью ДАИ, а 1 мг ипратропия бромида в ингаляционном растворе номинально эквивалентен ингаляции 80 мкг с помощью ДАИ [21,47,72,73,75–79,83,84].

У пациентов с исходными нормальными показателями ОФВ1 (более 80% от д.в.) прирост по абсолютным значениям на 200 мл и более, но не достигающим 12% в относительном измерении (но хотя бы более 10%) при соответствии анамнезу и клинической картине может быть расценен как положительный (прирост после применения бронходилататора в пределах естественной вариабельности ОФВ1 и ФЖЕЛ - 150 мл и 8% - не может расцениваться как положительный тест; чем выше разница с

исходными показателями, тем более достоверным считается наличие вариабельной обструкции, характерной для астмы).

Отрицательный бронходилатационный тест не исключает диагноз БА, может наблюдаться как при тяжелом обострении, так и у пациентов с длительной стойкой ремиссией (при исходных максимальных показателях $ОФВ_1 \geq 100\%$ от д.в.), либо в результате длительного лечения ИГКС [79,81].

Возможные критерии вариабельности обструкции при диагностике бронхиальной астмы см. Приложение Б2.

- **Рекомендуется рассмотреть возможность проведения бронхоконстрикторного теста с физической нагрузкой (исследование дыхательных объемов при провокации физической нагрузкой) пациентам старше 12 лет с подозрением на БА при нормальных исходных показателях спирометрии и отрицательном бронходилатационном тесте - для выявления (исключения) бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой [21,85–87]**

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *Бронхоконстрикторный тест с физической нагрузкой считается положительным в случае снижения $ОФВ_1$ не менее 10% (для взрослых) и 12% (для детей) от исходного значения [85–88]. Тест более специфичный для диагностики бронхиальной астмы, но менее чувствительный, чем тест с метаклоином. Отрицательный бронхоконстрикторный тест с физической нагрузкой не исключает диагноз БА.*

- **Возможно проведение бронхоконстрикторного теста - спирометрии с фармакологической пробой (исследование дыхательных объемов с применением лекарственных средств) пациентам старше 18 лет с подозрением на БА при нормальных исходных показателях спирометрии, отрицательном бронходилатационном тесте и отрицательном бронхоконстрикторном тесте с физической нагрузкой - для выявления бронхиальной гиперреактивности [21,85,86,88–90].**

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *Обычно выявление бронхиальной гиперреактивности основано на измерении ответа показателя $ОФВ_1$ на ингаляцию вещества (в том числе в повышающихся концентрациях), вызывающего бронхоконстрикцию (например, 4,5% раствора натрия хлорида, раствор маннитола или метахолина – с учетом доступности).*

Тест считается положительным в случае снижения ОФВ1 на 20% и более от исходного значения [85,86,90,91]. Провокационные тесты проводятся в условиях специализированного стационара. #Маннитол в данной ситуации будет использоваться вне инструкции. Метакولين – не зарегистрирован на территории России как препарат для проведения провокационного ингаляционного теста. Бронхоконстрикторные тесты обладают ограниченной специфичностью при постановке диагноза БА так как гиперреактивность дыхательных путей может встречаться у пациентов с аллергическим ринитом, муковисцидозом, бронхолегочной дисплазией и ХОБЛ [85,92–96]. Отрицательный бронхоконстрикторный тест не исключает диагноз БА.

- **Рекомендуется проведение пикфлоуметрии (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков с использованием пикфлоуметра) пациентам старше 5 лет при невозможности проведения спирометрии при установке диагноза БА – для подтверждения variability скорости воздушного потока, при диспансерном наблюдении – для оценки контроля и выявления рисков обострения [47,71,77–79].**

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: variability воздушного потока определяется при наличии разницы между средними суточными показателями пиковой скорости выдоха (ПСВ) при двукратном (утром и вечером) измерении на $\geq 20\%$. Многими исследователями была выявлена корреляция между значениями утреннего ПСВ и ОФВ1, полученного при спирометрии. Пикфлоуметрия не может заменить спирометрию, но неоценима для ежедневного мониторинга функции легких в домашних условиях при длительном наблюдении и лечении БА. Увеличение среднесуточных колебаний ПСВ на $\geq 30\%$ или снижение индивидуального лучшего показателя на $\geq 20\%$ свидетельствует об ухудшении контроля БА и повышенном риске обострения [97,98].

В некоторых работах описывается проведение импульсной осциллометрии или бронхофонографии пациентам младше 5 лет с подозрением на БА с целью выявления бронхиальной обструкции [99–102].

- **Рекомендуется рассмотреть возможность определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) пациентам старше 5 лет при установке диагноза и определения фенотипа БА – для выявления признаков эозинофильного воспаления дыхательных путей, при дальнейшем наблюдении с**

установленным диагнозом – для оценки эффективности ИГКС, контроля БА и выявления рисков обострения [47,79,103–105].

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *Уровень оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO) ≥ 20 -25 ppb, наряду с эозинофилией мокроты и эозинофилией периферической крови, является характерным биомаркером активного эозинофильного воспаления. Повышенный уровень FeNO ассоциирован с хорошим и быстрым ответом на ИГКС. У детей дошкольного возраста с рецидивирующими эпизодами кашля и свистящего дыхания повышенный уровень FeNO, зафиксированный в сроки более 4 недель после перенесенной ОРВИ, может быть рассмотрен как один из предикторов развития БА [106].*

- **Рекомендуется** проведение пульсоксиметрии всем пациентам с БА при обострении для выявления степени дыхательной недостаточности [24,107].

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** проведение рентгенографии легких или компьютерной томографии органов грудной полости пациентам при установке диагноза БА или с ранее установленным диагнозом БА при наличии симптомов и/или маркеров инфекционного воспаления, нехарактерной для астмы аускультативной картины, тяжелым торпидным к традиционной терапии течением БА с целью выявления сопутствующих заболеваний, влияющих на течение и выбор терапии БА, или с целью дифференциальной диагностики с другой патологией нижних дыхательных путей [108,109].

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть проведение бронхоскопии пациентам с тяжелым торпидным к традиционной терапии течением БА с целью выявления сопутствующих заболеваний, усугубляющих течение БА, или с целью дифференциальной диагностики с другой патологией нижних дыхательных путей.

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** проведение эзофагогастроскопии пациентам с установленным ранее диагнозом БА при наличии жалоб и симптомов гастро-эзофагального

рефлюкса с целью выявления сопутствующих заболеваний, влияющих на течение и выбор терапии БА, или с целью дифференциальной диагностики.

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется регистрация с расшифровкой, описанием и интерпретацией данных электрокардиограммы пациентам при установке диагноза БА и с ранее установленным диагнозом при обострении БА с целью выявления сопутствующих заболеваний, влияющих на течение и выбор терапии БА, и проведения дифференциальной диагностики с кардиопатологией.

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 5)

2.5 Иные диагностические исследования

Проведение аллергообследования необходимо для подтверждения аллергической природы бронхиальной астмы, выявления причинно-значимых аллергенов с целью выработки рекомендаций по образу жизни, питанию и определения целесообразности проведения аллерген-специфической иммунотерапии. Аллергологическое обследование может проводиться методом кожного тестирования с небактериальными аллергенами (кожные тесты с аллергенами) и/или определения уровня специфических IgE в сыворотке крови (см. главу 2.3). Выбор метода аллергологического обследования определяется доступностью и оснащенностью аллергологического кабинета и наличием/отсутствием противопоказаний к проведению кожного тестирования.

- Рекомендуется проводить кожные тесты с аллергенами (накожные исследования реакции на аллергены) пациентам старше 5 лет при отсутствии противопоказаний к тестированию при первичной диагностике БА и в процессе динамического наблюдения с целью подтверждения аллергического фенотипа БА, выявления причинно-значимых аллергенов с целью выработки рекомендаций по образу жизни, питанию и определения целесообразности проведения аллерген-специфической иммунотерапии [58,110–112].

Уровень убедительности рекомендаций -А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: *Кожные пробы проводят в условиях аллергологического кабинета специально обученная медицинская сестра или врач-аллерголог-иммунолог. Наиболее часто применяют prick-тесты (тесты уколом) или скарификационные тесты.*

Результаты тестирования с аллергенами соотносят с результатами отрицательного и положительного тест-контроля. Результаты кожных проб очень важны для диагностики atopических заболеваний, однако они не являются абсолютными, имеют противопоказания [58]. На достоверность результатов могут влиять ранний детский (до 5 лет) или, наоборот, преклонный (старше 60 лет) возраст пациента, прием глюкокортикоидов (системного действия), антигистаминных средств системного действия, психотропных препаратов (снижают кожную чувствительность), дермографизм (ложноположительный результат), непродолжительный период после острой аллергической реакции (ложноотрицательный результат) и др. При динамическом наблюдении в течение года возможно повторное проведение исследования при подозрении на появление новой клинически значимой сенсibilизации.

2.5.1 Диагностика профессиональной БА

Диагностическое тестирование профессиональной БА рекомендуется проводить с учетом основных ее фенотипов (Приложение Б7): аллергическая астма (от воздействия высоко- или низкомолекулярных сенситизаторов) и/или ирритативная – неаллергическая астма (от воздействия веществ токсического и раздражающего действия) [113,114].

Диагностику профессиональной астмы рекомендуется проводить в 3 основных этапа:

1 этап – верификация диагноза БА;

2 этап – установление причинно-следственной связи между развитием симптомов БА и условиями труда;

3 этап – выявление специфического агента или комплекса факторов развития профессиональной БА.

«Золотым стандартом» диагностики ПБА являются:

- анкетный скрининг;
 - иммунологические тесты *in vivo* и *in vitro* с предполагаемыми производственными агентами;
 - мониторинг ПСВ (Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков с использованием пикфлоуметра) в условиях экспозиции и элиминации факторов производственной среды: не менее 4-х раз в течение рабочей смены на протяжении 3-4-х рабочих недель с последующим сравнением показателей в выходные дни и/или отпускной период [113–117].
- Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

- специфический бронхопровокационный тест (Исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов) с модификацией экспозиции производственных агентов, рекомендуется проводить только в специализированных центрах с использованием экспозиционных камер при отсутствии возможности подтвердить диагноз профессиональной астмы другими методами [113]. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).** Исследование с бронхоконстриктором может быть рассмотрено как альтернатива теста специфической бронхопровокации. Исследование проводят в первые часы после рабочей смены и в первый день после продолжительного перерыва в работе. Результаты теста, как правило, коррелируют с дозой ингалированных веществ и ухудшением течения БА на рабочем месте. Отсутствие бронхиальной гиперреактивности не позволяет исключить диагноз профессиональной БА. Для уточнения наличия бронхиальной гипервосприимчивости к профессиональным факторам, показано повторное проведение теста в периоды элиминации агентов (после 7-14 дневного перерыва в работе) [113–117].

2.5.2 Подтверждение диагноза БА у лиц, подлежащих призыву на военную службу

Обследование и освидетельствование пациентов при первоначальной постановке на воинский учет, призыве на военную службу (военные сборы), поступлении на военную службу по контракту и в военно-учебные заведения, а также у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву или по контракту на предмет выявления ограничений к прохождению военной службы регламентировано Постановлением Правительства РФ от 04.07.2013 N 565 (ред. от 23.11.2023) "Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе" и, относительно БА, согласно Табл. 6.

Таблица 6. Категории годности к военной службе у пациентов, страдающих БА

Статья расписания болезней	Наименование болезней, нарушения функции	степень	Категория годности к военной службе		
			I графа	II графа	III графа
52	Бронхиальная астма:				
	а) тяжелой степени	Д	Д	Д	
	б) средней степени тяжести	В	В	В	Б (В - ИНД)
	в) легкой степени, а также при отсутствии симптомов в течение 5 лет и более при сохраняющейся измененной	В	В	В	Б

реактивности бронхов

Примечания: I графа – граждане при первоначальной постановке на воинский учет, призыве на военную службу, и др., II графа - военнослужащие, не имеющие воинского звания офицера, проходящие или прошедшие военную службу по призыву и др., III графа - граждане, проходящие или прошедшие военную службу по контракту, офицеры запаса (подробнее данные категории см. Положение о военно-врачебной службе). Категории годности к военной службе: Б - годен к военной службе с незначительными ограничениями; В - ограниченно годен к военной службе; Г - временно не годен к военной службе; Д - не годен к военной службе.

Основопологающим является сбор и анализ медицинской документации, сбор жалоб и анамнеза, проведение спирометрии (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков), бронходилатационного теста, и, при необходимости, бронхоконстрикторного теста с физической нагрузкой. Следует учитывать физиологические особенности течения БА и частую спонтанную ремиссию в пубертатном периоде, ассоциированную с нормальными показателями при исследовании функции внешнего дыхания. Нормальные исходные показатели ФВД, отрицательные бронхолитические и бронхоконстрикторные тесты при наличии медицинской документации о ранее установленном диагнозе БА не являются основанием для снятия диагноза БА.

Освидетельствование при впервые выявленных признаках БА проводится только после обследования в стационарных условиях. При наличии БА, подтвержденной медицинскими документами о лечении в стационарных условиях и обращениях за медицинской помощью, заключение о категории годности к военной службе граждан, освидетельствуемых по графам I, II, III расписания болезней (за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по призыву), может быть вынесено без обследования в стационарных условиях. При отсутствии документального подтверждения анамнеза заболевания верифицирующими тестами диагноза бронхиальной астмы при стойкой ремиссии являются фармакологические и (или) физические бронхопровокационные тесты.

2.6 Дифференциальная диагностика БА

Дифференциальную диагностику БА у детей младше 5 лет рекомендовано проводить со следующими заболеваниями: рецидивирующие респираторные инфекции, гастроэзофагальный рефлюкс, коклюш, аспирация инородного тела, персистирующий бактериальный бронхит, врожденные структурные аномалии (например, трахеомалиция, врожденная бронхогенная киста), туберкулез, кистозный фиброз, врожденные пороки сердца, первичная цилиарная дискинезия, сосудистое кольцо, бронхолегочная дисплазия, первичный иммунодефицит, ларингеальная дисфункция. У

детей старше 6 лет, кроме вышеуказанных, также с индуцированной ларингеальной обструкцией, гипервентиляцией, дисфункциональным дыханием, дефицитом альфа1-антитрипсина, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). У лиц старше 18 лет, кроме вышеуказанных: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), гиперэозинофильный синдром, аллергический бронхолегочный аспергилез (АБЛА), тромбоэмболия легочной артерии, сердечная недостаточность, интерстициальные заболевания легких, центральная обструкция дыхательных путей, кашель, связанный с приемом лекарств (например, ингибиторов АПФ). Типичные проявления некоторых патологических процессов, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику предоставлены в Приложении Б9 и Б10.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Основной целью современной терапии БА является достижение и поддержание контроля над симптомами БА в течение длительного времени и минимизация рисков будущих обострений БА, фиксированной обструкции и нежелательных побочных эффектов от проводимой терапии.

3.1 Медикаментозная терапия

3.1.1 Лечение стабильной астмы

При лечении БА рекомендуется использовать ступенчатый подход, корректируя объем терапии в зависимости от уровня контроля и наличия факторов риска обострений БА (Рис. 1-3, Табл. 7-8).

Каждая ступень включает варианты терапии, которые могут служить альтернативами при выборе поддерживающей терапии БА, хотя и не являются одинаковыми по эффективности (Рис. 1-3). Первоначальный выбор ступени терапии зависит от выраженности клинических проявлений БА и наличия факторов риска обострений заболевания (Табл 7-8).

Предлагается на выбор две схемы выбора препаратов для контролирующей (базисной) и симптоматической (для купирования симптомов) терапии. Первая схема является предпочтительной (Рис. 1-3)

Увеличение объема терапии (шаг вверх согласно ступенчатому подходу к лечению) следует проводить, если БА остается неконтролируемой, несмотря на хорошую приверженность к лечению и правильную технику использования ингалятора. Прежде чем пересмотреть объем лечения необходимо убедиться, что пациент выполняет все рекомендации, не допускает ошибок при использовании устройства доставки лекарственного средства, симптомы пациента вызваны именно БА, отсутствует воздействие причинно-значимого аллергена и фактор мультиморбидности.

Снижение объема терапии показано при достижении и сохранении стабильного контроля ≥ 3 месяцев и отсутствии факторов риска с целью установления минимального объема терапии и наименьших доз препаратов, достаточных для поддержания контроля. При принятии решения, какой препарат снижать первым и с какой скоростью, рекомендуется принять во внимание тяжесть БА, побочные эффекты лечения, продолжительность приема текущей дозы, достигнутый положительный эффект и предпочтения пациента. Снижение дозы ИГКС должно быть медленным в связи с возможностью развития обострения. При достаточном контроле возможно снижение дозы каждые три месяца, примерно на 25-50%.

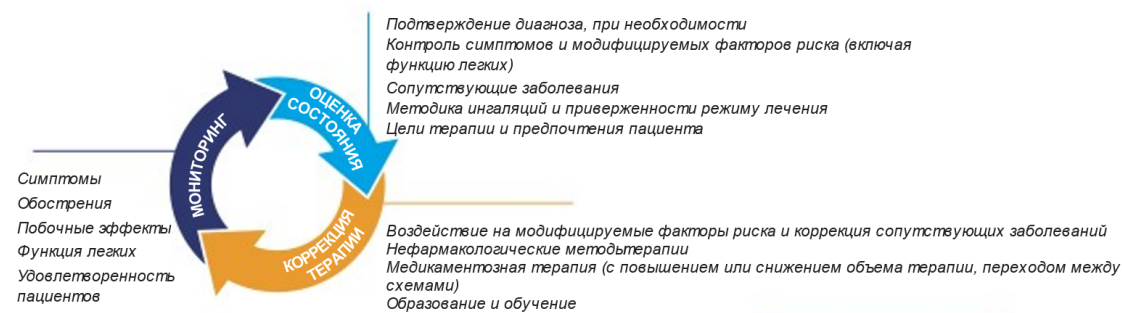
К факторам риска обострений после уменьшения объема терапии относят наличие обострений в анамнезе и/или госпитализаций по поводу обострения БА в течение предыдущих 12 месяцев, низкий исходный уровень ОФВ1 [118–124]. Бронхиальная гиперреактивность и эозинофилия в мокроте так же являются предикторами возможной потери контроля над БА при снижении дозы поддерживающего лечения [125].

План действий по уменьшению объема терапии - снижению ступени лечения, у взрослых и подростков с хорошо контролируемой астмой представлен в Приложении Б16.

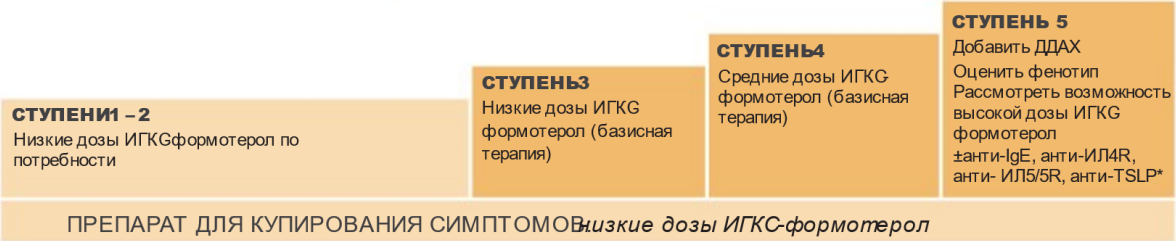
Рис. 1 Ступенчатая терапия БА для подростков с 12 лет и взрослых

Взрослые и подростки 12 лет и старше

Персонализированная терапия БА:
Оценка состояния, коррекция терапии,
мониторинг

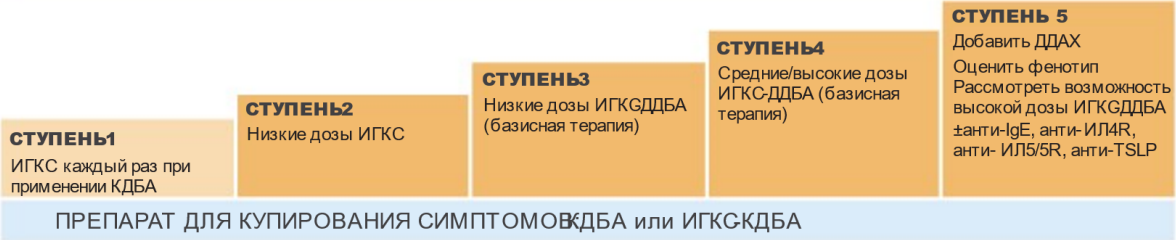


БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ: (Схема 1). Применение ИГКС-формотерол в качестве препарата для купирования симптомов снижает риск обострения по сравнению с КДБА.



См. руководство GINA по ТБА

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ (Путь 2). До назначения КДБА в качестве препарата для купирования симптомов убедитесь в приверженности пациента базисной терапии.



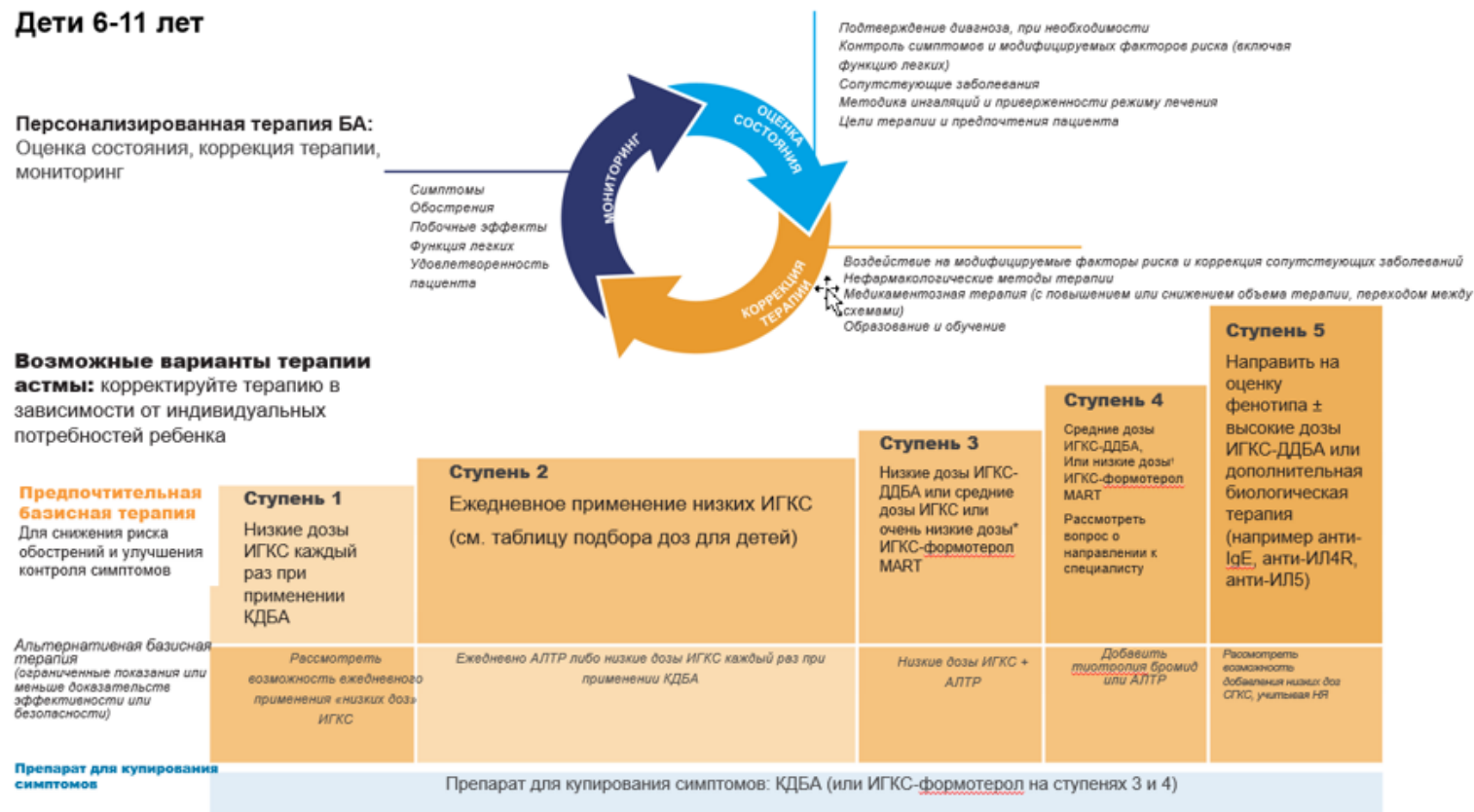
Другая базисная терапия для любой из схем (ограниченные показания к применению и/или меньший уровень доказательности для эффективности или безопасности)

	Низкие дозы ИГКС каждый раз при применении КДБА, или ежедневно АЛР или + СЛИТ КДП	Средние дозы ИГКС, или + АЛР или + СЛИТ КДП	+ ДДАХ или АЛР или + СЛИТ КДП или перейти на высокие дозы ИГКС	+ #азитромицин** (взрослые) или АЛР. В крайнем случае рассмотрение + низкие дозы сГКС, но учитывать НЯ
--	---	---	--	--

КДБА – короткодействующий β₂-агонист, БА – бронхиальная астма, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергический препарат, ДДБА – длительнодействующий β₂-агонист, сГКС – системные глюкокортикостероиды, СЛИТ КДП – субингаляльная иммунотерапия аллергенами клещей домашней пыли, IgE – иммуноглобулин Е, ИЛ – интерлейкин, TSLP – тимус стромальный лимфопоэтин, НЯ – нежелательные явления, АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ТБА – тяжелая бронхиальная астма
Глобальная инициатива по бронхиальной астме, 2023. Электронный ресурс [23.05.2023]. Доступно по ссылке: <https://ginasthma.org/>

Рис. 2 Ступенчатая терапия БА для детей от 6 до 11 лет

Дети 6-11 лет



Примечание: ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, КДБА – коротко действующие β2-агонисты, ДДБА – длительно действующие β2-агонисты

ДДАХ – длительно действующие антихолинергические средства, АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды – (код по АТХ R01AD), сГКС – системные глюкокортикостероиды, СИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия, КДП – клещ домашней пыли. Очень низкие дозы: БУД-ФОРМ 100/6 мкг

† Низкие дозы: БУД-ФОРМ 200/6 мкг (отмеренные дозы).

*В настоящее время у детей 6-11 лет препарат Симбикорт® не зарегистрирован для комбинированной терапии в режиме одного ингалятора терапии легкой бронхиальной астмы и для купирования симптомов

Рис. 3 Ступенчатая терапия БА для детей до 5 лет

Дети 5 лет и младше

Персонализированная терапия БА:
Оценка состояния, коррекция терапии, мониторинг



Возможные варианты терапии астмы: корректируйте терапию в зависимости от индивидуальных потребностей ребенка

Предпочтительная базисная терапия	Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4
	Ежедневно низкие дозы ИГКС (см. таблицу подбора доз для детей дошкольного возраста)	Ежедневно низкие дозы ИГКС (см. таблицу подбора доз для детей дошкольного возраста)	Удвоить «низкую дозу» ИГКС	Продолжить базисную терапию и направить на консультацию к специалисту
Альтернативная базисная терапия (ограниченные показания или меньше доказательств эффективности или безопасности)	Рассмотреть короткие курсы ИГКС при развитии вирусной инфекции	Ежедневно АЛТР либо интермиттирующие короткие курсы ИГКС при развитии респираторных заболеваний	Низкая доза ИГКС + АЛТР Рассмотреть вопрос о направлении к специалисту	+ АЛТР, или повысить частоту применения ИГКС, или добавить ИГКС в интермиттирующем режиме
Препарат для купирования симптомов	КДБА по потребности			
Рассмотреть данную ступень у детей с:	Нечастыми эпизодами свистящего дыхания, индуцированными вирусными инфекциями, если в промежутке между ними жалобы отсутствуют или носят единичный характер	Характером симптомов, не соответствующих бронхиальной астме, но если часто развиваются эпизоды свистящего дыхания, по поводу которых требуются КДБА, например, ≥3 раз в год. Попробовать 3-месячный курс. Рассмотреть вопрос о направлении к специалисту. Характером симптомов, соответствующих бронхиальной астме, и если отсутствует адекватный контроль бронхиальной астмы, либо имеется ≥3 обострений в год.	Диагноз БА и отсутствие адекватного контроля БА на низких дозах ИГКС Перед переходом на следующую ступень исключить альтернативный диагноз, проверить метод ингаляции, оценить приверженность режиму и экспозицию	Отсутствие адекватного контроля БА на удвоенной дозе ИГКС

Примечание: ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, КДБА – коротко действующие β2-агонисты, ДДБА – длительно действующие β2-агонисты, ДДАХ – длительно действующие антихолинергические средства, АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды – (код по ATX R01AD).

Таблица 7. Стартовая терапия БА (взрослые и дети старше 12 лет)

Клинические проявления БА	Предпочтительная стартовая терапия	Альтернативная стартовая терапия
Нечастые симптомы астмы, например, реже двух раз в месяц и отсутствие факторов риска обострений, включая отсутствие обострений в течение предыдущих 12 мес	Низкие дозы ИГКС+формотерол по потребности	Низкие дозы ИГКС каждый раз при применении КДБА (комбинированный препарат или использование двух ингаляторов поочередно)
Симптомы БА или потребность в лекарственном препарате для облегчения симптомов два раза в месяц или чаще	Низкие дозы ИГКС+формотерол по потребности	Низкие дозы ИГКС ежедневно + по потребности КДБА. Уточнить у пациента приверженность к ежедневному применению ИГКС
Симптомы БА несколько дней в неделю (например, 4-5 дней в неделю); или пробуждение из-за астмы один раз в неделю или чаще, в особенности при наличии факторов риска	Базисная терапия низкими дозами ИГКС+формотерола + ИГКС+формотерол по потребности	Низкие дозы ИГКС/ДДБА (базисная терапия) + по потребности КДБА или ИГКС+КДБА Или Средние дозы ИГКС + по потребности КДБА или ИГКС+КДБА
Дебют тяжелой неконтролируемой БА или наличие тяжелого обострения заболевания	Базисная терапия средними дозами ИГКС+формотерола + ИГКС+формотерол по потребности При необходимости - короткий курс пероральных Кортикостероидов	Средние или высокие дозы ИГКС+ДДБА (базисная терапия) + по потребности КДБА или ИГКС+КДБА или Средние или высокие дозы ИГКС+ДДБА+ДДАХ (базисная терапия) + по потребности КДБА или ИГКС+КДБА Или Высокие дозы ИГКС + по потребности КДБА

Таблица 8. Стартовая терапия БА (дети от 6 до 11 лет)

Клинические проявления БА	Стартовая терапия
Нечастые симптомы астмы, например, реже двух раз в месяц и отсутствие факторов риска обострений	Низкие дозы ИГКС каждый раз при применении КДБА (использование двух ингаляторов поочередно) или Базисная терапия низкими дозами ИГКС + КДБА по потребности
Симптомы БА или потребность в применении препарата для облегчения	Базисная терапия низкими дозами ИГКС + КДБА по потребности

симптомов два раза в месяц или чаще, но не ежедневно	или Ежедневно АЛТР или низкие дозы ИГКС каждый раз при применении КДБА (использование двух ингаляторов поочередно)
Симптомы БА несколько дней в неделю (например, 4-5 дней в неделю); или пробуждение из-за астмы один раз в неделю или чаще, в особенности при наличии факторов риска	Низкие дозы ИГКС+ДДБА + КДБА по потребности или средние дозы ИГКС + КДБА по потребности или базисная терапия очень низкими дозами* ИГКС+формотерол плюс #ИГКС+формотерол по потребности ²
Дебют тяжелой неконтролируемой БА или наличие тяжелого обострения заболевания	Базисная терапия средними дозами ИГКС+ДДБА и + КДБА по потребности Или базисная терапия низкими дозами ¹ ИГКС+формотерол плюс #ИГКС+формотерол по потребности ² Возможно рассмотреть короткий курс СГКС

¹Таблицы с низкими, средними и высокими дозами ИГКС для детей, подростков и взрослых в Приложении А3.2, А3.3.

² В РФ режим единого ингалятора одобрен для детей с 12 лет

Детям младше 5 лет рекомендуется в качестве стартовой терапии выбрать низкие дозы ИГКС (Приложение А3.4) в сочетании с препаратами по требованию (КДБА) для облегчения симптомов БА [21]. Низкие дозы ИГКС обеспечивают хороший клинический эффект у большинства детей, в то время как высокие - связаны с повышенным риском развития местных и системных побочных эффектов.

- Рекомендуется рассмотреть назначение комбинированного бронходилатирующего средства (селективного бета2-адреномиметика и глюкокортикостероида местного) будесонид + формотерол** (R03AK07) пациентам с легкой БА старше 12 лет или беклометазон + формотерол** (R03AK08) или сальбутамол + беклометазон (R03AK13) пациентам старше 18 лет в режиме применения по потребности для снятия симптомов и приступов удушья с целью реализации быстрого бронхолитического и противовоспалительного действия [21,126–130].

Уровень убедительности рекомендаций -А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: Данный режим терапии является предпочтительным для пациентов с легкой БА старше 12 лет (или старше 18 лет с учетом возрастных

ограничений по определенным комбинациям) на 1-2 ступенях терапии. Назначение низких доз ИГКС в качестве противовоспалительной терапии вместе с препаратом, облегчающим симптомы (формотерол или КДБА) значительно снижает риск тяжелых обострений заболевания в сравнении с монотерапией КДБА по потребности [126,130]. Помимо применения для снятия симптомов возможно предупредительное применение перед физической нагрузкой или планируемым контактом с причинно-значимыми аллергенами.

Будесонид + формотерол** (код АТХ: R03AK07) в дозированном порошковом ингаляторе взрослым и подросткам от 12 лет 160/4,5 мкг по 1-2 инг по потребности (желательно не превышать 6 инг в сут, максимальная доза по потребности 12 инг/сут). Следует обращать внимание, что не все ингаляторы, зарегистрированные на территории РФ и содержащие данную фиксированную комбинацию, имеют в инструкции указание на возможность применения в режиме по потребности.

Беклометазон + формотерол** (код АТХ: R03AK08) в дозированном аэрозольном ингаляторе взрослым (от 18 лет) 100/6 мкг по 1-2 инг по потребности (максимальная доза по потребности 6 инг/сут).

Беклометазон + сальбутамол (код АТХ: R03AK13) в дозированном аэрозольном ингаляторе взрослым (от 18 лет) 250/100 мкг по 1-2 инг по потребности (максимальная доза по потребности 8 инг/сут).

- **Рекомендуется рассмотреть назначение селективного бета2-адреномиметика (КДБА) совместно с низкими дозами глюкокортикостероида местного (ИГКС) последовательно из двух отдельных ингаляторов пациентам с легкой БА от 6 до 11 лет и в качестве альтернативной терапии пациентам старше 12 лет по потребности для снятия симптомов и приступов удушья с целью реализации быстрого бронхолитического и противовоспалительного действия [127,128,131].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: на 1-2 ступенях монотерапия КДБА в режиме по потребности при легкой БА более не рекомендуется [21,132]. Чрезмерное использование КДБА является

небезопасным: выдача ≥ 3 ингаляторов КДБА в год увеличивает риск обострений БА, применение ≥ 12 ингаляторов КДБА в год связано с повышенным риском смерти по причине БА [21,127,128,132–136]. Для детей возможно использование ДАИ через спейсер или применение препаратов через небулайзер.

I) В качестве бета2-адреномиметика селективного возможно, например:

Сальбутамол** (код АТХ: R03AC02) в дозированном аэрозольном ингаляторе детям с 2 лет и взрослым 100-200 мкг по потребности (максимальная доза 800 мкг/сут), в виде раствора для ингаляций с возраста 18 мес. по 2,5-5 мг на ингаляцию (максимальная суточная доза 20 мг);

Фенотерол (код АТХ: R03AC04) в дозированном аэрозольном ингаляторе взрослым (от 18 лет) 100-200 мкг по 1-2 инг по потребности (максимальная доза по потребности 8 инг/сут);

Левосальбутамол (код АТХ: R03AC) в дозированном аэрозольном ингаляторе детям от 4 лет и взрослым 45-90 мкг по потребности (максимальная доза 540 мкг/сут);

или комбинированный препарат: Ипратропия бромид + фенотерол** (код АТХ: R03AL01) р-р для ингаляций 0.25 мг+0.5 мг/мл с помощью небулайзера или ДАИ 20 мкг + 50 мкг со спейсером (согласно Инструкции).

II) В качестве глюкокортикостероида местного возможно, например:

Флутиказон (код АТХ: R03BA05) в дозированном аэрозольном ингаляторе детям от 6 лет 50-125 мкг и взрослым 125-250 мкг после ингаляции КДБА.

Будесонид** (код АТХ: R03BA02) в дозированном порошковом ингаляторе детям от 6 лет и взрослым 100-200 мкг или в виде суспензии для ингаляций детям от 6 мес (дозировки согласно Инструкции) и взрослым с помощью небулайзера или р-ра для ингаляций детям с 16 лет и взрослым с помощью небулайзера 250 мкг после ингаляции КДБА.

Беклометазон** (код АТХ: R03BA01) в дозированном аэрозольном ингаляторе детям от 6 лет и взрослым 100-200 мкг после ингаляции КДБА.

Циклесонид (код АТХ: R03BA08) в дозированном порошковом ингаляторе детям от 12 лет и взрослым 160 мкг после ингаляции КДБА.

- **Рекомендуется рассмотреть возможность назначения глюкокортикостероида местного (ИГКС) в низкой дозе в ежедневном режиме с использованием бета-2-адреномиметика селективного (КДБА) по потребности детям в возрасте от 6 до 11 лет с легкой БА (симптомы не чаще 2 раз в месяц) и наличием факторов риска обострения в качестве альтернативного подхода к лечению [21,128,136–142].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *следует учитывать вероятность низкой приверженности к лечению у детей с легкой БА при данном подходе (невыполнение рекомендаций о ежедневном применении ИГКС и, как следствие, риске использования КДБА без одновременного применения с ИГКС). Ниже приведены препараты и приблизительные дозы, которые могут быть рекомендованы к назначению на 2 ступени терапии. Подробнее о выборе доз ИГКС см. Приложение А3.2, А3.3.*

Например:

Флутиказон (код АТХ: R03BA05) в дозированном аэрозольном ингаляторе детям от 4 лет 50 мкг * 1-2 р в день.

Будесонид** (код АТХ: R03BA02) в дозированном порошковом ингаляторе детям от 6 лет 100 мкг * 1-2 р в день.

Будесонид** (код АТХ: R03BA02) в виде суспензии для ингаляций дозированной с помощью небулайзера детям от 6 мес (дозировки согласно Инструкции) или р-ра для ингаляций детям от 16 лет 250 мкг* 1-2 р в день

Беклометазон** (код АТХ: R03BA01) в дозированном аэрозольном ингаляторе детям от 4 до 12 лет 100 мкг * 1-2 р в день.

- Рекомендуется назначение селективного бета-2-адреномиметика (КДБА, код ATX R03AC) или в сочетании с м-холиноблокатором (код ATX R03AL) детям младше 5 лет с установленным диагнозом БА легкой степени тяжести (симптомы не чаще 2 раз в месяц) по потребности в случае нечастых эпизодов свистящего дыхания, в том числе на фоне респираторных инфекций, если в промежутках между эпизодами жалобы отсутствуют или носят единичный характер [21,44,77,78].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: на 1 ступени терапии следует придерживаться стратегии назначения КДБА с ИГКС для исключения избыточного применения КДБА и неконтролируемого течения астмы.

Потребность в КДБА для облегчения симптомов более двух раз в неделю в течение 1 месяца указывает на необходимость пересмотра лечения и переходу к назначению низких доз ИГКС в качестве ежедневной противовоспалительной базисной терапии.

Для детей данной возрастной категории при выборе средства доставки следует руководствоваться доступностью, предпочтением родителей и возможностями пациента (в том числе для КДБА – спейсер либо небулайзер с маской или мундштуком).

Не рекомендовано детям младше 5 лет для купирования симптомов назначение адренергических средств системного действия (код по ATX R03C) вследствие их отложенного действия и высокой частоты побочных эффектов по сравнению с ингаляционными КДБА.

Например, могут применяться:

Сальбутамол** (код ATX: R03AC02) в виде раствора для ингаляций с возраста 18 мес. по 2,5-5 мг на ингаляцию (максимальная суточная доза 20 мг); в дозированном аэрозольном ингаляторе детям с 2 лет и взрослым, в среднем, 100 мкг по потребности (максимальная доза 800 мкг/сут);

Левосальбутамол (код ATX: R03AC) в дозированном аэрозольном ингаляторе детям от 4 лет и взрослым 45-90 мкг по потребности (максимальная доза 540 мкг/сут);

или комбинированный препарат: Ипратропия бромид + фенотерол** (код ATX: R03AL01) р-р для ингаляций 0.25 мг+0.5 мг/мл с помощью небулайзера или ДАИ 20 мкг + 50 мкг со спейсером (согласно Инструкции).

- Рекомендуется рассмотреть назначение комбинированного бронходилатирующего средства (бета2-адреномиметика селективного и глюкокортикостероида местного) будесонид + формотерол** (R03AK07) пациентам с легкой БА и наличием факторов риска обострения или средне-тяжелой БА старше 12 лет или беклометазон + формотерол** (R03AK08) пациентам старше 18 лет для регулярной терапии астмы и применения по потребности для снятия симптомов и приступов удушья в режиме единого ингалятора [21,127,131,143–150].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: на 3 ступени терапии указанный режим терапии позволит избежать типичного для пациентов с легкой астмой отказа от ИГКС, сохранив минимальный объем противовоспалительной терапии в период появления симптомов. У взрослых и подростков комбинация ИГКС+формотерол в качестве комбинированной терапии в режиме единого ингалятора - как поддерживающей, так и облегчающей симптомы - более эффективна для снижения частоты обострений, по сравнению с теми же дозами ИГКС+ДДБА или более высокими дозами ИГКС базисной терапии [150]. Наилучший эффект при переходе на комбинированную терапию наблюдается у пациентов с тяжелыми обострениями в анамнезе [147]

Будесонид + формотерол** (код АТХ: R03AK07) в дозированном порошковом ингаляторе взрослым и подросткам от 12 лет 160/4,5 мкг по 1-2 инг * 2 р в день на регулярной основе и по 1-2 инг по потребности (желательно не превышать 6 инг в сут, максимальная доза по потребности 12 инг/сут). Следует обращать внимание, что не все ингаляторы, зарегистрированные на территории РФ и содержащие данную фиксированную комбинацию, имеют в инструкции указание на возможность применения в режиме по потребности и, соответственно, в режиме единого ингалятора.

Беклометазон + формотерол** (код АТХ: R03AK08) в дозированном аэрозольном ингаляторе взрослым (от 18 лет) 100/6 мкг по 1-2 инг * 2 р в день на регулярной основе и по 1-2 инг по потребности (максимальная доза по потребности 6 инг/сут).

Беклометазон + сальбутамол (код АТХ: R03AK08) в дозированном аэрозольном ингаляторе взрослым (от 18 лет) 250/100 мкг по 2 инг * 2 р в день на регулярной основе и по 1-2 инг по потребности (максимальная доза по потребности 8 инг/сут).

- **Рекомендуется рассмотреть возможность назначения глюкокортикостероида местного (ИГКС) в низкой дозе в ежедневном режиме или антагониста лейкотриеновых рецепторов (АЛР) с использованием бета-2-адреномиметика селективного (КДБА) по необходимости для купирования приступов астмы всем пациентам с легкой БА и наличием факторов риска обострения в качестве альтернативного подхода к лечению [137,140,142,151–159].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *Подробнее о выборе доз ИГКС с учетом возраста см. Приложение А3.2, А3.3., А3.4. Лечение низкими дозами ИГКС является предпочтительным, особенно для детей младше 5 лет и должно продолжаться не менее 3-х месяцев [153,158,159]. Для детей данной возрастной категории при выборе средства доставки следует руководствоваться доступностью, предпочтением родителей и возможностями пациента (спейсер либо небулайзер с маской или мундштуком).*

Альтернативным вариантом терапии является ежедневный прием антагонистов лейкотриеновых рецепторов. За счет специфического связывания с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами АЛР (монтелукаст) подавляют воспаление слизистой носа и бронхов, спровоцированное аллергеном и неспецифическими триггерами, обладают выраженным противоаллергическим и противовоспалительным действием, эффективны как в подавлении симптомов, так и с целью профилактики симптомов БА и аллергического ринита; АЛР уступают по эффективности ИГКС. Могут применяться как в качестве монотерапии, так и в комплексной терапии БА. Однако, при отсутствии эффекта, прежде чем перейти на третью ступень лечения, рекомендуется рассмотреть назначение низких доз ИГКС [160].

Монтелукаст (код АТХ: R03DC03) детям в возрасте от 2 до 6 лет по 4 мг (1 жевательная таблетка) 1р в сутки; детям в возрасте от 6 до 15 лет по 5 мг (1 жевательная таблетка) 1р в сутки; взрослым и детям старше 15 лет по 10 мг 1 р в сутки.

- Рекомендуется рассмотреть назначение комбинированного бронходилатирующего средства (бета2-адреномиметика селективного и глюкокортикостероида местного, код АТХ R03AK) на регулярной основе пациентам старше 6 лет со средне-тяжелой БА с использованием бета-2-адреномиметика селективного (КДБА) по потребности для купирования приступов астмы (если им уже не назначен формотерол+ИГКС в режиме единого ингалятора) или рассмотреть возможность удвоения доз ИГКС на регулярной основе (в качестве альтернативного варианта) с использованием бета-2-адреномиметика селективного (КДБА) по потребности для купирования приступов астмы [41,120,161–166].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: На третьей ступени терапии БА у взрослых и детей с 6 лет возможно рассмотреть увеличение дозы ИГКС до средней (альтернативный вариант терапии) [167], однако, это менее эффективно, чем добавление ДДБА [164,166]. Комбинация низких доз ИГКС с АЛР или добавление низких доз теофиллина (альтернативный вариант терапии) с длительным высвобождением являются менее эффективными [161,168].

Подробнее о выборе средних доз ИГКС с учетом возраста см. Приложение А3.2, А3.3, А3.4.

Важно предупредить пациента о том, что количество ингаляций КДБА по необходимости не должно превышать 6 инг/сут.

Кроме ранее упомянутых комбинаций ИГКС+ДДБА, которые могут быть рекомендованы в режиме единого ингалятора (Будесонид + формотерол** код АТХ: R03AK07; Беклометазон + формотерол**, код АТХ: R03AK08 и Беклометазон + сальбутамол, код АТХ: R03AK08), в данной группе можно рассмотреть назначение:

Будесонид + формотерол** (код АТХ: R03AK07) в дозированном аэрозольном ингаляторе детям от 6 лет и взрослым 80/4,5 мкг по 2 инг * 1-2 в день, подросткам с 12 лет и взрослым возможно 160/4,5 мкг по 2 инг * 1-2 р в день на регулярной основе

Салметерол + флутиказон** (код АТХ: R03AK06) в дозированном аэрозольном ингаляторе детям от 4 до 12 лет 25/50 мкг * 2 р в день, взрослым и подросткам от 12 лет 50/100 мкг или 50/250 мкг * 2 р в день на регулярной основе или в дозированном порошковом ингаляторе взрослым и подросткам от 12 лет 50/100 мкг или 50/250 мкг * 2 р в день на регулярной основе

Вилантерол + флутиказона фураат** (код АТХ: R03AK10) в дозированном порошковом ингаляторе взрослым и подросткам от 12 лет 22/92 мкг * 1 р в день на регулярной основе.

Также, возможные к назначению комбинации ИГКС+ДДБА как мометазон+формотерол (код АТХ: R03AK09) и мометазон+индакатерол (код АТХ: R03AK14), в настоящее время временно недоступны на территории РФ.

- **Рекомендуется рассмотреть возможность удвоения доз ИГКС на регулярной основе пациентам младше 5 лет со средне-тяжелой БА с использованием селективного бета-2-адреномиметика (КДБА) по потребности [44,77,160,169,170].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *Подробнее о выборе средних доз ИГКС с учетом возраста см. Приложение А3.2, А3.3, А3.4. Прежде чем приступить к более активному лечению – перейти на 3 ступень терапии, необходимо убедиться, что симптомы вызваны БА, а не сопутствующим или альтернативным заболеванием. В качестве альтернативного варианта терапии возможно рассмотреть добавление к низким дозам ИГКС АЛР.*

Использование ИГКС+ДДБА у детей младше 4 лет на третьей ступени терапии не рекомендовано, так как их безопасность и эффективность мало изучены в данной возрастной группе, а данное назначение будет вне инструкции. В одном исследовании не было выявлено статистически значимых различий в эффективности ИГКС+ДДБА и монотерапии ИГКС у пациентов младше 4 лет [171].

- **Рекомендуется рассмотреть возможность назначения фиксированной тройной комбинации ИГКС+ДДБА+ДДАХ (бета2-адреномиметика селективного и глюкокортикостероида местного, код АТХ R03AL) пациентам старше 18 лет с**

неконтролируемой БА несмотря на терапию средними и высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА и наличием одного и более обострений за последний год (в качестве предпочтительной терапии) [172–181]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: У взрослых пациентов с недостаточным контролем над БА на фоне средних доз ИГКС+ДДБА, назначение фиксированной тройной комбинации ИГКС+ДДБА+ДДАХ улучшает функцию легких и снижает частоту обострений [172–181]

Вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фуруат** (код АТХ: R03AL08) в дозированном порошковом ингаляторе взрослым 22/55/92 мкг или 22/55/184 мкг по 1 инг * 1 р в день на регулярной основе.

Беклометазон + гликопиррония бромид + формотерол (код АТХ: R03AL09) в дозированном аэрозольном ингаляторе взрослым 100/10/6 мкг по 2 инг * 2 р в день на регулярной основе.

Гликопиррония бромид + индакатерол + мометазон (код АТХ: R03AL12) в капсулах с порошком и устройством для ингаляций взрослым 50/150/80 мкг или 50/150/160 мкг по 1 инг * 1 р в день на регулярной основе.

- Рекомендуется рассмотреть возможность добавления антихолинэргического средства (ДДАХ) тиотропия бромида** к средним или высоким дозам ИГКС в комбинации с ДДБА (бета2-адреномиметика селективного и глюкокортикостероида местного, код АТХ R03AL) пациентам старше 6 лет с неконтролируемой БА, несмотря на терапию средними и высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА (в качестве предпочтительной терапии) [172,182–186].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: Несмотря на то, что тиотропия бромид** доступен в виде разных ингаляционных устройств, данные по использованию препарата при БА получены только для жидкостного ингалятора и не могут быть экстраполированы на тиотропия бромид** в виде ДПИ. Для лечения БА из длительнодействующих антихолинэргических препаратов зарегистрирован только тиотропия бромид**.

Тиотропия бромид** (код АТХ: R03BB04) р-р для ингаляции в комплекте с ингалятором детям от 6 лет и взрослым 2,5 мкг по 2 инг * 1р в день.

- Рекомендуется рассмотреть возможность назначения высоких доз ИГКС в комбинации с ДДБА (бета2-адреномиметика селективного и глюкокортикостероида местного, код АТХ R03AK) на регулярной основе пациентам старше 12 лет при недостаточной эффективности средних доз ИГКС в комбинации с ДДБА или добавление АЛР в качестве альтернативной терапии [159,166,187–191].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: эффективность подобной тактики уступает добавлению к терапии ДДАХ. Также возможно повышение кратности приема средней/высокой дозы будесонида** до 4 раз в сутки [192,193], однако может отмечаться низкая приверженность к лечению.

- Рекомендуется у детей младше 5 лет при отсутствии контроля над БА на фоне удвоенной дозы ИГКС провести контроль техники ингаляции, приверженности к лечению, оценить вероятность воздействия факторов окружающей среды, исключить альтернативный диагноз [6,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Оптимальное лечение для детей данного возраста в настоящий момент отсутствует. Если диагноз БА подтвержден, то возможно применение следующих подходов: дальнейшее увеличение дозы ИГКС в течение нескольких недель до установления контроля над БА с отслеживанием побочных эффектов; добавление АЛР; назначение ИГКС+ДДБА (детям в возрасте ≥ 4 лет); периодическое добавление высоких доз ИГКС к ежедневной дозе базисной терапии в начале ОРИ; добавление низкой дозы СГКС в течение нескольких недель до установления контроля над симптомами БА с отслеживанием побочных эффектов.

- Рекомендуется пациентам в возрасте от 6 лет и старше с тяжелой БА рассмотреть возможность назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) из фармакологической группы R03DX «Прочие средства системного действия для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей» или D11AH «Препараты для лечения дерматита, кроме кортикостероидов» с учетом фенотипа БА в качестве дополнения к базисной

терапии с целью достижения контроля над симптомами заболевания, снижения риска обострений и потребности в системных глюкокортикостероидах [194–204].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: *Эффекты применяемых на сегодняшний день ГИБП в терапии тяжелой БА сводятся к достижению контроля над симптомами, снижению частоты обострений, госпитализаций, посещения отделений неотложной помощи и потребности в ОКС (вплоть до полной отмены ОКС у пациентов, принимавших их на постоянной основе). Ответ на терапию ГИБП зависит от фенотипа БА, поэтому выбор правильного биологического препарата имеет решающее значение для обеспечения успеха терапии. Критериями отбора для биологической терапии в случае Т2-астмы служат биологические (наличие атопии, эозинофилия крови и мокроты; уровень сывороточного IgE; высокие уровни FeNO) и клинические маркеры (частота обострений, хороший ответ на терапию СГКС, наличие сопутствующих заболеваний, таких как рецидивирующий полипозный риносинусит, атопический дерматит) [194–207].*

Решение вопроса о назначении и выборе ГИБП принимает врачебный консилиум специалистов, имеющих опыт в проведении терапии ГИБП при БА.

В настоящее время для лечения тяжелой неконтролируемой БА существует несколько ГИБП:

Омализумаб** (код АТХ: R03DX05) разрешен к применению у детей от 6 лет и взрослых, расчет дозы (от 75 мг до 600 мг) и схемы применения (подкожно каждые 2 или 4 нед) производится в зависимости от исходного уровня общего иммуноглобулина Е и массы тела пациента, согласно таблице в инструкции.

Дупилумаб** (код АТХ: D11AH05) разрешен к применению у детей от 6 лет и взрослых; для детей от 12 лет и взрослых начальная доза - 400 мг подкожно (2 инъекции по 200 мг), далее - по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с глюкокортикостероидозависимой БА или сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата начальная доза - 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее - по 300 мг каждые 2 недели. Для детей от 6 до 11 лет: с массой

тела от 15 <30 кг начальная и последующие дозы 300 мг каждые 4 нед, с массой тела от 30 <60 кг начальная и последующие дозы 200 мг каждые 2 нед, или 300 мг каждые 4 нед; с массой тела ≥ 60 кг начальная и последующие дозы 200 мг каждые 2 нед. Для детей от 6 до 11 лет с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом: с массой тела от 15 <30 кг начальная доза 600 мг, далее по 300 мг каждые 4 нед, с массой тела от 30 <60 кг начальная доза 400 мг, далее по 200 мг каждые 2 нед; с массой тела ≥ 60 кг начальная доза 600 мг, далее по 300 мг каждые 2 нед.

Меполизумаб** (код АТХ: R03DX09) разрешен к применению у детей от 6 лет и взрослых, детям от 6 до 12 лет 40 мг подкожно 1 раз каждые 4 недели, 12 лет и старше 100 мг 1 раз каждые 4 недели.

Реслизумаб** (код АТХ: R03DX08) разрешен к применению у взрослых (с 18 лет) из расчета 3 мг/кг веса внутривенно 1 раз каждые 4 недели.

Бенрализумаб** (код АТХ: R03DX10) разрешен к применению у взрослых (с 18 лет) 30 мг подкожно каждые 4 недели 3 раза, затем каждые 8 недель.

Тезепелумаб (код АТХ: R03DX11) разрешен к применению у детей с 12 лет и взрослых 210 мг подкожно 1 раз каждые 4 недели.

Комментарии:

*Омализумаб** (гуманизированное моноклональное антитело против IgE, разработанное на основе человеческого IgG1), связываясь с IgE антителами, блокирует их взаимодействие с высокоаффинными FcεR1-рецепторами, приводит к снижению концентрации IgE - пускового фактора каскада аллергических реакций. При применении омализумаба** у пациентов с атопической БА отмечается уменьшение количества FcεR1- рецепторов на поверхности базофилов, тучных клеток и дендритных клеток [194,201,205,207,208]. Хороший ответ на добавление омализумаба** в базисную терапию можно ожидать у пациентов с клинически подтвержденной атопией и хорошим ответом на СГКС, ограничением может быть либо низкий (менее 30 МЕ/мл), либо*

крайне высокий уровень общего иммуноглобулина Е (более 1500 МЕ/мл) и большой вес тела, т.к. расчет дозы и режима терапии зависит от данных параметров.

Назначение ГИБП, являющихся блокаторами ИЛ-5 (меполизумаб**, реслизумаб**) или рецепторов к нему (анти-ИЛ-5Ра – бенрализумаб**), приводит к снижению уровня эозинофилов в периферической крови, слизистой дыхательных путей [43,195,196,198,202,209].

Хороший ответ на добавление препаратов этой группы можно ожидать у пациентов с эозинофильной ТБА с характерными маркерами эозинофильного воспаления, хорошим ответом на СГКС. Несмотря на схожий механизм действия препаратов этой группы ГИБП, имеются отличия в ограничениях по возрасту, исходному уровню эозинофилов периферической крови, способу введения и доказательной базе клинических исследований относительно возможности отмены ОКС.

Меполизумаб** - гуманизированное моноклональное антитело (IgG1k), направленное против ИЛ-5, предотвращая его взаимодействие с α -цепью рецептора к ИЛ-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, снижает количество эозинофилов и их предшественников в костном мозге и в слизистой оболочке дыхательных путей. Меполизумаб** нормализует уровень эозинофилов до физиологического у пациентов с тяжелой БА как аллергического, так и неаллергического генеза [77,195,196,201,203,209–211]. Показанием к применению меполизумаба** является тяжелая эозинофильная БА у пациентов старше 6 лет, уровень эозинофилов в периферической крови на момент начала терапии ≥ 150 клеток/мкл или ≥ 300 клеток/мкл в течение предшествующих 12 месяцев.

Реслизумаб** - гуманизированное моноклональное антитело (IgG4k) к человеческому ИЛ-5, нейтрализующее свободно циркулирующий цитокин и предотвращающее его связывание с эозинофилами. Показанием к применению реслизумаба** является тяжелая эозинофильная БА у пациентов старше 18 лет, уровень эозинофилов в периферической крови на момент начала терапии ≥ 400 клеток/мкл. Также особенностью препарата является внутривенный способ введения и необходимость расчета дозы в зависимости от массы тела пациента [169,170,198,201,202,205,209,212–214]

Бенрализумаб – афукозилированное гуманизированное моноклональное антитело (IgG1k), которое связывается с α -субъединицей рецептора к человеческому ИЛ-5 (ИЛ-5Ра), расположенного на поверхности эозинофилов и базофилов, с высоким сродством и специфичностью. Отсутствие остатков фукозы в Fc-домене бенрализумаба облегчает

процесс связывания с FcγRIIIa, низкой или средней аффинности рецепторами IIIa к Fcγ, на поверхности иммунных клеток, таких как натуральные киллеры, макрофаги и нейтрофилы. За счет высокой аффинности к FcγRIIIa и, как следствие, привлечения эффекторных клеток иммунитета к месту образования комплекса с ИЛ-5Ra, бенрализумаб запускает апоптоз эозинофилов и базофилов посредством антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности [215,216]. Таким образом, бенрализумаб** может приводить к полному истощению пула эозинофилов эпителия дыхательных путей без их дегрануляции. Бенрализумаб** рекомендован взрослым пациентам (старше 18 лет) с тяжелой БА с эозинофильным фенотипом, уровнем эозинофилов в периферической крови ≥ 300 клеток/мкл, а также пациентам с гормонозависимой БА [202,204,215,216].

Дупилумаб** - человеческое моноклональное антитело (IgG4) к альфа-субъединице рецептора к ИЛ-4 (ИЛ-4Ra), идентичной альфа-субъединице рецептора к ИЛ-13 (ИЛ-13Ra). Селективное связывание дупилумабом** ИЛ-4Ra/ИЛ-13Ra предотвращает дальнейшее проведение сигналов с этих молекул, которые опосредуют процессы T2-воспаления [24]. Дупилумаб** показан пациентам с ТБА, в основе патогенеза которой лежит T2-воспаление, в том числе с гормонозависимой БА. Помимо показания для лечения ТБА дупилумаб** одобрен для терапии пациентов с тяжелым атопическим дерматитом (у детей с 6 мес), хроническим полипозным риносинуситом, эозинофильным эзофагитом, что позволяет также достигать контроля (при наличии) сопутствующих заболеваний с T2-воспалением у пациентов с ТБА [197,199,202,217,218]. Ограничением может быть высокий исходный уровень эозинофилии периферической крови (более 1500 кл/мкл).

Тезепелумаб - человеческое моноклональное антитело (IgG2λ) к тимусному стромальному лимфопоэтину (ТСЛП) - цитокину эпителиального происхождения, играющего ключевую роль в иницировании и сохранении воспаления дыхательных путей, индуцировании бронхиальной гиперреактивности, оказывающего косвенное влияние на структурные клетки дыхательных путей (например, фибробласты и клетки гладкой мускулатуры дыхательных путей). Блокирование ТСЛП тезепелумабом снижает уровень широкого спектра биомаркеров и цитокинов, связанных с развитием воспаления (в том числе эозинофилов в крови, IgE, FeNO, ИЛ-5 и ИЛ-13) [200,204,205,219]. Доза препарата не зависит от исходного уровня эозинофилов в крови, других биомаркеров воспаления, а также наличия или отсутствия атопии.

Первичную оценку эффективности ГИБП осуществляют спустя 16 недель от начала терапии, при наличии эффекта (улучшение контроля БА) продолжать терапию выбранным ГИБП не менее 12 мес с последующей оценкой исходов. На сегодняшний день не существует доказательной базы по продолжительности терапии ГИБП. Длительность курса определяет специалист на основании достигнутого уровня контроля над БА и сопутствующими аллергическими заболеваниями, с учетом снижения объема базисной терапии ИГКС. В ограниченных исследованиях было показано, что пациенты, продолжавшие биологическую терапию, имели лучшие клинические результаты, чем те, кто перешел на другую терапию или прекратил ее, что свидетельствует о важности правильного выбора исходного биологического препарата и продолжения терапии [202,206,220,221].

- **Рекомендуется пациентам с тяжелой БА, неконтролируемой объемом терапии, соответствующим 5 ступени, рассмотреть вопрос о назначении кортикостероидов системного действия (СГКС, код АТХ Н02А) в качестве дополнения к базисной терапии с целью достижения контроля над симптомами заболевания, снижения риска обострений и улучшения функции легких [20].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Назначение СГКС следует рассматривать как терапию «отчаяния» - исключительную стратегию в случае отсутствия контроля над симптомами и/или частых обострений, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошую приверженность на 5 ступени лечения. Должны быть исключены факторы, способствующие персистированию симптомов и возникновению обострений, если другие методы терапии, включая биологическую, не показали свою эффективность у конкретного пациента. Рекомендуемая доза системных кортикостероидов - $\leq 7,5$ мг/сут в преднизолоновом эквиваленте. лечение для детей данного возраста в настоящий момент отсутствует.*

Преднизолон** (код АТХ: Н02АВ06) доза и продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания

Метилпреднизолон** (код АТХ: H02AB04) доза и продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания

Дексаметазон** (код АТХ: H02AB02) доза и продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания

- Рекомендуется взрослым пациентам с сохраняющимися симптомами БА, на фоне терапии высокими дозами ИГКС+ДДБА и биологическими препаратами (или СГКС) рассмотреть вопрос о назначении #азитромицина** в качестве противовоспалительной терапии с целью достижения контроля над симптомами [20,222–226].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Макролиды являются антибактериальными препаратами с доказанной противовоспалительной активностью [223]. Проведенный Hiles SA с соавт. [224] систематический обзор и метаанализ подтверждают, что добавление #азитромицина** к базисной терапии плохо контролируемой БА снижает количество обострений как при эозинофильном, так и при неэозинофильном фенотипе БА, а также потребность в СГКС [222]. Однако, данные о влиянии #азитромицина** на качество жизни пациентов с БА противоречивы [222,225], а воздействия на функцию легких (ОФВ1) практически не отмечено [227].

#Азитромицин** (код АТХ: J01FA10) назначают трижды в неделю по 500 мг на срок не менее, чем 6 мес. Перед назначением препарата необходимо проведение микробиологического исследования мокроты на наличие атипичных микобактерий (Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы и/или Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с использованием автоматизированного оборудования, Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам), электрокардиографии для исключения удлиненного интервала QT.

3.1.2 Лечение обострений БА

Препаратами первой линии при обострении БА являются КДБА и антихолинергические средства ингаляционно, ИГКС (предпочтительно через небулайзер), кортикостероиды системного действия и оксигенотерапия.

- **Рекомендуется назначение повторных ингаляций бета-2-адреномиметика селективного (КДБА, код АТХ R03AC) или в сочетании с м-холиноблокатором (код АТХ R03AL) всем пациентам при обострении БА [228–230].**

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *доза КДБА будет зависеть от степени тяжести обострения и скорости ответа на терапию. Легкие обострения купируются 2–4 дозами КДБА с помощью ДАИ каждые 3–4 ч; обострения средней тяжести требуют назначения 6–10 доз КДБА каждые 1–2 ч [228–230]. Дозы препаратов подбирают в зависимости от ответа конкретного пациента.*

*Использование комбинации β 2-агониста и ипратропия бромида** сопровождается снижением частоты госпитализаций и более выраженным улучшением ПСВ и ОФВ1. У детей, как и у взрослых при обострении предпочтительным устройством доставки является ДАИ+спейсер или ИГКС небулайзер.*

Сальбутамол** (код АТХ: R03AC02) в дозированном аэрозольном ингаляторе детям с 2 лет и взрослым 100-200 мкг или р-р для ингаляций с помощью небулайзера детям от 18 мес и старше 2,5 мг (возможно проведение повторных ингаляций с интервалом не менее 30 мин до 4 р в сут).

Левосальбутамол (код АТХ: R03AC) в дозированном аэрозольном ингаляторе детям от 4 лет и взрослым 45-90 мкг по потребности (максимальная доза 540 мкг/сут);

Фенотерол (код АТХ: R03AC04) в дозированном аэрозольном ингаляторе взрослым (от 18 лет) 100-200 мкг по 1-2 инг (максимальная суточная доза 8 инг/сут).

Ипратропия бромид + фенотерол** (код АТХ: R03AL01) р-р для ингаляций 0.25 мг+0.5 мг/мл с помощью небулайзера детям при легком и средне-тяжелом обострении из расчета 2 капли (0,1 мл) на кг массы тела, но не более 10 капель (при тяжелом обострении доза может быть увеличена до 20 капель), разводить в 3-4 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, подросткам от 12 лет и взрослым разовая доза при легком и средне-тяжелом обострении обычно составляет 10-20 капель, при тяжелом обострении доза может быть увеличена (согласно инструкции, у взрослых максимальная суточная доза – 80 капель). Может применяться также в виде дозированного аэрозольного ингалятора.

- **Рекомендуется назначение повторных ингаляций будесонида** (код АТХ R03BA02) (после ингаляции КДБА или комбинации КДБА + ипратропия бромид**) всем пациентам при обострении БА [231–246].**

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: Проведенные исследования показали, что терапия ингаляционным будесонидом** в высоких дозах (для взрослых - в средней дозе 4 мг/с, для детей – 1-2 мг/с) приводила к выраженному улучшению параметров ФВД и клинических показателей у пациентов с обострениями БА в отделениях неотложной помощи или специализированном отделении в течение 3-7 дней терапии и не сопровождалась значимыми побочными эффектами [231–246]. Раннее (с начала обострения) назначение будесонида** в высоких дозах при амбулаторном лечении обострения БА ассоциировано со снижением потребности в пероральной терапии кортикостероидами и госпитализации [241]. В нескольких исследованиях сравнивали будесонид**, назначаемый через небулайзер в высоких дозах, с пероральными стероидами (преднизолоном**) у взрослых [242,243] и детей [241,244,247–250] со средне-тяжелым обострением БА, проходящих лечение в отделении неотложной помощи или госпитализированных, которые показали сопоставимый результат в улучшении ОВФ1, при этом будесонид** быстрее улучшал аускультативную картину по сравнению с СГКС. В нескольких рандомизированных двойных слепых исследованиях сравнили ингаляционный будесонид** в ДПИ с преднизолоном у пациентов, выписанных из больницы после острого приступа астмы [251–253] в двух из которых была подтверждена сопоставимая эффективность двух вариантов лечения, в другом – будесонид** ДПИ в дозе 600 мкг четыре раза в день в

течение 7–10 дней был столь же эффективен, как и преднизолон в дозе 40 мг в день, с точки зрения частоты рецидивов, качества жизни, симптомов и параметров спирометрии. Все педиатрические исследования на сегодняшний день показывают сопоставимую эффективность ингаляционного будесонида** и пероральных кортикостероидов в контроле острых обострений астмы. Особенностью результатов исследований у детей был очевидный потенциал снижения потребления ресурсов здравоохранения, о чем свидетельствует сокращение времени госпитализации или ускоренная выписка из больницы у пациентов, получавших ингаляционный будесонид.

Будесонид** (код АТХ: R03BA02) суспензия для ингаляций с помощью небулайзера детям от 6 мес 250-500 мкг * 1-2 р в день (при тяжелом обострении доза может быть увеличена до 2 мг/сут), взрослым в зависимости от степени тяжести обострения 1-2 мг * 1-2 р в день.

- **Рекомендуется взрослым, подросткам и детям от 6 до 11 лет с обострением БА, получающим базисную терапию препаратами, содержащими ИГКС, увеличить их дозу в 2 раза на 2-4 недели, а пациентам, ранее не получавшим ИГКС, следует начать базисную терапию ИГКС в дозе в 2 раза превышающей низкую дозу с целью уменьшения воспаления, ускорения купирования обострения [6,21].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Пациентам с улучшением клинической ситуации при лечении обострения в течение 3-4 часов и при дальнейшем лечении в амбулаторных условиях следует провести повторный осмотр в среднем через 2-7 суток взрослым и через 1-2 дня детям с целью оценки эффективности терапии обострения БА. Под улучшением понимается уменьшение выраженности симптомов обострения БА, отсутствие потребности в КДБА, повышение ПСВ до >60-80% от должного или лучшего индивидуального показателя, сатурация >94% при дыхании атмосферным воздухом. Перед тем, как отпустить пациента домой под наблюдение необходимо проверить технику ингаляции и выдать рекомендации по терапии обострения БА. К поддерживающей терапии ИГКС прежнего уровня можно вернуться спустя 2-4 недели от начала обострения. Однако если обострение развилось на фоне недостаточного контроля БА у пациента с правильной техникой ингаляции и хорошей приверженностью к лечению необходимо рассмотреть переход на более высокую ступень лечения БА.

- Рекомендуется пациентам с средне-тяжелым и тяжелым обострением БА рассмотреть вопрос о назначении кортикостероидов системного действия (СГКС, код АТХ Н02А) с целью купирования обострения и улучшения функции легких [245,246,253–261].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Назначение СГКС особенно показано при наличии признаков дыхательной недостаточности; если начальная терапия ингаляционными бета-2-адреномиметиками не обеспечила длительного улучшения; обострение развилось у пациента, уже получающего пероральные ГКС на регулярной основе; предшествующие обострения требовали назначения СГКС.

Пероральные ГКС обычно не уступают по эффективности внутривенным ГКС и являются предпочтительными средствами, особенно в педиатрической практике и нетяжелых обострениях у взрослых. Рекомендуемая доза преднизолона** для взрослых и подростков составляет 1 мг/кг/сут (до 50 мг/сут максимум), для детей 6-11 лет - 1-2 мг/кг/сут (до 40 мг/сут максимум). Продолжительность курса лечения, как правило, составляет: у взрослых - 5-7 дней и 3-5 дней у детей.

У пациентов с тяжелым обострением БА, неспособных принимать препараты *per os* вследствие выраженной одышки или проведения респираторной поддержки, рекомендуется парентеральное введение СГКС [21].

Отмену назначенных СГКС рекомендуется проводить только на фоне назначения ИГКС [20,21].

- Рекомендуется детям от 6 лет и взрослым с тяжелым обострением БА, рефрактерным к назначению КДБА, рассмотреть вопрос о назначении #магния сульфата** с целью купирования данного состояния [262–268].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: На фоне терапии #магния сульфатом** (Код АТХ: В05ХА05) (2 г внутривенно в течение 20 мин однократно, болюсно, или 8 мл 25% раствора #магния сульфата** в ампулах разбавляют инъекционным раствором 0,9% натрия хлорида** или ингаляционно изотонического раствора магния сульфата (150 мг) 3 дозы в течение первого часа оказания неотложной помощи) показано уменьшение продолжительности госпитализации у некоторых пациентов с БА, включая взрослых с ОФВ1 <25-30% от должного на момент поступления, взрослых и детей, у которых нет ответа на

начальное лечение и имеется стойкая гипоксемия, а также детей, у которых ОФВ1 не достигает 60% от должного через 1 час после начала лечения [262,264,268]. Следует учитывать, что назначение #магния сульфата** в данной ситуации будет вне инструкции (off-label). Противопоказаниями к назначению #магния сульфата** являются атриовентрикулярная блокада I-III степени (AV блокада); выраженная почечная недостаточность (если клиренс креатинина менее 20 мл/мин); выраженная артериальная гипотензия; состояния, связанные с дефицитом кальция и угнетением дыхательного центра; брадикардия.

- Рекомендуется пациентам с тяжелым обострением БА (в т.ч. астматический статус), находящимся на лечении в специализированном отделении, блоке или отделении интенсивной терапии (реанимации) при неэффективности (отсутствии эффекта от) повторных ингаляций селективного бета2-адреномиметика и/или антихолинергического средства (или препарата группы «адренергические средства в комбинации с антихолинергическими средствами») ингаляционно через небулайзер, кортикостероидов ингаляционно через небулайзер, кортикостероидов системного действия и оксигенотерапии, а также при отсутствии противопоказаний к применению (нарушение сердечного ритма, эпилепсия, острая сердечная недостаточность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в обострении, геморрагический инсульт, гиперчувствительность к ксантинам и этилендиамину и др., согласно инструкции) рассмотреть возможность назначения аминофиллина с целью достижения быстрого бронхолитического эффекта [268–272].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Согласно международным рекомендациям при неэффективности препаратов первой линии при обострении бронхиальной астмы (КДБА или комбинация КДБА и м-холинолитика, СГКС) рекомендуется применение раствора #сульфата магния** через небулайзер и/или внутривенно, однако, согласно инструкции данный препарат не имеет такого показания к применению. В то же время аминофиллин** имеет показания к применению при тяжелом обострении бронхиальной астмы, в т.ч. при астматическом статусе, имеет продолжительный успешный опыт применения (более 50 лет) и входил в международные и отечественные рекомендации по лечению астмы при оказании неотложной и стационарной помощи до 2020г: «внутривенное введение

аминофиллина** рекомендуется взрослым и детям старше 2 лет с тяжелой или угрожающей жизни астмой, не отвечающим на максимальные дозы ингаляционных бронхолитиков и стероидов» [273] Теофиллины в низких дозах помимо бронхолитического действия также обладают противовоспалительными свойствами, среди которых наиболее важным является их способность восстанавливать гистондеацетилазу-2 (HDAC2), активность которой приводит к улучшению чувствительности к стероидам [274–276]. Ограничение применения аминофиллина** имело место в связи с потенциально серьезными побочными эффектами при быстром (струйном) внутривенном введении и введении в высоких дозах (более 20 мг/мл) в виде тошноты, рвоты и нарушения сердечного ритма. Согласно кохрейновскому обзору, добавление аминофиллина к ингаляционным селективным бета2-адреномиметикам и глюкокортикоидам не оказало дополнительного позитивного эффекта в отношении сокращения сроков госпитализации [277]. В этом же обзоре были обнаружены доказательства того, что у детей, получавших аминофиллин**, наблюдалось большее улучшение функции легких, чем у детей, получавших плацебо, когда обе группы получали ингаляционные бронхолитики и стероиды, и они не полностью реагировали на эти начальные методы лечения. Однако использование аминофиллина** также приводило к увеличению риска рвоты. При этом стоит учитывать, что повторное многократное применение КДБА может приводить к десенситизации β 2-адренорецепторов и к развитию определенных побочных эффектов. В другом исследовании было отмечено, что применение аминофиллина у детей может быть целесообразным, если наблюдаются тяжелые острые обострения астмы, когда ответ на максимальную терапию (ингаляционные бронходилататоры и СГКС) плохой [278–280]. Таким образом, мы имеем недостаточное количество исследований, разнородных по возрасту пациентов, степени тяжести обострения и наличия сопутствующих заболеваний; требуется проведение дальнейших исследований в этой области. Но с учетом вышесказанного, в случае фатальной астмы и неэффективности повторных доз КДБА и СГКС применение аминофиллина** в низких дозах способно оказать дополнительную пользу, за счет быстрого бронхорасширяющего эффекта и снизить риски летальных исходов. Применение аминофиллина** в данной ситуации не противоречит инструкции к препарату.

Аминофиллин** (код АТХ: R03DA05) р-р для инъекций, разовая доза 2-3 мг/кг веса (но не более 240 мг) 1-2 р в сутки внутривенно медленно (капельно).

- Рекомендуется пациентам с обострением БА на фоне бактериальной инфекции (бронхит, пневмония, бактериальный риносинусит) рассмотреть вопрос о назначении противомикробных препаратов системного действия.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: не рекомендуется рутинное применение антибактериальных препаратов для системного действия при обострении БА за исключением наличия четких указаний на бактериальную инфекцию (например, пневмонию) [58].

3.2 Респираторная терапия

- Рекомендуется пациентам в обострении БА с признаками дыхательной недостаточности проведение респираторной терапии для поддержания дыхательной функции, лечения гипоксии и профилактики осложнений [281–291].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: могут применяться различные виды респираторной терапии:

- оксигенотерапия (кислородная терапия);
- гелиокс-терапия (терапия гелий-кислородной смесью);
- высокопоточная назальная оксигенотерапия;
- неинвазивная вентиляция легких – НВЛ;
- инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

Выбор методики и оборудования зависит от возраста, состояния пациента и тяжести дыхательной недостаточности.

- Рекомендуется пациентам с обострением БА проведение оксигенотерапии в случае снижения насыщения крови кислородом для поддержания уровня сатурации 93-95% у взрослых и подростков и 94-98% у детей 0-11 лет.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Предпочтительно титровать подачу кислорода под контролем показателей пульсоксиметрии. У госпитализированных пациентов с обострением БА контролируемая или титрованная оксигенотерапия ассоциируется с более низкой смертностью, чем при использовании 100% O₂ [109,281–284,286,288,289]. При отсутствии пульсоксиметра не рекомендуется отказываться от использования

кислородной смеси. Однако, в данном случае состояние пациента требует тщательного контроля на предмет ухудшения состояния, сонливости или утомляемости вследствие развития гиперкапнии и дыхательной недостаточности [281–283,291].

У взрослых уровень насыщения кислородом в крови не должен превышать 96% при дополнительном назначении кислородотерапии [290]. Увеличение SpO₂ выше целевых значений сопровождается риском гипероксии, которая отрицательно влияет на исходы заболевания и приводит к перерасходу кислорода.

Невозможность достичь PaO₂ выше 60 мм рт.ст. при использовании таких доз кислорода может свидетельствовать о наличии истинного шунта, и, следовательно, предполагает другие причины гипоксемии (чаще всего ателектаз доли или всего легкого вследствие полной закупорки бронхов густой вязкой мокротой, возможно также наличие пневмоторакса, пневмонии, легочной эмболии).

- **Рекомендуется проведение неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) пациентам любого возраста с обострением БА при наличии тяжелой одышки, гиперкапнии, клинических признаков повышенной работы дыхательной мускулатуры, но без признаков утомления мышц и без нарушения уровня сознания (оглушение или кома) с целью купирования симптомов [109].**

Уровень убедительности рекомендаций -В (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарии: *Возможность успешного применения НВЛ у пациентов с обострением БА была продемонстрирована в нескольких проспективных исследованиях [284,285]. В большинстве случаев пациенты, получавшие НВЛ не требовали немедленного проведения интубации трахеи и ИВЛ, и характеризовались меньшей тяжестью ОДН, по сравнению с пациентами, которым проводилась традиционная ИВЛ.*

- **Рекомендуется рассмотреть проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) пациентам любого возраста с обострением БА в тех случаях, когда все другие виды консервативной терапии оказались неэффективными [109].**

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *Интубация и искусственная вентиляция легких могут спасти жизнь, но их использование у педиатрических пациентов с астмой сопряжено со значительными побочными эффектами. До 45% пациентов, интубированных из-за астмы, имеют осложнения, включая пневмонию, пневмоторакс, пневмомедиастинум и сердечно-сосудистый коллапс [292,293]. Этот риск подчеркивает важность*

адекватного, быстрого и агрессивного начального лечения острых обострений. Интубацию и искусственную вентиляцию легких следует начинать только при отсутствии эффекта от оптимизированной первичной помощи, только самым опытным специалистом и предпочтительно совместно со специалистом отделения интенсивной терапии. В таких ситуациях кетамин** обычно считается препаратом выбора для индукции и постоянной седации [109,289]. Проводится обычно в стационарных условиях.

3.3 Элиминационные мероприятия

Элиминация или удаление причинно-значимых аллергенов относится к этиопатогенетическим методам лечения аллергии и подходит для БА аллергического фенотипа. В большинстве случаев полностью исключить контакт с аллергеном невозможно.

- **Рекомендуется всем пациентам с аллергической (атопической) БА проведение элиминационных мероприятий в отношении причинно-значимых аллергенов с целью уменьшения выраженности симптомов БА и снижения фармакологической нагрузки [58,294–298].**

Уровень убедительности рекомендаций –А (уровень достоверности доказательств -1)

Комментарии: Даже частичное выполнение мер, элиминирующих аллерген, облегчает течение заболевания, снижает необходимость использования лекарств, в том числе и сильнодействующих. Особое внимание рекомендуют уделять этим мероприятиям, когда существуют серьезные ограничения для приема многих фармакологических препаратов (беременность, ранний возраст, наличие сопутствующей патологии) и при наличии сенсibilизации к эпидермальным аллергенам [58,294–298].

3.4 Аллерген-специфическая иммунотерапия

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) - один из основных методов патогенетического лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний, заключающийся в длительном регулярном применении повторных высоких доз лечебного аллергена способом, отличающимся от его естественной экспозиции, с целью индукции иммунной толерантности. Клинический результат АСИТ выражается в снижении чувствительности организма к причинно-значимому аллергену, уменьшении интенсивности симптомов, снижении потребности в применении лекарственных средств, предотвращении развития БА у пациентов с аллергическим ринитом и расширения спектра сенсibilизации [299,300]

- Рекомендуется проведение АСИТ (сублингвальной или подкожной) пациентам с контролируемой атопической БА при наличии доказанной клинически значимой сенсibilизации при отсутствии противопоказаний с целью уменьшения выраженности проявлений БА, снижения потребности в лекарственных препаратах, восстановления измененных параметров функции легких, уменьшения бронхиальной гиперреактивности и повышения качества жизни [299–306].

Уровень убедительности рекомендаций -А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: для достижения контроля над симптомами БА возможно использование любых противоастматических препаратов, назначаемых в качестве базисной терапии (антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ингаляционные глюкокортикостероиды в качестве монотерапии или в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами и/или длительно действующими холинергическими препаратами, моноклональными антителами), за исключением системных глюкокортикостероидов.

- Рекомендуется проведение АСИТ сублингвальными аллергенами бытовыми (аллергенами клещей домашней пыли) (СЛИТ КДП) пациентам с частично контролируемой атопической БА при наличии доказанной клинически значимой сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronissinus* и/или *Dermatophagoides farinae* с целью достижения контроля над симптомами БА [21,295,304–310].

Уровень убедительности рекомендаций -А (уровень достоверности доказательств -2)

Комментарии: Пациентам с частично контролируемой БА на фоне адекватной противоастматической фармакотерапии может быть назначена АСИТ сублингвальными аллергенами клещей домашней пыли при показателях объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) более 70% от должных величин и отсутствии тяжелых обострений БА за последние 12 месяцев.

3.5 Хирургическое лечение

В подавляющем большинстве случаев проведение хирургического лечения БА не показано.

- Взрослым пациентам с тяжелым течением БА и неэффективностью медикаментозной терапии, включая терапию 5 ступени, возможно

рассмотреть проведение бронхиальной термопластики (БТ) при доступности ее проведения [311–316].

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: БТ была одобрена в 2010 г для клинического использования в США, с 2018 г доступна на территории РФ. БТ – метод эндоскопического лечения тяжелой БА, направленный на коррекцию ремоделирования бронхиальной стенки. Точкой приложения является гипертрофированный гладкомышечный слой бронхиальной стенки, на который воздействуют контролируемым радиочастотным тепловым излучением: поочередно в основные бронхи под контролем бронхоскопа вводится радиоволновой излучатель, который разрушает часть мышечных волокон бронха. В последующем уменьшается как общий объем мышечной массы, так и способность гладкомышечных клеток к сокращению, а соответственно, снижается бронхоконстрикция. Бронхообструкция не может быть такой выраженной, как ранее, в результате приступы становятся более редкими и менее интенсивными. Процедура БТ обычно проводится в три сеанса суммарной длительностью около часа. При этом сохраняется спазмолитический ответ оставшейся гладкой мускулатуры бронхов на применяемые бронходилататоры [311–316].

Использование БТ не означает, что пациент может отказаться от лекарственной терапии. Показано, что пациенты, получавшие БТ, демонстрируют клинически значимый ответ и статистически значимое улучшение контроля БА. Проведение БТ приводило к сокращению числа серьезных обострений на 45%, после БТ с использованием системных ГКС [313].

3.6 Методы нетрадиционной и альтернативной медицины

В связи с отсутствием доказательств положительного клинического влияния на течение БА и улучшение функции легких у пациентов с БА не рекомендуется применение таких методов как иглоукалывание, китайская медицина, гомеопатия, фитотерапия, гипноз, техники релаксации, применение ионизаторов воздуха, физиотерапия [21,317].

- **Рекомендуется пациентам с БА дыхательная гимнастика (например, дыхание по методу Бутейко) как вспомогательное средство снижения уровня восприятия симптомов, преимущественно у пациентов с сочетанием БА и гипервентиляционным синдромом [318–325].**

Уровень убедительности рекомендаций –В (уровень достоверности доказательств –3)

Комментарии: В двух исследованиях [320,321] показана возможность некоторого уменьшения симптомов и потребности в КДБА при выполнении дыхательной гимнастики по Бутейко, но без влияния на функцию лёгких и воспаление. Обучение дыхательной гимнастике следует проводить под контролем специалиста.

3.7 Особенности лечения БА у беременных и в период грудного вскармливания

Физиологические изменения, происходящие при беременности, могут вызвать как ухудшение, так и улучшение течения БА. Беременность может влиять на течение БА, а сама астма может влиять на беременность.

В период беременности под влиянием гормональных и механических факторов дыхательная система претерпевает существенные изменения: происходит перестройка механики дыхания, изменяются вентиляционно-перфузионные отношения [326]. В первом триместре беременности возможно развитие гипервентиляции вследствие гиперпрогестеронемии, изменения газового состава крови – повышения содержания $PaCO_2$. Появление одышки на поздних сроках беременности во многом обусловлено развитием механического фактора, который является следствием увеличения объема матки. В результате данных изменений усугубляются нарушения функции внешнего дыхания, снижаются жизненная емкость легких, форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1. По мере увеличения срока гестации повышается сопротивление сосудов малого круга кровообращения, что также способствует развитию одышки. В связи с этим одышка вызывает определенные трудности при проведении дифференциальной диагностики между физиологическими изменениями функции внешнего дыхания на фоне беременности и проявлениями бронхообструкции [326]. Нередко у беременных без соматической патологии развивается отек слизистых оболочек носоглотки, трахеи и крупных бронхов. Данные проявления у беременных с БА также могут усугублять симптоматику заболевания.

Ухудшению течения БА способствует низкая комплаентность: многие пациентки пытаются отказаться от приема ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) из-за боязни их возможного побочного действия. В таких случаях врачу следует объяснить женщине необходимость проведения базисной противовоспалительной терапии в связи с отрицательным влиянием неконтролируемой БА на внутриутробного ребенка. Симптомы астмы могут впервые появиться во время беременности вследствие измененной реактивности организма и повышенной чувствительности к эндогенному простагландину $F2\alpha$ ($PGF2\alpha$) [327].

Женщины, страдающие неконтролируемой или частично контролируемой БА, имеют большую вероятность рождения детей с низкой массой тела, неврологическими расстройствами, асфиксией, врожденными пороками развития. Наибольшая доля рождения детей с малой массой тела наблюдается у женщин, страдающих стероидозависимой БА [328,329].

Беременные с БА подвержены высокому риску развития токсикоза раннего срока (37 %), гестоза (43 %), угрозе прерывания беременности (26 %), плацентарной недостаточности (29 %), преждевременных родов (19 %) [330].

Акушерские осложнения, как правило, встречаются при тяжелом неконтролируемом течении заболевания. Основным фактором, который может оказывать влияние на снижение вероятности развития осложнений беременности, является достижение медикаментозного контроля БА [328,331].

*По этическим соображениям у беременных не проводилось контролируемых исследований для препаратов, используемых при БА. Соответственно, для этих препаратов не существует данных, продемонстрировавших отсутствие риска для плода в любом триместре беременности.. Некоторые медикаменты, используемые для лечения БА, относятся к группе В (отсутствие риска в исследованиях у беременных животных, наличие данных систематических обзоров исследований «случай-контроль» об использовании у беременных женщин), которые не имеют доказательств риска для человека: будесонид**.*

*Большинство препаратов, применяемых при БА, относится к группе С (существует шанс вреда для плода, но потенциальная польза может перевесить потенциальный риск): сальметерол, формотерол, дексаметазон**, преднизолон**.*

В период беременности предпочтение следует отдавать ингаляционным средствам, избегая без особой необходимости назначения системных глюкокортикостероидов.

Во время родов приступ удушья развивается редко. В отсутствии обострения БА кесарево сечение проводится по обычным акушерским показаниям [332]. Если беременной женщине с БА показана анестезия, то региональная блокада более предпочтительна, чем общий наркоз.

Женщинам, кормящим грудью, рекомендуется использовать базисную противоастматическую терапию как обычно [328,331]. При назначении терапии в период грудного вскармливания следует по возможности ограничиться лекарственными средствами для ингаляционного применения с минимальной системной биодоступностью.

Все препараты для системного применения, используемые для лечения БА, проникают в грудное молоко, соответственно, при необходимости их назначения следует рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания.

- **Рекомендуется тщательное наблюдение беременных женщин с БА для сохранения хорошего контроля [331,332].**

Уровень убедительности рекомендаций –С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: *Контроль БА важен во время беременности как для матери, так и для плода, уменьшая риск возможных осложнений*

- **Рекомендуется отказ от курения беременным женщинам с БА [331].**

Уровень убедительности рекомендаций –С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Важно, чтобы женщины, которые курят, знали, что это опасно как для самой женщины, так и для ее будущего ребенка.*

- **Рекомендуется продолжать базисную терапию на которой ранее был достигнут контроль беременным женщинам с БА для дальнейшего сохранения контроля над БА и снижения риска гипоксии плода и других осложнений течения беременности [331,332].**

Уровень убедительности рекомендаций –С (уровень достоверности доказательств –5)

- **Рекомендуется назначать ту же терапию беременным женщинам при обострении БА, как и у небеременных, включая КДБА, будесонид** ингаляционно и СГКС с целью быстрого купирования обострения [328,329,331,332].**

Уровень убедительности рекомендаций –С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: *Для предотвращения гипоксии плода необходимо как можно быстрее купировать возникающие обострения во время беременности с применением КДБА, будесонида**, кислорода и СГКС (при необходимости) на ранних этапах.*

- **Рекомендуется назначать ту же терапию кормящим женщинам при обострении БА, как и у не кормящих, включая КДБА, будесонид** ингаляционно и СГКС с целью быстрого купирования обострения [328,331].**

Уровень убедительности рекомендаций –С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: Для предотвращения гипоксии плода необходимо как можно быстрее купировать возникающие обострения во время беременности с применением КДБА, кислорода и СГКС (при необходимости) на ранних этапах.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

- Рекомендуется всем пациентам (законным представителям пациентов) с БА проводить обучение и методы физической реабилитации [333].

Уровень убедительности рекомендаций -В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Программа обучения пациентов (законных представителей пациентов) с БА должна включать предоставление информации о заболевании, составление индивидуального плана лечения для пациента, обучение технике управляемого самоведения, в том числе – вместе с психологом.

Методы физической реабилитации могут улучшить сердечно-легочную функцию. В результате проведения тренировки при физической нагрузке увеличивается максимальное потребление кислорода и увеличивается максимальная вентиляция легких. По имеющимся наблюдениям применение тренировки с аэробной нагрузкой, плавание, тренировка инспираторной мускулатуры с пороговой дозированной нагрузкой улучшают течение БА.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Первичная профилактика БА

В настоящее время не существует методов первичной профилактики БА, способных полностью предотвратить развитие БА у ребенка в течение первых пяти лет жизни. Тем не менее, определенные меры могут снизить риск развития заболевания. К ним относятся:

- отказ от курения как во время беременности, так и после рождения ребенка;
- своевременное выявление и коррекция недостаточности витамина D у женщин с астмой, которые беременны или планируют беременность, может снизить риск появления бронхиальной обструкции у ребенка в раннем возрасте;
- поощрение и пропаганда естественных родов при отсутствии противопоказаний;

минимизация использования антибактериальных препаратов системного применения широкого спектра действия в течение первого года жизни ребенка;

Грудное вскармливание не профилактирует развитие БА у ребенка, но рекомендуется в связи с положительным воздействием на другие аспекты здоровья [21]. Аллергический ринит (АР) рассматривается как фактор риска развития бронхиальной астмы [334–336]. Единственным методом, позволяющим предотвратить развитие БА у пациентов с АР является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) [337,338].

- **Рекомендуется всем пациентам с аллергическим ринитом рассмотреть целесообразность проведения АСИТ с целью профилактики развития БА [334–338].**

Уровень убедительности рекомендаций –С (уровень достоверности доказательств –3)

Вторичная профилактика БА

Вторичная профилактика БА – комплекс мероприятий, направленных на устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях могут привести к ухудшению контроля и обострению БА.

Стратегии по вторичной профилактике БА путем воздействия на возможные факторы риска, представлена в Приложении Б17.

Третичная профилактика БА

Третичная профилактика БА – комплекс мероприятий, направленных, на предотвращение развития осложнений. Рекомендуется в качестве мероприятий третичной профилактики БА уменьшение влияния провоцирующих факторов (аллергенов, в т.ч. профессиональных), табачного дыма и других триггеров.

Острые респираторные инфекции, в частности, грипп и пневмококковая инфекция могут приводить к обострениям БА, как в детском возрасте, так и у взрослых. Кроме этого, пациенты с БА, особенно дети и пожилые, имеют высокий риск пневмококковых заболеваний.

- **Рекомендуется проводить вакцинацию пациентам с БА в соответствии с национальным календарем профилактических прививок с целью предотвращения/уменьшения вероятности тяжелого (осложненного) течения инфекций [21], [Приказ МЗ РФ от 06.12.2021 №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», Методические**

указания МУ 3.3.1.1095—02. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: данные исследований показали отсутствие связи вакцинации и последующего развития астмы или ее обострений. Астма не является противопоказанием к проведению профилактических прививок [339].

- Рекомендуется проводить противогриппозную вакцинацию ежегодно пациентам с БА с целью профилактики обострений [21,340].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проводить вакцинацию против пневмококковой инфекции пациентам с БА с целью уменьшения риска развития заболеваний, вызванных *S.pneumoniae* и профилактики обострений [340–342].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Вакцинация против пневмококковой инфекции (ПИ) проводится круглогодично по представленным ниже схемам, возможно совмещение с вакцинацией против гриппа. В случае обострения БА вакцинацию против ПИ проводят через 2–4 недели. После купирования обострения, на фоне базисной терапии БА. Пациентам с БА, не привитым ранее против ПИ, рекомендуется начинать вакцинацию с вакцины для профилактики пневмококковых инфекций** (конъюгированной)/ Вакцины для профилактики пневмококковой инфекции полисахаридной, конъюгированной, адсорбированной** (ПКВ) [340,342–344].

Вакцину для профилактики пневмококковых инфекций** (23-валентную вакцину) вводят в качестве бустерной дозы для расширения охвата серотипов с интервалом 12 месяцев (минимальный интервал - 8 недель) после ПКВ. Таким образом, не привитым ранее против ПИ пациентам с БА, в любом возрасте сначала вводится ПКВ, через 12 месяцев после законченной с возрастом схемы иммунизации ПКВ (минимальный интервал – 8 недель) – вакцина для профилактики пневмококковых инфекций** (23-валентная вакцина), затем каждые 5 лет – вакцина для профилактики пневмококковых инфекций** (23-валентная вакцина).

Пациентам с БА, получившим ранее вакцину для профилактики пневмококковых инфекций** (23-валентную вакцину), не ранее чем через 1 год после этого рекомендуется однократное введение вакцины для профилактики пневмококковых инфекций** (конъюгированной) [342–344].

*Интервал между вакцинациями вакциной для профилактики пневмококковых инфекций** (23-валентной вакциной) должен составлять не менее 5 лет.*

- **Рекомендуется рассмотреть проведение дополнительных ревакцинаций против коклюша детям от 4 лет и подросткам с БА с целью минимизации риска тяжелой коклюшной инфекции [345–348].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: БА является фактором риска заболевания коклюшем. Повышение восприимчивости к инфекции связано со структурными изменениями дыхательных путей, ослаблением их защитного барьера и снижением противоинфекционной защиты за счет аллергического воспаления в патогенезе БА (риск примерно в 2 раза выше, чем у здоровых). Вместе с тем заражение коклюшем приводит к ухудшению течения БА, при этом удлиняются и учащаются приступы затруднённого дыхания, повышается частота использования препаратов неотложной терапии.

С целью ревакцинации против коклюша у детей от 4-х лет, подростков и взрослых используется комбинированная вакцина, содержащая бесклеточный коклюшный компонент и дифтерийный, столбнячный анатоксины (с уменьшенным содержанием антигена). Вакцинация проводится в сроки, предусмотренные национальным календарем профилактических прививок для ревакцинации против дифтерии и столбняка.

- **Рекомендуется проведение вакцинации против коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19) пациентам с БА с целью профилактики данной инфекции, предупреждения тяжелого течения и осложнений, согласно инструкциям к препаратам [21].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: проводится по эпидемиологическим показаниям. Противопоказания - согласно Инструкциям к соответствующим препаратам.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение направлено на повышение приверженности назначенной терапии для предотвращения обострений, прогрессии патологического процесса и развития осложнений, для коррекции факторов риска развития бронхиальной астмы. Диспансерное наблюдение осуществляет врач-специалист (врач-аллерголог-иммунолог и/или врач-пульмонолог) и/или врачом общей практики (семейным врачом) или врачом-педиатром и/или врачом-терапевтом, в том числе с целью динамического контроля,

назначения и коррекции терапии. При необходимости пациент направляется на диспансерный осмотр к врачу-оториноларингологу (при наличии сопутствующих заболеваний, например, аллергического ринита или полипозного риносинусита). Минимальная периодичность диспансерных приемов (консультаций) врачом-аллергологом-иммунологом или врачом-пульмонологом и/или врачом общей практики (семейным врачом) или врачом-педиатром и/или врачом-терапевтом не реже 1 р в год для взрослых и не реже 2 раз в год для детей, по показаниям – чаще (например, 3-6 раз в год).

Следует регулярно оценивать:

- общее состояние (включая параметры роста и массы тела);
- потребность в проведении исследований, подтверждающих астму в случаях сомнений в диагнозе;
- уровень контроля над симптомами астмы, а также коморбидными заболеваниями;
- технику ингаляции;
- приверженность лечению и контроль возможных побочных эффектов терапии;
- наличие/присоединение коморбидных состояний;
- функцию внешнего дыхания (спирометрию) (при возможности выполнения маневра);
- контроль спектра сенсibilизации (Накожные исследования реакции на аллергены и/или Исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови) (при наличии показаний)
- наличие воспаления в дыхательных путях (уровень выдыхаемого оксида азота – FeNO)- при возможности
- уровень информированности пациента о заболевании
- наличие индивидуального плана ведения у пациента (и его коррекция при необходимости) и дневника пикфлоуметрии
- статус пациента для проведения своевременной психологической поддержки (с участием специалиста)

По результатам при необходимости осуществляют коррекцию проводимой терапии и индивидуального плана ведения.

6. Организация оказания медицинской помощи

Пациентам с БА при необходимости может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренная законодательством Российской Федерации.

Диагностику и ведение пациентов с БА осуществляют: врач-аллерголог-иммунолог и/или врач-пульмонолог, также – врач-терапевт или врач-педиатр или врач общей практики (семейный врач), при необходимости осуществляется консультация/проводится лечение врачами других специальностей.

В рамках оказания первичной врачебной медико-санитарной помощи врачи-терапевты участковые, врачи-педиатры участковые, врачи общей практики (семейные врачи) при выявлении у пациентов симптомов или признаков бронхиальной астмы направляют пациента в медицинскую организацию пульмонологического или аллергологического профиля или в кабинет врача пульмонолога и/или аллерголога-иммунолога для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи, а также осуществляют оказание медицинской помощи в соответствии с рекомендациями врача пульмонолога или врача аллерголога-иммунолога. При невозможности оказания медицинской помощи в рамках первичной специализированной медико-санитарной помощи и наличии медицинских показаний пациенту может быть оказана скорая, в том числе, скорая специализированная медицинская помощь, пациент может быть направлен в медицинскую организацию, оказывающую специализированную медицинскую помощь. Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-пульмонологами и/или врачами-аллергологами-иммунологами в условиях круглосуточного или дневного стационара.

При осуществлении наблюдения пациентов с БА в амбулаторных условиях следует придерживаться следующей кратности осмотров: в плановом порядке – спустя 1-3 мес от начала лечения и в дальнейшем каждые 3-12 мес в зависимости от ситуации. Во время планового осмотра проводится оценка контроля над симптомами БА, факторов риска развития обострения заболевания. Уменьшение выраженности симптомов и улучшение функции легких начинается уже через несколько дней от начала лечения. Полный эффект может быть достигнут только через 3-4 месяца [349].

В случае тяжелого течения или при длительном отсутствии адекватной терапии БА для достижения контроля может потребоваться больше времени [350].

После обострения БА следует назначить контрольный осмотр в течение 1 недели [351]. Далее пациент наблюдается регулярно в течение нескольких недель, пока не будет

достигнут хороший контроль симптомов и наилучшие индивидуальные показатели легочной функции.

Дети дошкольного возраста должны быть осмотрены через 1-2 дня после выписки из стационара, и, далее еще раз в течение 1-2 мес или по необходимости.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) Диагностика БА/проведение дифференциальной диагностики, проведение бронхоконстрикторных тестов (в том числе, с физической нагрузкой, с применением лекарственных средств), подбор терапии (при необходимости)
- 2) Недостаточная эффективность терапии, проводимой в амбулаторных условиях, в том числе при обострении, в том числе отсутствие ответа на лечение или прогрессивное ухудшение симптомов в течение часа от начальной терапии, направленной на купирование обострения
- 3) Тяжелое и/или угрожающее жизни обострение БА с признаками дыхательной недостаточности
- 4) Проведение терапии ГИБП (плановая) в условиях дневного стационара, в условиях стационара с круглосуточным наблюдением (в отсутствие необходимости динамического наблюдения при введении ГИБП лечение может осуществляться в амбулаторных условиях)
- 5) Необходимость проведения ускоренного курса аллерген-специфической иммунотерапии в условиях элиминации аллергена (плановая)

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) Достижение контроля или частичного контроля над симптомами (например, достигнуто уменьшение частоты приступов удушья не чаще чем 1 раз в день и отсутствие приступов удушья ночью на момент выписки из стационара)
- 2) Достигнуто увеличение ПСВ и ОФВ₁ $\geq 80\%$ от индивидуального лучшего или расчетного показателя на момент выписки из стационара
- 2) Отсутствие признаков острой дыхательной недостаточности
- 3) Завершение периода наблюдения после введения ГИБП
- 4) Завершение курса аллерген-специфической иммунотерапии.

Остальные критерии возможной выписки пациента из стационара:

- 1) Пациентов с БА, у которых показатели функции легких (ПСВ и др.) после лечения не достигли нормы, рекомендуется выписать при условии, что им будет обеспечено адекватное медицинское наблюдение в амбулаторных условиях и есть уверенность, что они будут выполнять врачебные рекомендации

- 2) Если ОФВ1 или ПСВ после лечения составляет 40-60% от должных величин, пациент может быть выписан, но с учетом факторов риска и возможности организации дальнейшего лечения в амбулаторных условиях
- 3) Критерием выписки из стационара ребенка 5 лет и младше является его стабильное состояние (например, он должен вставать с постели, не иметь проблем с приемом пищи, быть активным)

Экспертиза по назначению таргетной терапии (препаратами ГИБП) для пациентов с бронхиальной астмой осуществляется с проведением врачебного консилиума.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Терапевтическое сотрудничество

Работа над терапевтическим сотрудничеством между пациентом и лечащим врачом существенно повышает приверженность к терапии, способствует улучшению контроля над симптомами БА, снижает риски обострений и осложнений, а в случае развившегося обострения позволяет пациенту самостоятельно принять меры по его купированию и своевременно обратиться за медицинской помощью.

- **Рекомендовано разработать и предоставить индивидуальный письменный план действий пациентам с БА при обострениях и для их предотвращения с целью своевременной коррекции терапии и для избежания ухудшения состояния [21,78,352].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1

Комментарии: *Письменный план действий при обострении БА, разработанный лечащим врачом, должен помочь пациенту распознать признаки обострения; конкретные инструкции по изменению объема терапии (препараты для облегчения симптомов, базисная терапия и использование СГКС) и по обращению за медицинской помощью к специалисту.*

Критериями для увеличения объема терапии при ухудшении состояния пациента предложено считать наличие клинически значимых симптомов, которые мешают нормальной жизнедеятельности пациента, либо снижение ПСВ на 20% и более в течение как минимум 2 дней [353].

План действий при обострении БА для взрослых, подростков и детей см. Приложения Б13 и Б14

При самостоятельном купировании обострений пациент должен обратиться к врачу в течение 1-2 недель, желательно до отмены СГКС, для оценки контроля над БА и факторов риска обострения.

Если состояние пациента быстро ухудшается или ему требуются повторные дозы ИГКС+ДДБА (или ИГКС+КДБА) в течение 1-2 дней, ему следует обратиться за получением медицинской помощи незамедлительно.

При обострении БА у детей 5 лет и младше следует обратиться к врачу незамедлительно в случае:

- развития дистресс-синдрома;*
- если симптомы БА не купируются с помощью КДБА;*
- промежуток между ингаляцией КДБА укорачивается;*
- ребенку младше 1 года в течение нескольких часов требуется повторная ингаляция КДБА;*
- для купирования симптомов обострения БА требуется более 6 ингаляций сальбутамола** в течение 2 часов или симптомы не купируются в течение 24 часов*

Техника ингаляции

Правильное выполнение техники ингаляции играет ключевую роль в реализации эффектов ингаляционной терапии. Неправильная техника ингаляции может приводить как к снижению эффективности терапии, так и к повышенному риску побочных эффектов.

- **Выбор ингаляционного устройства для терапии стабильной БА рекомендуется основывать на предпочтении пациента и оценке возможности выполнения правильной техники с целью избегания ошибок дальнейшего использования [354,355].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2

Комментарии: *перед назначением ингаляционного лекарственного средства необходимо проводить обучение пациента по использованию устройства и убедиться в удовлетворительной технике ингаляции [354–358]. Оценку техники ингаляции и правил использования средства доставки лекарственного препарата необходимо осуществлять регулярно. При сомнениях в приверженности назначенному лечению или затруднениях при использовании средств доставки следует рассмотреть вопрос о выборе другой формы*

препарата или средства его доставки (Приложение Б15). У взрослых и подростков со стабильным течением заболевания ДАИ + спейсер столь же эффективен, как любой другой ручной ингалятор, хотя пациенты могут предпочесть некоторые виды ДПИ. Многие пациенты не готовы использовать спейсер, предпочитая небулайзер.

- У детей от 0 до 5 лет в качестве способа доставки препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей (бронхолитиков) или глюкокортикоидов (для ингаляционного применения) рекомендуются ДАИ + спейсер или небулайзер [44,158,229].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3

Комментарии: Лицевая маска необходима, если ребенок не может дышать с использованием мундштука.

Меры, позволяющие снизить риск нежелательных явлений от проводимого лечения

Для исключения риска нежелательных явлений детям с БА, получающим лечение ИГКС следует проводить измерение роста не реже, чем 1 раз в год [21].

Для исключения риска нежелательных явлений следует напоминать пациентам о необходимости прополоскать зев после применения ингаляционных средств доставки лекарственных препаратов (а также умыть лицо, если использовалась маска).

При отклонении от ростовых показателей необходимо изучить и другие факторы, способные влиять на рост (с учетом возраста – например, в предпубертатном периоде): плохо контролируемая БА, частый прием СГКС, нарушения питания [21].

Исследования динамики роста детей отмечают возможность некоторого снижения ежегодного прироста в первые 1-2 года после инициации терапии ИГКС; в дальнейшем прогресса в отставании в росте не наблюдается [359,360].

Для пациентов с БА длительно получающих СГКС и высокие дозы ИГКС, в том числе взрослых, при подозрении на развитие остеопороза можно рассмотреть проведение Ультразвуковой денситометрии для определения плотности костной ткани [21].

Снижение дозы ИГКС следует осуществлять медленно для исключения риска развития обострения. При достаточном контроле возможно снижение дозы каждые три месяца, примерно на 25-50% с регулярным контролем состояния пациента, в том числе показателей функции дыхания.

8. Критерии оценки качества медицинской помощи

8.1. Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи детям при бронхиальной астме (коды по МКБ - 10: J45, J46)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов (спирометрия с бронходилатационным тестом) (при отсутствии медицинских противопоказаний при установлении диагноза)	Да/Нет
2.	Выполнена рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции или компьютерная томография органов грудной полости (при установлении диагноза, при необходимости исключения/подтверждения альтернативных диагнозов)	Да/Нет
3.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (при установлении диагноза)	Да/Нет
4.	Выполнена пульсоксиметрия (при обострении бронхиальной астмы)	Да/Нет
5.	Выполнено назначение лекарственных препаратов групп: адренергические средства для ингаляционного введения или адренергические средства в комбинации с глюкокортикоидами или другими препаратами, кроме антихолинергических средств (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
6.	Выполнено назначение лекарственных препаратов групп: глюкокортикоиды (системного действия или ингаляционно, кроме случаев применения адренергических средств в комбинации с глюкокортикоидами или другими препаратами, кроме антихолинергических средств) и/или лейкотриеновых рецепторов антагонисты (в зависимости от медицинских показаний при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

8.2. Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи детям при бронхиальной астме (коды по МКБ - 10: J45, J46)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов (спирометрия с бронходилатационным тестом) (при отсутствии медицинских противопоказаний при установлении диагноза)	Да/Нет
2.	Выполнена рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции или компьютерная томография органов грудной полости (при установлении диагноза, при необходимости исключения/подтверждения альтернативных диагнозов)	Да/Нет
3.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (при установлении диагноза)	Да/Нет
4.	Выполнен осмотр врачом-анестезиологом-реаниматологом не позднее 30 минут от момента поступления в стационар (при обострении бронхиальной астмы при сатурации < 90%)	Да/Нет
5.	Выполнена пульсоксиметрия (при обострении бронхиальной астмы)	Да/Нет

6.	Проведено ингаляционное введение кислорода (при сатурации менее 90%) (при обострении бронхиальной астмы при отсутствии медицинских противопоказаний)	
7.	Выполнено назначение лекарственных препаратов групп: адренергические средства для ингаляционного введения или адренергические средства в комбинации с глюкокортикоидами или другими препаратами, кроме антихолинергических средств (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
8.	Выполнено назначение лекарственных препаратов групп: глюкокортикоиды (системного действия или ингаляционно, кроме случаев применения адренергических средств в комбинации с глюкокортикоидами или другими препаратами, кроме антихолинергических средств) и/или лейкотриеновых рецепторов антагонисты (в зависимости от медицинских показаний при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

8.3 Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым при бронхиальной астме (коды по МКБ - 10: J45, J46)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов (спирометрия с бронходилатационным тестом) (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
2.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (при установлении диагноза)	Да/Нет
3.	Выполнена пульсоксиметрия (при обострении бронхиальной астмы)	Да/Нет
4.	Выполнено назначение лекарственных препаратов групп: адренергические средства для ингаляционного введения или адренергические средства в комбинации с глюкокортикоидами или другими препаратами, кроме антихолинергических средств (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
5.	Выполнено назначение лекарственных препаратов групп: глюкокортикоиды (системного действия или ингаляционно, кроме случаев применения адренергических средств в комбинации с глюкокортикоидами или другими препаратами, кроме антихолинергических средств) и/или лейкотриеновых рецепторов антагонисты (в зависимости от медицинских показаний при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

8.4 Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым при бронхиальной астме (коды по МКБ - 10: J45, J46)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1	Выполнено исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов (спирометрия с бронходилатационным тестом) (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
2	Выполнена рентгенография органов грудной клетки в прямой	Да/Нет

	проекции (при установлении диагноза, при необходимости исключения/подтверждения альтернативных диагнозов)	
3	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (при установлении диагноза)	Да/Нет
4	Выполнен осмотр врачом-анестезиологом-реаниматологом не позднее 30 минут от момента поступления в стационар (при обострении бронхиальной астмы при сатурации <90%)	Да/Нет
5	Выполнена пульсоксиметрия (при обострении бронхиальной астмы)	Да/Нет
6	Выполнено назначение лекарственных препаратов групп: адренергические средства для ингаляционного введения или адренергические средства в комбинации с глюкокортикоидами или другими препаратами, кроме антихолинергических средств (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
7	Выполнено назначение лекарственных препаратов групп: глюкокортикоиды (системного действия или ингаляционно, кроме случаев применения адренергических средств в комбинации с глюкокортикоидами или другими препаратами, кроме антихолинергических средств) и/или лейкотриеновых рецепторов антагонисты (в зависимости от медицинских показаний при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
9	Проведено ингаляционное введение кислорода (при сатурации менее 90%) (при обострении бронхиальной астмы при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

Список литературы

1. Ray, A., Camiolo, M., Fitzpatrick, A., Gauthier, M., & Wenzel, S. E. (2020). Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? *Physiological Reviews*, 100(3), 983–1017. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00023.2019>
2. Moore, W. C., Meyers, D. A., Wenzel, S. E., Teague, W. G., Li, H., Li, X., D'Agostino, R., Castro, M., Curran-Everett, D., Fitzpatrick, A. M., Gaston, B., Jarjour, N. N., Sorkness, R., Calhoun, W. J., Chung, K. F., Comhair, S. A. A., Dweik, R. A., Israel, E., Peters, S. P., ... Bleeker, E. R. (2010). Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 181(4), 315–323. <https://doi.org/10.1164/RCCM.200906-0896OC>
3. Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abdollahi, M., Abdollahpour, I., Abedi, A., Abedi, P., Abegaz, K. H., Abolhassani, H., Abosetugn, A. E., Aboyans, V., Abrams, E. M., Abreu, L. G., Abrigo, M. R. M., ... Murray, C. J. L. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England)*, 396(10258), 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
4. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION Updated 2020. (2020). www.ginasthma.org
5. Chuchalin, A. G., Khaltayev, N., Antonov, N. S., Galkin, D. V., Manakov, L. G., Antonini, P., Murphy, M., Solodovnikov, A. G., Bousquet, J., Pereira, M. H. S., & Demko, I. V. (2014). Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 9, 963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>
6. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», IV издание. – М., 2012. – 182 с.
7. Most Recent Asthma Data | CDC. (n.d.). Retrieved February 9, 2024, from https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm
8. mednet.ru — Яндекс: нашлось 4 тыс. результатов. (n.d.). Retrieved February 8, 2024, from <https://yandex.ru/search/?text=mednet.ru&lr=213&clid=2270455&win=587>
9. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России - Главная страница. (n.d.). Retrieved February 9, 2024, from <https://mednet.ru/>

10. Krahn, M., Berka, C., Langlois, P., & Detsky, A. S. (1996). Direct and indirect costs of asthma in Canada, 1990. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*.
11. Braman, S. S., & Kaemmerlen, J. T. (1990). Intensive Care of Status Asthmaticus: A 10-Year Experience. *JAMA*, 264(3), 366–368. <https://doi.org/10.1001/JAMA.1990.03450030090038>
12. Weber, E. J., Silverman, R. A., Callahan, M. L., Pollack, C. V., Woodruff, P. G., Clark, S., & Camargo, C. A. (2002). A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. *American Journal of Medicine*, 113(5), 371–378. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01242-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01242-1)
13. Salmeron, S., Liard, R., Elkharrat, D., Muir, J. F., Neukirch, F., & Ellrodt, A. (2001). Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: A prospective study. *Lancet*, 358(9282), 629–635. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05779-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05779-8)
14. Krishnan, V., Diette, G. B., Rand, C. S., Bilderback, A. L., Merriman, B., Hansel, N. N., & Krishnan, J. A. (2006). Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(6), 633–638. <https://doi.org/10.1164/RCCM.200601-007OC>
15. Ненашева Н.М. Клинические фенотипы атопической бронхиальной астмы: диагностика и лечение. Palmarium Academic Publishing, 2012, 319с. (n.d.). Retrieved February 9, 2024, from <https://bookmix.ru/book.phtml?id=2271191>
16. Moore, W. C., Meyers, D. A., Wenzel, S. E., Teague, W. G., Li, H., Li, X., D'Agostino, R., Castro, M., Curran-Everett, D., Fitzpatrick, A. M., Gaston, B., Jarjour, N. N., Sorkness, R., Calhoun, W. J., Chung, K. F., Comhair, S. A. A., Dweik, R. A., Israel, E., Peters, S. P., ... Bleeker, E. R. (2010). Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 181(4), 315–323. <https://doi.org/10.1164/RCCM.200906-0896OC>
17. Pearce, N., Pekkanen, J., & Beasley, R. (1999). How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax*, 54(3), 268–272. <https://doi.org/10.1136/THX.54.3.268>
18. Reddel, H. K., Taylor, D. R., Bateman, E. D., Boulet, L. P., Boushey, H. A., Busse, W. W., Casale, T. B., Chanez, P., Enright, P. L., Gibson, P. G., De Jongste, J. C., Kerstjens, H. A. M., Lazarus, S. C., Levy, M. L., O'Byrne, P. M., Partridge, M. R., Pavord, I. D., Sears, M. R., Sterk, P. J., ... Wenzel, S. E. (2009). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints

- for clinical asthma trials and clinical practice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180(1), 59–99. <https://doi.org/10.1164/RCCM.200801-060ST>
19. Taylor, D. R., Bateman, E. D., Boulet, L. P., Boushey, H. A., Busse, W. W., Casale, T. B., Chanez, P., Enright, P. L., Gibson, P. G., De Jongste, J. C., Kerstjens, H. A. M., Lazarus, S. C., Levy, M. L., O’Byrne, P. M., Partridge, M. R., Pavord, I. D., Sears, M. R., Sterk, P. J., Stoloff, S. W., ... Reddel, H. K. (2008). A new perspective on concepts of asthma severity and control. *The European Respiratory Journal*, 32(3), 545–554. <https://doi.org/10.1183/09031936.00155307>
 20. Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J., Adcock, I. M., Bateman, E. D., Bel, E. H., Bleecker, E. R., Boulet, L. P., Brightling, C., Chanez, P., Dahlen, S. E., Djukanovic, R., Frey, U., Gaga, M., Gibson, P., Hamid, Q., ... Teague, W. G. (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European Respiratory Journal*, 43(2), 343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
 21. GINA Main Report 2023 Front Cove. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2023. [Электронный ресурс], 10.06.2023. URL: <http://www.ginasthma.org/>.
 22. Barnes, P. J., Szeffler, S. J., Reddel, H. K., & Chipps, B. E. (2019). Symptoms and perception of airway obstruction in asthmatic patients: Clinical implications for use of reliever medications. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 144(5), 1180–1186. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2019.06.040>
 23. Killian, K. J., Watson, R., Otis, J., St. Amand, T. A., & O’Byrne, P. M. (2000). Symptom perception during acute bronchoconstriction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(2 Pt 1), 490–496. <https://doi.org/10.1164/AJRCCM.162.2.9905079>
 24. Авдеев С.Н. Дыхательная недостаточность. Практическая пульмонология. 2004., №1, с.21-26.
 25. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Тотикова М.Ч. Шмелева Н.В. Особенности бронхиальной астмы у подростков мужского пола. Пульмонология, 2008, №2, с.15-19. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-2-15-19>
 26. Шальнова О.А., Кириллов М.М., Орлова М.М. Изучение патологии легких у юношей призывного возраста как возможность исследования ранних форм бронхиальной астмы и хронического бронхита. Пульмонология, 2005, №2, с.57-62. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-2-57-62>

27. Жолондзь Н.Н., Воронина Н.В., Мамровская Т.П., Щукина М.П., Долгаева Н.С. Особенности течения бронхиальной астмы у подростков и юношей призывного возраста. Дальневосточный медицинский журнал. 2011, №3. <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-bronhialnoy-astmy-u-podrostkov-i-yunoshey-prizyvno-go-vozrasta>
28. Астафьева Н.Г. (2005). Бронхиальная астма у подростков. Аллергология, №2, с.12–16.
29. Емельянов А.В. Особенности бронхиальной астмы в пожилом и старческом возрасте. РМЖ, 2016, №16, с. 1102-1107. <https://doi.org/10.18565/PHARMATECA.2020.5.85-94>
30. Mellis, C. (2009). Respiratory noises: how useful are they clinically? Pediatric Clinics of North America, 56(1), 1–17. <https://doi.org/10.1016/J.PCL.2008.10.003>
31. Louis, R., Satia, I., Ojanguren, I., Schleich, F., Bonini, M., Tonia, T., Rigau, D., Brinke, A. ten, Buhl, R., Loukides, S., Kocks, J. W. H., Boulet, L. P., Bourdin, A., Coleman, C., Needham, K., Thomas, M., Idzko, M., Papi, A., Porsbjerg, C., ... Usmani, O. S. (2022). European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. The European Respiratory Journal, 60(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.01585-2021>
32. Вишнева Е. А., Намазова-Баранова Л. С., Селимзянова Л. Р., Алексеева А. А., Новик Г. А., Эфендиева К. Е., Левина Ю. Г., Добрынина Е. А. Актуальная тактика ведения детей с бронхиальной астмой // Педиатрическая фармакология. 2017. № 14 (6). С. 443–458. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i6.1828>
33. Reddel, H. K., Taylor, D. R., Bateman, E. D., Boulet, L. P., Boushey, H. A., Busse, W. W., Casale, T. B., Chanez, P., Enright, P. L., Gibson, P. G., De Jongste, J. C., Kerstjens, H. A. M., Lazarus, S. C., Levy, M. L., O'Byrne, P. M., Partridge, M. R., Pavord, I. D., Sears, M. R., Sterk, P. J., ... Wenzel, S. E. (2009). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 180(1), 59–99. <https://doi.org/10.1164/RCCM.200801-060ST>
34. Thomas, M., Kay, S., Pike, J., Williams, A., Carranza Rosenzweig, J. R., Hillyer, E. V., & Price, D. (2009). The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. Primary Care Respiratory Journal: Journal of the General Practice Airways Group, 18(1), 41–49. <https://doi.org/10.4104/PCRJ.2009.00010>
35. Liu, A. H., Zeiger, R., Sorkness, C., Mahr, T., Ostrom, N., Burgess, S., Rosenzweig, J. C., & Manjunath, R. (2007). Development and cross-sectional validation of the Childhood

- Asthma Control Test. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(4), 817–825.
<https://doi.org/10.1016/J.JACI.2006.12.662>
36. Juniper, E. F., Gruffydd-Jones, K., Ward, S., & Svensson, K. (2010). Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *The European Respiratory Journal*, 36(6), 1410–1416.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00117509>
 37. Nguyen, J. M., Holbrook, J. T., Wei, C. Y., Gerald, L. B., Teague, W. G., & Wise, R. A. (2014). Validation and psychometric properties of the Asthma Control Questionnaire among children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(1).
<https://doi.org/10.1016/J.JACI.2013.06.029>
 38. Авдеев С. Н. Опросник ACQ – новый инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2011. № 2. с.93–99. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-2-276-287>
 39. Murphy, K. R., Zeiger, R. S., Kosinski, M., Chipps, B., Mellon, M., Schatz, M., Lampl, K., Hanlon, J. T., & Ramachandran, S. (2009). Test for respiratory and asthma control in kids (TRACK): a caregiver-completed questionnaire for preschool-aged children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(4). <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2009.01.058>
 40. Papadopoulos, N. G., Arakawa, H., Carlsen, K. H., Custovic, A., Gern, J., Lemanske, R., Le Souef, P., Mäkelä, M., Roberts, G., Wong, G., Zar, H., Akdis, C. A., Bacharier, L. B., Baraldi, E., Van Bever, H. P., De Blic, J., Boner, A., Burks, W., Casale, T. B., ... Zeiger, R. S. (2012). International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*, 67(8), 976–997. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2012.02865.X>
 41. Bousquet, J., Boulet, L. P., Peters, M. J., Magnussen, H., Quiralte, J., Martinez-Aguilar, N. E., & Carlsheimer, Å. (2007). Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respiratory Medicine*, 101(12), 2437–2446. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2007.07.014>
 42. Buhl, R., Kuna, P., Peters, M. J., Andersson, T. L. G., Naya, I. P., Peterson, S., & Rabe, K. F. (2012). The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respiratory Research*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-59>
 43. Albers, F. C., Licskai, C., Chanez, P., Bratton, D. J., Bradford, E. S., Yancey, S. W., Kwon, N., & Quirce, S. (2019). Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment

- response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Respiratory Medicine*, 159. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2019.105806>
44. Bush, A. (2018). Management of asthma in children. *Minerva Pediatrica*, 70(5), 444–457. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.05351-3>
 45. Price, D. B., Rigazio, A., Campbell, J. D., Bleecker, E. R., Corrigan, C. J., Thomas, M., Wenzel, S. E., Wilson, A. M., Small, M. B., Gopalan, G., Ashton, V. L., Burden, A., Hillyer, E. V., Kerkhof, M., & Pavord, I. D. (2015). Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 3(11), 849–858. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00367-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00367-7)
 46. Kerkhof, M., Tran, T. N., Berge, M. van den, Brusselle, G. G., Gopalan, G., Jones, R. C. M., Kocks, J. W. H., Menzies-Gow, A., Nuevo, J., Pavord, I. D., Rastogi, S., & Price, D. B. (2018). Association between blood eosinophil count and risk of readmission for patients with asthma: Historical cohort study. *PloS One*, 13(7). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0201143>
 47. Xepapadaki, P., Adachi, Y., Pozo Beltrán, C. F., El-Sayed, Z. A., Gómez, R. M., Hossny, E., Filipovic, I., Le Souef, P., Morais-Almeida, M., Miligkos, M., Nieto, A., Phipatanakul, W., Pitrez, P. M., Wang, J. Y., Wong, G. W. K., & Papadopoulos, N. G. (2022). Utility of biomarkers in the diagnosis and monitoring of asthmatic children. *The World Allergy Organization Journal*, 16(1). <https://doi.org/10.1016/J.WAOJOU.2022.100727>
 48. Bonato, M., Bazzan, E., Snijders, D., Turato, G., Biondini, D., Tinè, M., Cosio, M. G., Barbato, A., Saetta, M., & Baraldo, S. (2020). Blood eosinophils relate to atopy and not to tissue eosinophils in wheezing children. *Allergy*, 75(6), 1497–1501. <https://doi.org/10.1111/ALL.14170>
 49. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat & Severe Asthma - Global Initiative for Asthma - GINA. (n.d.). Retrieved February 9, 2024, from <https://ginasthma.org/severeasthma/>
 50. Smith, A. D., Cowan, J. O., Filsell, S., McLachlan, C., Monti-Sheehan, G., Jackson, P., & Taylor, D. R. (2004). Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169(4), 473–478. <https://doi.org/10.1164/RCCM.200310-1376OC>
 51. Fabbri, L. M., Romagnoli, M., Corbetta, L., Casoni, G., Busljetic, K., Turato, G., Ligabue, G., Ciaccia, A., Saetta, M., & Papi, A. (2003). Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary

- disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(3), 418–424.
<https://doi.org/10.1164/RCCM.200203-183OC>
52. Korevaar, D. A., Westerhof, G. A., Wang, J., Cohen, J. F., Spijker, R., Sterk, P. J., Bel, E. H., & Bossuyt, P. M. M. (2015). Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 3(4), 290–300. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00050-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00050-8)
 53. Barcellos, V. A., dos Santos, V. C. H., Moreira, M. Â. F., & Dalcin, P. de T. R. (2023). Asthma control and sputum eosinophils in adult patients: a cross-sectional study in southern Brazil. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-023-48381-1>
 54. Talini, D., Novelli, F., Bacci, E., Bartoli, M., Cianchetti, S., Costa, F., Dente, F. L., Franco, A. Di, Latorre, M., Malagrino, L., Vagaggini, B., Celi, A., & Paggiaro, P. (2015). Sputum eosinophilia is a determinant of FEV1 decline in occupational asthma: results of an observational study. *BMJ Open*, 5(1). <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2014-005748>
 55. Parameswaran, K., Leigh, R., & Hargreave, F. E. (1999). Sputum eosinophil count to assess compliance with corticosteroid therapy in asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 104(2 Pt 1), 502–503. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70402-1](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70402-1)
 56. Atkinson, C. E., Schworer, S. A., Matthews, K., Mills, K., Neighbors, K., Burbank, A. J., & Hernandez, M. L. (2022). Omalizumab is associated with improved asthma outcomes in children and adolescents with serum immunoglobulin E above dosing guidelines. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 10(10), 2756-2757.e1. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2022.06.041>
 57. Hew, M., Gillman, A., Sutherland, M., Wark, P., Bowden, J., Guo, M., Reddel, H. K., Jenkins, C., Marks, G. B., Thien, F., Rimmer, J., Katsoulotos, G. P., Cook, M., Yang, I., Katelaris, C., Bowler, S., Langton, D., Wright, C., Bint, M., ... Gibson, P. G. (2016). Real-life effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma above the recommended dosing range criteria. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 46(11), 1407–1415. <https://doi.org/10.1111/CEA.12774>
 58. Хаитов Р.М. (2009). Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 656 с.
 59. Cox L. (2011). Overview of serological-specific IgE antibody testing in children. *Current Allergy and Asthma Reports*, 11(6), 447–453. <https://doi.org/10.1007/S11882-011-0226-3>

60. Ansotegui, I. J., Melioli, G., Canonica, G. W., Gómez, R. M., Jensen-Jarolim, E., Ebisawa, M., Luengo, O., Caraballo, L., Passalacqua, G., Poulsen, L. K., Savi, E., Zuberbier, T., Villa, E., Oppenheimer, J., Asero, R., Bernstein, J., Bousquet, J., Cardona, V., Cox, L., ... Yáñez, A. (2020). A WAO - ARIA - GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *The World Allergy Organization Journal*, 13(2). <https://doi.org/10.1016/J.WAOJOU.2019.100091>
61. Louis, R., Satia, I., Ojanguren, I., Schleich, F., Bonini, M., Tonia, T., Rigau, D., Brinke, A., ten, Buhl, R., Loukides, S., Kocks, J. W. H., Boulet, L. P., Bourdin, A., Coleman, C., Needham, K., Thomas, M., Idzko, M., Papi, A., Porsbjerg, C., ... Usmani, O. S. (2022). European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *The European Respiratory Journal*, 60(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.01585-2021>
62. Azad, M. B., Chan-Yeung, M., Chan, E. S., Dytneriski, A. M., Kozyrskyj, A. L., Ramsey, C., & Becker, A. B. (2016). Wheezing Patterns in Early Childhood and the Risk of Respiratory and Allergic Disease in Adolescence. *JAMA Pediatrics*, 170(4), 393–395. <https://doi.org/10.1001/JAMAPEDIATRICS.2015.4127>
63. Nowak R.M., Tomlanovich M.C., Sarkar D.D., Kvale P.A., Anderson J.A. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. *JAMA* 1983; 249: 2043–2046.
64. Федеральные клинические рекомендации. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител. РААКИ. Национальная Ассоциация Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов. 2024г. Retrieved February 9, 2024, https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/735_1
65. Чучалин А.Г. Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G. Терапевтический архив. 2018. Т. 90. №3. с.4-9. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-3-311-319>
66. Латышева Т.В., Медуницына Е.Н. Инфекционные заболевания дыхательного тракта у больных с бронхиальной астмой. ПМЖ. 2007. № 7 с.60. https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Infekcionnye_zabolevaniya_dyhatelnogo_trakta_u_bolynyh_s_bronhialynoy_astmoy/
67. Liu, X. X., Zhu, X. M., Miao, Q., Ye, H. Y., Zhang, Z. Y., & Li, Y. M. (2014). Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 65(4), 324–332. <https://doi.org/10.1159/000365892>
68. Seelig, E., Meyer, S., Timper, K., Nigro, N., Bally, M., Pernicova, I., Schuetz, P., Müller, B., Korbonits, M., & Christ-Crain, M. (2017). Metformin prevents metabolic side effects

- during systemic glucocorticoid treatment. *European Journal of Endocrinology*, 176(3), 349–358. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0653>
69. Ayuk, A. C., Uwaezuoke, S. N., Ndukwu, C. I., Ndu, I. K., Iloh, K. K., & Okoli, C. V. (2017). Spirometry in Asthma Care: A Review of the Trends and Challenges in Pediatric Practice. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*, 11, 117955651772067. <https://doi.org/10.1177/1179556517720675>
 70. Chhabra, S. K. (2015). Clinical application of spirometry in asthma: Why, when and how often? *Lung India*, 32(6), 635–637. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.168139>
 71. Gallucci, M., Carbonara, P., Pacilli, A. M. G., di Palmo, E., Ricci, G., & Nava, S. (2019). Use of Symptoms Scores, Spirometry, and Other Pulmonary Function Testing for Asthma Monitoring. *Frontiers in Pediatrics*, 7(MAR). <https://doi.org/10.3389/FPED.2019.00054>
 72. Спирометрия. Федеральные методические рекомендации. Российское респираторное общество. Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики. Российское научное медицинское общество терапевтов. 2023 г. 64с. https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1
 73. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С., Берестень Н.Ф., Калманова Е.Н., Малявин А.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Стручков П.В., Чикина С.Ю., Чушкин М.И. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 307–340. <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>
 74. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014/ №6, с.11–24. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>
 75. Graham, B. L., Steenbruggen, I., Barjaktarevic, I. Z., Cooper, B. G., Hall, G. L., Hallstrand, T. S., Kaminsky, D. A., McCarthy, K., McCormack, M. C., Miller, M. R., Oropez, C. E., Rosenfeld, M., Stanojevic, S., Swanney, M. P., & Thompson, B. R. (2019). Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(8), E70–E88. <https://doi.org/10.1164/RCCM.201908-1590ST>
 76. Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R. O., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., van der Grinten, C. P. M., Gustafsson, P., Hankinson, J., Jensen, R., Johnson, D. C., MacIntyre, N., McKay, R., Miller, M. R., Navajas, D., Pedersen, O. F., & Wanger, J.

- (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *The European Respiratory Journal*, 26(5), 948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
77. Shipp, C. L., Gergen, P. J., Gern, J. E., Matsui, E. C., & Guilbert, T. W. (2023). Asthma Management in Children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 11(1), 9–18. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2022.10.031>
 78. Martin, J., Townshend, J., & Brodlie, M. (2022). Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatrics Open*, 6(1). <https://doi.org/10.1136/BMJPO-2021-001277>
 79. Gaillard, E. A., Kuehni, C. E., Turner, S., Goutaki, M., Holden, K. A., de Jong, C. C. M., Lex, C., Lo, D. K. H., Lucas, J. S., Midulla, F., Mozun, R., Piacentini, G., Rigau, D., Rottier, B., Thomas, M., Tonia, T., Usemann, J., Yilmaz, O., Zacharasiewicz, A., & Moeller, A. (2021). European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. *The European Respiratory Journal*, 58(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.04173-2020>
 80. Mishra, A., Ugra, D., & Kumar, U. (2020). Study of spirometry parameters in suspected asthmatic children in a tertiary care hospital. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 7(5), 1023. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.IJCP20201631>
 81. Reddel, H., Ware, S., Marks, G., Salome, C., Jenkins, C., & Woolcock, A. (1999). Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet (London, England)*, 353(9150), 364–369. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)06128-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06128-5)
 82. Курбачева О.М., Павлова К. С. (2016). Федеральные клинические рекомендации. Аллерген-специфическая иммунотерапия. *Российский Аллергологический Журнал*, №4–5, с.55–61.
 83. Чучалин, А., Черняк, А., Чикина, С., Авдеев, С., Науменко, Ж., Неклюдова, Г., Айсанов, З., & Калманова, Е. (2009). Функциональная диагностика в пульмонологии: Практическое руководство. 192с.
 84. Tan, W. C., Vollmer, W. M., Lamprecht, B., Mannino, D. M., Jithoo, A., Nizankowska-Mogilnicka, E., Mejza, F., Gislason, T., Burney, P. G. J., & Buist, A. S. (2012). Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax*, 67(8), 718–726. <https://doi.org/10.1136/THORAXJNL-2011-201445>
 85. Hallstrand, T. S., Leuppi, J. D., Joos, G., Hall, G. L., Carlsen, K. H., Kaminsky, D. A., Coates, A. L., Cockcroft, D. W., Culver, B. H., Diamant, Z., Gauvreau, G. M., Horvath, I., De Jongh, F. H. C., Laube, B. L., Sterk, P. J., & Wanger, J. (2018). ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect

- airway challenge testing. *The European Respiratory Journal*, 52(5).
<https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2018>
86. Красновский А.Л., Григорьев С.П., Александров О.В., Лошкарева Е.О., Корвяков С.А., Короткова Е.С. Провокационные бронхоконстрикторные тесты в современной пульмонологической практике. *РМЖ*, 2014, №4, с.41-46.
<https://doi.org/10.17816/rmj38189>
 87. Ora, J., De Marco, P., Gabriele, M., Cazzola, M., & Rogliani, P. (2024). Exercise-Induced Asthma: Managing Respiratory Issues in Athletes. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 9(1), 15. <https://doi.org/10.3390/jfmk9010015>
 88. Crapo, R. O., Casaburi, R., Coates, A. L., Enright, P. L., Hankinson, J. L., Irvin, C. G., MacIntyre, N. R., McKay, R. T., Wanger, J. S., Anderson, S. D., Cockcroft, D. W., Fish, J. E., & Sterk, P. J. (2000). Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(1), 309–329. <https://doi.org/10.1164/AJRCCM.161.1.ATS11-99>
 89. Swartz, E., & Lang, D. (2008). When should a methacholine challenge be ordered for a patient with suspected asthma? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 75(1), 37–40.
<https://doi.org/10.3949/CCJM.75.1.37>
 90. Dell, S. D., Bola, S. S., Foty, R. G., Marshall, L. C., Nelligan, K. A., & Coates, A. L. (2015). Provocative dose of methacholine causing a 20% drop in FEV1 should be used to interpret methacholine challenge tests with modern nebulizers. *Annals of the American Thoracic Society*, 12(3), 357–363. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201409-433OC>
 91. Скороходкина О.В., Лунцов А.В. Бронхомоторные тесты в клинической диагностике бронхиальной астмы. *Вестник современной клинической медицины*. 2012. Т.5, №2, с.24-29.
<https://cyberleninka.ru/article/n/bronhomotornye-testy-v-klinicheskoy-diagnostike-bronhialnoy-astmy>
 92. Coates, A. L., Wanger, J., Cockcroft, D. W., Culver, B. H., Carlsen, K. H., Diamant, Z., Gauvreau, G., Hall, G. L., Hallstrand, T. S., Horvath, I., De Jongh, F. H. C., Joos, G., Kaminsky, D. A., Laube, B. L., Leuppi, J. D., & Sterk, P. J. (2017). ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *The European Respiratory Journal*, 49(5).
<https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2016>

93. Helen Ramsdale, E., Morris, M. M., Roberts, R. S., & Hargreave, F. E. (1985). Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 75(5), 573–577. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(85\)90032-6](https://doi.org/10.1016/0091-6749(85)90032-6)
94. Ramsdale, E. H., Morris, M. M., Roberts, R. S., & Hargreave, F. E. (1984). Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: Relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax*, 39(12), 912–918. <https://doi.org/10.1136/thx.39.12.912>
95. van Haren, E. H. J., Lammers, J. W. J., Festen, J., Heijerman, H. G. M., Groot, C. A. R., & van Herwaarden, C. L. A. (1995). The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respiratory Medicine*, 89(3), 209–214. [https://doi.org/10.1016/0954-6111\(95\)90249-X](https://doi.org/10.1016/0954-6111(95)90249-X)
96. Joshi, S., Powell, T., Watkins, W. J., Drayton, M., Williams, E. M., & Kotecha, S. (2013). Exercise-induced bronchoconstriction in school-aged children who had chronic lung disease in infancy. *The Journal of Pediatrics*, 162(4). <https://doi.org/10.1016/J.JPEDI.2012.09.040>
97. Nowak, R. M., Pensler, M. I., Sarkar, D. D., Anderson, J. A., Kvale, P. A., Ortiz, A. E., & Tomlanovich, M. C. (1982). Comparison of peak expiratory flow and FEV1 admission criteria for acute bronchial asthma. *Annals of Emergency Medicine*, 11(2), 64–69. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(82\)80298-9](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(82)80298-9)
98. Reddel, H. K., Marks, G. B., & Jenkins, C. R. (2004). When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax*, 59(11), 922–924. <https://doi.org/10.1136/THX.2004.023077>
99. Лукина О.Ф., Фастовская А.М., Хан М.А., Серeda Е.В., Симонова О.И., Тарасова О.В. Импульсная осциллометрия в оценке нарушений дыхания у детей с хроническими заболеваниями легких. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2010. №3, с.24-28.
100. Лукина О.Ф. Особенности исследования функции внешнего дыхания у детей и подростков. *Практическая пульмонология*. 2017, №4, с.39-43. <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-issledovaniya-funktsii-vneshnego-dyhaniya-u-detey-i-podrostkov>
101. Kim, H. Y., Shin, Y. H., Jung, D. W., Jee, H. M., Park, H. W., & Han, M. Y. (2009). Resistance and reactance in oscillation lung function reflect basal lung function and bronchial hyperresponsiveness respectively. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 14(7), 1035–1041. <https://doi.org/10.1111/J.1440-1843.2009.01605.X>

102. Konstantinou, G. N., Xepapadaki, P., Papadopoulos, N. G., & Manousakis, E. (2019). Virus-Induced Asthma/Wheeze in Preschool Children: Longitudinal Assessment of Airflow Limitation Using Impulse Oscillometry. *Journal of Clinical Medicine*, 8(9). <https://doi.org/10.3390/JCM8091475>
103. Rupani, H., & Kent, B. D. (2022). Using Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurement in Clinical Asthma Management. *Chest*, 161(4), 906–917. <https://doi.org/10.1016/J.CHEST.2021.10.015>
104. Di Cicco, M., Peroni, D. G., Ragazzo, V., & Comberiati, P. (2021). Application of exhaled nitric oxide (FeNO) in pediatric asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 21(2), 151–158. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000726>
105. Ferraro, V., Carraro, S., Bozzetto, S., Zanconato, S., & Baraldi, E. (2018). Exhaled biomarkers in childhood asthma: old and new approaches. *Asthma Research and Practice*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/S40733-018-0045-6>
106. Singer, F., Luchsinger, I., Inci, D., Knauer, N., Latzin, P., Wildhaber, J. H., & Moeller, A. (2013). Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy*, 68(4), 531–538. <https://doi.org/10.1111/ALL.12127>
107. Chien, J. W., Ciufo, R., Novak, R., Skowronski, M., Nelson, J. A., Coreno, A., & McFadden, E. R. (2000). Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest*, 117(3), 728–733. <https://doi.org/10.1378/CHEST.117.3.728>
108. White, C. S., Cole, R. P., Lubetsky, H. W., & Austin, J. H. M. (1991). Acute asthma. Admission chest radiography in hospitalized adult patients. *Chest*, 100(1), 14–16. <https://doi.org/10.1378/CHEST.100.1.14>
109. Trottier, E. D., Chan, K., Allain, D., & Chauvin-Kimoff, L. (2021). Managing an acute asthma exacerbation in children. *Paediatrics & Child Health*, 26(7), 438–438. <https://doi.org/10.1093/PCH/PXAB058>
110. Akar-Ghibril, N., Casale, T., Custovic, A., & Phipatanakul, W. (2020). Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 8(2), 429–440. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2019.11.008>
111. Dibek Misirlioğlu, E., & Reha Cengizlier, M. (2007). Skin prick test results of child patients diagnosed with bronchial asthma. *Allergologia et Immunopathologia*, 35(1), 21–24. <https://doi.org/10.1157/13099091>
112. Bousquet, J., Heinzerling, L., Bachert, C., Papadopoulos, N. G., Bousquet, P. J., Burney, P. G., Canonica, G. W., Carlsen, K. H., Cox, L., Haahtela, T., Lodrup Carlsen, K. C., Price, D., Samolinski, B., Simons, F. E. R., Wickman, M., Annesi-Maesano, I., Baena-

- Cagnani, C. E., Bergmann, K. C., Bindslev-Jensen, C., ... Demoly, P. (2012). Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*, 67(1), 18–24. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2011.02728.X>
113. Mapp, C. E., Boschetto, P., Maestrelli, P., & Fabbri, L. M. (2005). Occupational asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 172(3), 280–305. <https://doi.org/10.1164/RCCM.200311-1575SO>
114. Baur, X., Sigsgaard, T., Aasen, T. B., Burge, P. S., Heederik, D., Henneberger, P., Maestrelli, P., Rooyackers, J., Schlünssen, V., Vandenplas, O., & Wilken, D. (2012). Guidelines for the management of work-related asthma. *The European Respiratory Journal*, 39(3), 529–545. <https://doi.org/10.1183/09031936.00096111>
115. Perrin, B., Lagier, F., L'Archeveque, J., Cariter, A., Boulet, L. P., Cote, J., & Malo, J. L. (1992). Occupational asthma: Validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. *European Respiratory Journal*, 5(1), 40–48. <https://doi.org/10.1183/09031936.93.05010040>
116. Malo, J. L., Cartier, A., L'Archeveque, J., Côté, J., Boulet, L. P., & Chan-Yeung, M. (1993). How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma? *Thorax*, 48(12), 1211–1217. <https://doi.org/10.1136/THX.48.12.1211>
117. Leroyer, C., Perfetti, L., Trudeau, C., L'Archevêque, J., Chan-Yeung, M., & Malo, J. L. (1998). Comparison of serial monitoring of peak expiratory flow and FEV1 in the diagnosis of occupational asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158(3), 827–832. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.3.9707093>
118. DiMango, E., Rogers, L., Reibman, J., Gerald, L. B., Brown, M., Sugar, E. A., Henderson, R., & Holbrook, J. T. (2018). Risk Factors for Asthma Exacerbation and Treatment Failure in Adults and Adolescents with Well-controlled Asthma during Continuation and Step-Down Therapy. *Annals of the American Thoracic Society*, 15(8), 955–961. <https://doi.org/10.1513/ANNALSATS.201711-886OC>
119. Usmani, O. S., Kempainen, A., Gardener, E., Thomas, V., Konduru, P. R., Callan, C., McLoughlin, A., Woodhead, V., Brady, A., Juniper, E. F., Barnes, P. J., & Price, D. (2017). A Randomized Pragmatic Trial of Changing to and Stepping Down Fluticasone/Formoterol in Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 5(5), 1378–1387.e5. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2017.02.006>

120. Ducharme, F. M., Zemek, R., Chauhan, B. F., Gravel, J., Chalut, D., Poonai, N., Guertin, M. C., Quach, C., Blondeau, L., & Laberge, S. (2016). Factors associated with failure of emergency department management in children with acute moderate or severe asthma: a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(12), 990–998. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30160-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30160-6)
121. Alimani, G. S., Ananth, S., Boccabella, C., Khaleva, E., Roberts, G., Papadopoulos, N. G., Kosmidis, C., Vestbo, J., Papageorgiou, E., Beloukas, A., & Mathioudakis, A. G. (2023). Prevalence and clinical implications of respiratory viruses in asthma during stable disease state and acute attacks: Protocol for a meta-analysis. *PLoS ONE*, 18(11 November). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294416>
122. Xiong, S., Chen, W., Jia, X., Jia, Y., & Liu, C. (2023). Machine learning for prediction of asthma exacerbations among asthmatic patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02570-w>
123. Castillo, J. R., Peters, S. P., & Busse, W. W. (2017). Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 5(4), 918–927. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2017.05.001>
124. Robijn, A. L., Bokern, M. P., Jensen, M. E., Barker, D., Baines, K. J., & Murphy, V. E. (2022). Risk factors for asthma exacerbations during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, 31(164). <https://doi.org/10.1183/16000617.0039-2022>
125. Leuppi, J. D., Salome, C. M., Jenkins, C. R., Anderson, S. D., Xuan, W., Marks, G. B., Koskela, H., Brannan, J. D., Freed, R., Andersson, M., Chan, H. K., & Woolcock, A. J. (2001). Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(2), 406–412. <https://doi.org/10.1164/AJRCCM.163.2.9912091>
126. Crossingham, I., Turner, S., Ramakrishnan, S., Fries, A., Gowell, M., Yasmin, F., Richardson, R., Webb, P., O’Boyle, E., & Hinks, T. S. C. (2021). Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013518.pub2>
127. Krings, J. G., & Beasley, R. (2024). The Role of ICS-Containing Rescue Therapy Versus SABA Alone in Asthma Management Today. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2024.01.011>

128. Domingo, C., & Singh, D. (2023). The Changing Asthma Management Landscape and Need for Appropriate SABA Prescription. *Advances in Therapy*, 40(4), 1301–1316. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02410-z>
129. Beasley, R., Holliday, M., Reddel, H. K., Braithwaite, I., Ebmeier, S., Hancox, R. J., Harrison, T., Houghton, C., Oldfield, K., Papi, A., Pavord, I. D., Williams, M., & Weatherall, M. (2019). Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *The New England Journal of Medicine*, 380(21), 2020–2030. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1901963>
130. O’Byrne, P. M., FitzGerald, J. M., Bateman, E. D., Barnes, P. J., Zhong, N., Keen, C., Jorup, C., Lamarca, R., Ivanov, S., & Reddel, H. K. (2018). Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *The New England Journal of Medicine*, 378(20), 1865–1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1715274>
131. Hatter, L., Bruce, P., Braithwaite, I., Holliday, M., Fingleton, J., Weatherall, M., & Beasley, R. (2021). ICS-formoterol reliever versus ICS and short-acting β 2-agonist reliever in asthma: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Research*, 7(1), 00701–02020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00701-2020>
132. Stanford, R. H., Shah, M. B., D’Souza, A. O., Dhamane, A. D., & Schatz, M. (2012). Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 109(6), 403–407. <https://doi.org/10.1016/J.ANAI.2012.08.014>
133. Bhagat, R., Swystun, V. A., & Cockcroft, D. W. (1996). Salbutamol-induced increased airway responsiveness to allergen and reduced protection versus methacholine: dose response. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 97(1 Pt 1), 47–52. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(96\)70282-8](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(96)70282-8)
134. Hancox, R. J., Cowan, J. O., Flannery, E. M., Herbison, G. P., Mclachlan, C. R., & Taylor, D. R. (2000). Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respiratory Medicine*, 94(8), 767–771. <https://doi.org/10.1053/RMED.2000.0820>
135. Kraft, M., Richardson, M., Hallmark, B., Billheimer, D., Van den Berge, M., Fabbri, L. M., Van der Molen, T., Nicolini, G., Papi, A., Rabe, K. F., Singh, D., Brightling, C., Siddiqui, S., Pizzichini, E., Cukier, A., Stelmach, R., Olivenstein, R., Zhang, Q., Badorrek, P., ... Hanania, N. (2022). The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the

- ATLANTIS study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(7), 661–668. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00536-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00536-1)
136. Amin, S., Soliman, M., McIvor, A., Cave, A., & Cabrera, C. (2020). Usage Patterns of Short-Acting β 2-Agonists and Inhaled Corticosteroids in Asthma: A Targeted Literature Review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(8), 2556-2564.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.013>
 137. Cho, Y. S., & Oh, Y. M. (2019). Dilemma of Asthma Treatment in Mild Patients. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 82(3), 190–193. <https://doi.org/10.4046/TRD.2018.0013>
 138. Bateman, E. D., Reddel, H. K., O’Byrne, P. M., Barnes, P. J., Zhong, N., Keen, C., Jorup, C., Lamarca, R., Siwek-Posluszna, A., & FitzGerald, J. M. (2018). As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *New England Journal of Medicine*, 378(20), 1877–1887. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1715275>
 139. Singh, D., Garcia, G., Maneechotesuwan, K., Daley-Yates, P., Irusen, E., Aggarwal, B., Boucot, I., & Berend, N. (2022). New Versus Old: The Impact of Changing Patterns of Inhaled Corticosteroid Prescribing and Dosing Regimens in Asthma Management. *Advances in Therapy*, 39(5), 1895–1914. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02092-7>
 140. O’Byrne, P. M., & Mejza, F. (2018). Advances in the treatment of mild asthma: recent evidence. *Polish Archives of Internal Medicine*, 128(9), 545–549. <https://doi.org/10.20452/PAMW.4341>
 141. Papi, A., Canonica, G. W., Maestrelli, P., Paggiaro, P., Olivieri, D., Pozzi, E., Crimi, N., Vignola, A. M., Morelli, P., Nicolini, G., & Fabbri, L. M. (2007). Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. *New England Journal of Medicine*, 356(20), 2040–2052. <https://doi.org/10.1056/nejmoa063861>
 142. Martinez, F. D., Chinchilli, V. M., Morgan, W. J., Boehmer, S. J., Lemanske, R. F., Mauger, D. T., Strunk, R. C., Szeffler, S. J., Zeiger, R. S., Bacharier, L. B., Bade, E., Covar, R. A., Friedman, N. J., Guilbert, T. W., Heidarian-Raissy, H., Kelly, H. W., Malka-Rais, J., Mellon, M. H., Sorkness, C. A., & Taussig, L. (2011). Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 377(9766), 650–657. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62145-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62145-9)
 143. Cates, C. J., & Karner, C. (2013). Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance),

- for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007313.pub3>
144. Reddel, H. K., Bateman, E. D., Schatz, M., Krishnan, J. A., & Cloutier, M. M. (2022). A Practical Guide to Implementing SMART in Asthma Management. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 10(1S), S31–S38. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2021.10.011>
 145. Ulmeanu, R., Bloju, S., & Vittos, O. (2022). Assessment of Symptoms Control, Pulmonary Function and Related Quality of Life in Asthmatic Patients Treated with Extrafine Beclomethasone Dipropionate/Formoterol Fumarate 100/6 µg pMDI: Results of a Multicenter Observational Study in Romania (ALFRESCO Study). *Journal of Asthma and Allergy*, 15, 919–933. <https://doi.org/10.2147/JAA.S358798>
 146. Singh, D., Garcia, G., Maneechotesuwan, K., Daley-Yates, P., Irusen, E., Aggarwal, B., Boucot, I., & Berend, N. (2022). New Versus Old: The Impact of Changing Patterns of Inhaled Corticosteroid Prescribing and Dosing Regimens in Asthma Management. *Advances in Therapy*, 39(5), 1895–1914. <https://doi.org/10.1007/S12325-022-02092-7>
 147. Sobieraj, D. M., Weeda, E. R., Nguyen, E., Coleman, C. I., Michael White, C., Lazarus, S. C., Blake, K. V., Lang, J. E., & Baker, W. L. (2018). Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 319(14), 1485–1496. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.2769>
 148. Singh, D., Garcia, G., Maneechotesuwan, K., Daley-Yates, P., Irusen, E., Aggarwal, B., Boucot, I., & Berend, N. (2022). New Versus Old: The Impact of Changing Patterns of Inhaled Corticosteroid Prescribing and Dosing Regimens in Asthma Management. *Advances in Therapy*, 39(5), 1895–1914. <https://doi.org/10.1007/S12325-022-02092-7>
 149. Vogelmeier, C., Naya, I., & Ekelund, J. (2012). Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in Asian patients (aged ≥ 16 years) with asthma: a sub-analysis of the COSMOS study. *Clinical Drug Investigation*, 32(7), 439–449. <https://doi.org/10.2165/11598840-000000000-00000>
 150. Bateman, E. D., Harrison, T. W., Quirce, S., Reddel, H. K., Buhl, R., Humbert, M., Jenkins, C. R., Peterson, S., Östlund, O., O’Byrne, P. M., Sears, M. R., & Eriksson, G. S. (2011). Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respiratory Research*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-38>

151. Chong, J., Haran, C., & Asher, I. (2014). Intermittent inhaled corticosteroid therapy versus placebo for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011032>
152. Sumino, K., Bacharier, L. B., Taylor, J., Chadwick-Mansker, K., Curtis, V., Nash, A., Jackson-Triggs, S., Moen, J., Schechtman, K. B., Garbutt, J., & Castro, M. (2020). A Pragmatic Trial of Symptom-Based Inhaled Corticosteroid Use in African-American Children with Mild Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 8(1), 176-185.e2. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2019.06.030>
153. Nielsen, K. G., & Bisgaard, H. (2000). The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(4 Pt 1), 1500–1506. <https://doi.org/10.1164/AJRCCM.162.4.2002019>
154. Pao, C. S., McKenzie, S. A., Bisgaard, H., & Nielsen, K. G. (2001). Inhaled corticosteroids for persistent wheeze in preschool children [3] (multiple letters). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(5), 1278. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.5.1635c>
155. Castro-Rodriguez, J. A., Rodriguez-Martinez, C. E., & Ducharme, F. M. (2018). Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. *Pediatric Pulmonology*, 53(12), 1670–1677. <https://doi.org/10.1002/ppul.24176>
156. Zhang, H. P., Jia, C. E., Lv, Y., Gibson, P. G., & Wang, G. (2014). Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: Systematic review and meta-analysis. *Allergy and Asthma Proceedings*, 35(4), 278–287. <https://doi.org/10.2500/AAP.2014.35.3745>
157. Mayoral, K., Lizano-Barrantes, C., Zamora, V., Pont, A., Miret, C., Barrufet, C., Caballero-Rabasco, M. A., Praena-Crespo, M., Bercedo, A., Valdesoiro-Navarrete, L., Guerra, M. T., Pardo, Y., Zapata, M. J. M., Garin, O., & Ferrer, M. (2023). Montelukast in paediatric asthma and allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review : An Official Journal of the European Respiratory Society*, 32(170). <https://doi.org/10.1183/16000617.0124-2023>
158. Kaiser, S. V., Huynh, T., Bacharier, L. B., Rosenthal, J. L., Bakel, L. A., Parkin, P. C., & Cabana, M. D. (2016). Preventing Exacerbations in Preschoolers With Recurrent Wheeze: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 137(6). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2015-4496>

159. Szeffler, S. J., Baker, J. W., Uryniak, T., Goldman, M., & Silkoff, P. E. (2007). Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(5), 1043–1050. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2007.08.063>
160. Fitzpatrick, A. M., Jackson, D. J., Mauger, D. T., Boehmer, S. J., Phipatanakul, W., Sheehan, W. J., Moy, J. N., Paul, I. M., Bacharier, L. B., Cabana, M. D., Covar, R., Holguin, F., Lemanske, R. F., Martinez, F. D., Pongracic, J. A., Beigelman, A., Baxi, S. N., Benson, M., Blake, K., ... Szeffler, S. J. (2016). Individualized therapy for persistent asthma in young children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(6), 1608-1618.e12. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2016.09.028>
161. Chauhan, B. F., Chartrand, C., Ni Chroinin, M., Milan, S. J., & Ducharme, F. M. (2015). Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007949.pub2>
162. Ducharme, F. M., Ni Chroinin, M., Greenstone, I., & Lasserson, T. J. (2010). Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005533.PUB2>
163. Ni Chroinin, M., Greenstone, I., Lasserson, T. J., & Ducharme, F. M. (2009). Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005307.pub2>
164. Ducharme, F. M., Ni Chroinin, M., Greenstone, I., & Lasserson, T. J. (2010). Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005535.pub2>
165. Greenstone, I. I., Ni Chroinin, M., Lasserson, T. J., & Ducharme, F. (2005). Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005533>
166. Powell, H., & Gibson, P. G. (2003). Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *The Medical Journal of Australia*, 178(5), 223–225. <https://doi.org/10.5694/J.1326-5377.2003.TB05167.X>

167. Szeftler, S. J., Martin, R. J., King, T. S., Boushey, H. A., Cherniack, R. M., Chinchilli, V. M., Craig, T. J., Dolovich, M., Drazen, J. M., Fagan, J. K., Fahy, J. V., Fish, J. E., Ford, J. G., Israel, E., Kiley, J., Kraft, M., Lazarus, S. C., Lemanske, R. F., Mauger, E., ... Sorkness, C. A. (2002). Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109(3), 410–418. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.122635>
168. Evans, D. J., Taylor, D. A., Zetterstrom, O., Chung, K. F., O'Connor, B. J., & Barnes, P. J. (1997). A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *The New England Journal of Medicine*, 337(20), 1412–1419. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711133372002>
169. Castro-Rodriguez, J. A., Custovic, A., & Ducharme, F. M. (2016). Treatment of asthma in young children: evidence-based recommendations. *Asthma Research and Practice* 2016 2:1, 2(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S40733-016-0020-Z>
170. Castro-Rodriguez, J. A., & Rodrigo, G. J. (2009). Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*, 123(3). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2008-2867>
171. Yoshihara, S., Tsubaki, T., Ikeda, M., Lenney, W., Tomiak, R., Hattori, T., Hashimoto, K., Soutome, T., & Kato, S. (2019). The efficacy and safety of fluticasone/salmeterol compared to fluticasone in children younger than four years of age. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 30(2), 195–203. <https://doi.org/10.1111/PAI.13010>
172. Kew, K. M., & Dahri, K. (2016). Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011721.PUB2>
173. Kerstjens, H. A. M., Maspero, J., Chapman, K. R., van Zyl-Smit, R. N., Hosoe, M., Tanase, A. M., Lavecchia, C., Pethe, A., Shu, X., & D'Andrea, P. (2020). Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(10), 1000–1012. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30190-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30190-9)
174. Virchow, J. C., Kuna, P., Paggiaro, P., Papi, A., Singh, D., Corre, S., Zuccaro, F., Vele, A., Kots, M., Georges, G., Petruzzelli, S., & Canonica, G. W. (2019). Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two

- double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* (London, England), 394(10210), 1737–1749. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32215-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9)
175. Agusti, A., Fabbri, L., Lahousse, L., Singh, D., & Papi, A. (2022). Single inhaler triple therapy (SITT) in asthma: Systematic review and practice implications. *Allergy*, 77(4), 1105–1113. <https://doi.org/10.1111/ALL.15076>
 176. Kim, L. H. Y., Saleh, C., Whalen-Browne, A., O’Byrne, P. M., & Chu, D. K. (2021). Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 325(24), 2466–2479. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2021.7872>
 177. Nakamura, Y., Hozawa, S., Sagara, H., Ohbayashi, H., Lee, L. A., Crawford, J., Tamaoki, J., Nishi, T., & Fowler, A. (2021). Efficacy and safety of once-daily, single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol in Japanese patients with inadequately controlled asthma: the CAPTAIN study. *Current Medical Research and Opinion*, 37(9), 1657–1665. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1944849>
 178. Umeda, A., Shimada, H., Yamane, T., Mochizuki, T., Inoue, Y., Tsushima, K., Miyagawa, K., Mochida, A., Takeda, H., Okada, Y., Masaki, K., Matsusaka, M., & Fukunaga, K. (2023). Real-world effects of once-daily inhaled steroid (fluticasone furoate) combined with long-acting beta-2 agonist (vilanterol) and long-acting muscarinic antagonist (umeclidinium) on lung function tests of asthma patients in Japan. *Frontiers in Physiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2023.1131949>
 179. Siler, T. M., Kerwin, E., Sousa, A. R., Donald, A., Ali, R., & Church, A. (2015). Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. *Respiratory Medicine*, 109(9), 1155–1163. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.06.006>
 180. Gessner, C., Kornmann, O., Maspero, J., van Zyl-Smit, R., Krüll, M., Salina, A., Gupta, P., Bostel, S., Fucile, S., Conde, L. G., & Pfister, P. (2020). Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIb, non-inferiority study (ARGON). *Respiratory Medicine*, 170. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2020.106021>
 181. van Zyl-Smit, R. N., Krüll, M., Gessner, C., Gon, Y., Noga, O., Richard, A., de los Reyes, A., Shu, X., Pethe, A., Tanase, A. M., & D’Andrea, P. (2020). Once-daily mometasone plus indacaterol versus mometasone or twice-daily fluticasone plus salmeterol in patients

- with inadequately controlled asthma (PALLADIUM): a randomised, double-blind, triple-dummy, controlled phase 3 study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(10), 987–999. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30178-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30178-8)
182. Kerstjens, H. A. M., Casale, T. B., Bleecker, E. R., Meltzer, E. O., Pizzichini, E., Schmidt, O., Engel, M., Bour, L., Verkleij, C. B., Moroni-Zentgraf, P., & Bateman, E. D. (2015). Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 3(5), 367–376. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00031-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00031-4)
 183. Timmer, W., Moroni-Zentgraf, P., Cornelissen, P., Unseld, A., Pizzichini, E., & Buhl, R. (2015). Once-daily tiotropium Respimat® 5 µg is an efficacious 24-h bronchodilator in adults with symptomatic asthma. *Respiratory Medicine*, 109(3), 329–338. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.12.005>
 184. Rodrigo, G. J., & Neffen, H. (2017). Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. *Pediatric Allergy and Immunology*, 28(6), 573–578. <https://doi.org/10.1111/pai.12759>
 185. Ohta, K., Ichinose, M., Tohda, Y., Engel, M., Moroni-Zentgraf, P., Kunimitsu, S., Sakamoto, W., & Adachi, M. (2015). Long-term once-daily tiotropium Respimat® is well tolerated and maintains efficacy over 52 weeks in patients with symptomatic asthma in Japan: A randomised, placebo-controlled study. *PLoS ONE*, 10(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124109>
 186. Kew, K. M., Evans, D. J., Allison, D. E., & Boyter, A. C. (2015). Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011438.pub2>
 187. Löfdahl, C. G., Reiss, T. F., Leff, J. A., Israel, E., Noonan, M. J., Finn, A. F., Seidenberg, B. C., Capizzi, T., Kundu, S., & Godard, P. (1999). Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 319(7202), 87–90. <https://doi.org/10.1136/BMJ.319.7202.87>
 188. Price, D. B., Hernandez, D., Magyar, P., Fitterman, J., Beeh, K. M., James, I. G., Konstantopoulos, S., Rojas, R., van Noord, J. A., Pons, M., Gilles, L., & Leff, J. A. (2003). Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double

- dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax*, 58(3), 211–216.
<https://doi.org/10.1136/THORAX.58.3.211>
189. Vaquerizo, M. J., Gonzalez-Esteban, J., Casan, P., Sanchis, J., Castillo, J., Perpiña, M., Sobradillo, V., Valencia, A., Vereas, H., Viejo, J. L., Villasante, C., & Picado, C. (2003). Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax*, 58(3), 204–210. <https://doi.org/10.1136/THORAX.58.3.204>
 190. Tamaoki, J., Kondo, M., Sakai, N., Nakata, J., Takemura, H., Nagai, A., Takizawa, T., & Konno, K. (1997). Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155(4), 1235–1240.
<https://doi.org/10.1164/AJRCCM.155.4.9105060>
 191. Ye, Q., He, X. O., & D'Urzo, A. (2017). A Review on the Safety and Efficacy of Inhaled Corticosteroids in the Management of Asthma. *Pulmonary Therapy 2017* 3:1, 3(1), 1–18.
<https://doi.org/10.1007/S41030-017-0043-5>
 192. Malo, J. L., Cartier, A., Ghezze, H., Trudeau, C., Morris, J., & Jennings, B. (1995). Comparison of four-times-a-day and twice-a-day dosing regimens in subjects requiring 1200 micrograms or less of budesonide to control mild to moderate asthma. *Respiratory Medicine*, 89(8), 537–543. [https://doi.org/10.1016/0954-6111\(95\)90154-X](https://doi.org/10.1016/0954-6111(95)90154-X)
 193. Toogood, J. H., Baskerville, J. C., Jennings, B., Lefcoe, N. M., & Johansson, S. A. (1982). Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 70(4), 288–298. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(82\)90065-3](https://doi.org/10.1016/0091-6749(82)90065-3)
 194. Normansell, R., Walker, S., Milan, S. J., Walters, E. H., & Nair, P. (2014). Omalizumab for asthma in adults and children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003559.PUB4>
 195. Farne, H. A., Wilson, A., Milan, S., Banchoff, E., Yang, F., & Powell, C. V. E. (2022). Anti-IL-5 therapies for asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010834.PUB4>
 196. Powell, C., Milan, S. J., Dwan, K., Bax, L., & Walters, N. (2015). Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(7).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub2>
 197. Xiong, X. F., Zhu, M., Wu, H. X., Fan, L. L., & Cheng, D. Y. (2019). Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respiratory Research*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S12931-019-1065-3>

198. Li, J., Wang, F., Lin, C., Du, J., Xiao, B., Du, C., & Sun, J. (2017). The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Asthma*, 54(3), 300–307. <https://doi.org/10.1080/02770903.2016.1212371>
199. Wenzel, S., Castro, M., Corren, J., Maspero, J., Wang, L., Zhang, B., Pirozzi, G., Sutherland, E. R., Evans, R. R., Joish, V. N., Eckert, L., Graham, N. M. H., Stahl, N., Yancopoulos, G. D., Louis-Tisserand, M., & Teper, A. (2016). Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *The Lancet*, 388(10039), 31–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30307-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30307-5)
200. Corren, J., Karpefors, M., Hellqvist, Å., Parnes, J. R., & Colice, G. (2021). Tezepelumab Reduces Exacerbations Across All Seasons in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma: A Post Hoc Analysis of the PATHWAY Phase 2b Study. *Journal of Asthma and Allergy*, 14, 1–11. <https://doi.org/10.2147/JAA.S286036>
201. Busse, W. W., Castro, M., & Casale, T. B. (2023). Asthma Management in Adults. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 11(1), 21–33. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2022.10.015>
202. Agache, I., Beltran, J., Akdis, C., Akdis, M., Canelo-Aybar, C., Canonica, G. W., Casale, T., Chivato, T., Corren, J., Del Giacco, S., Eiwegger, T., Firinu, D., Gern, J. E., Hamelmann, E., Hanania, N., Mäkelä, M., Hernández-Martín, I., Nair, P., O'Mahony, L., ... Jutel, M. (2020). Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 75(5), 1023–1042. <https://doi.org/10.1111/all.14221>
203. Farne, H. A., Wilson, A., Milan, S., Banchoff, E., Yang, F., & Powell, C. V. E. (2022). Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub4>
204. Menzies-Gow, A., Gurnell, M., Heaney, L. G., Corren, J., Bel, E. H., Maspero, J., Harrison, T., Jackson, D. J., Price, D., Lugogo, N., Kreindler, J., Burden, A., de Giorgio-Miller, A., Padilla, K., Martin, U. J., & Garcia Gil, E. (2022). Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm

- study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 10(1), 47–58. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00352-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00352-0)
205. Chheang, C., Guinand, S., von Garnier, C., & Sartori, C. (2022). New perspectives of biological therapy for severe asthma in adults and adolescents. *Swiss Medical Weekly*, 152(21–22). <https://doi.org/10.4414/SMW.2022.W30176>
 206. Wangberg, H., & Woessner, K. (2021). Choice of biologics in asthma endotypes. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 21(1), 79–85. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000708>
 207. Katsaounou, P., Buhl, R., Brusselle, G., Pfister, P., Martínez, R., Wahn, U., & Bousquet, J. (2019). Omalizumab as alternative to chronic use of oral corticosteroids in severe asthma. *Respiratory Medicine*, 150, 51–62. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2019.02.003>
 208. Gon, Y., Maruoka, S., & Mizumura, K. (2022). Omalizumab and IgE in the Control of Severe Allergic Asthma. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.839011>
 209. Henriksen, D. P., Bodtger, U., Sidenius, K., Maltbaek, N., Pedersen, L., Madsen, H., Andersson, E. A., Norgaard, O., Madsen, L. K., & Chawes, B. L. (2018). Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma - a systematic review and meta-analysis. *European Clinical Respiratory Journal*, 5(1). <https://doi.org/10.1080/20018525.2018.1536097>
 210. Flood-Page, P. T., Menzies-Gow, A. N., Kay, A. B., & Robinson, D. S. (2003). Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(2), 199–204. <https://doi.org/10.1164/RCCM.200208-789OC>
 211. Garrett, J. K., Jameson, S. C., Thomson, B., Collins, M. H., Wagoner, L. E., Freese, D. K., Beck, L. A., Boyce, J. A., Filipovich, A. H., Villanueva, J. M., Sutton, S. A., Assa'ad, A. H., & Rothenberg, M. E. (2004). Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(1), 115–119. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.049>
 212. Egan, R. W., Athwal, D., Bodmer, M. W., Carter, J. M., Chapman, R. W., Chou, C. C., Cox, M. A., Emtage, J. S., Fernandez, X., Genatt, N., Indelicato, S. R., Jenh, C. H., Kreutner, W., Kung, T. T., Mauser, P. J., Minnicozzi, M., Murgolo, N. J., Narula, S. K., Petro, M. E., ... Zurcher, J. (1999). Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperreactivity. *Arzneimittel-Forschung*, 49(9), 779–790. <https://doi.org/10.1055/S-0031-1300502>

213. Castro, M., Mathur, S., Hargreave, F., Boulet, L. P., Xie, F., Young, J., Jeffrey Wilkins, H., Henkel, T., & Nair, P. (2011). Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 184(10), 1125–1132. <https://doi.org/10.1164/RCCM.201103-0396OC>
214. Castro, M., Zangrilli, J., Wechsler, M. E., Bateman, E. D., Brusselle, G. G., Bardin, P., Murphy, K., Maspero, J. F., O'Brien, C., & Korn, S. (2015). Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 3(5), 355–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-9)
215. Koike, M., Nakamura, K., Furuya, A., Iida, A., Anazawa, H., Takatsu, K., & Hanai, N. (2009). Establishment of humanized anti-interleukin-5 receptor alpha chain monoclonal antibodies having a potent neutralizing activity. *Human Antibodies*, 18(1–2), 17–27. <https://doi.org/10.3233/HAB-2009-0198>
216. Kolbeck, R., Kozhich, A., Koike, M., Peng, L., Andersson, C. K., Damschroder, M. M., Reed, J. L., Woods, R., Dall'Acqua, W. W., Stephens, G. L., Erjefalt, J. S., Bjermer, L., Humbles, A. A., Gossage, D., Wu, H., Kiener, P. A., Spitalny, G. L., Mackay, C. R., Molfino, N. A., & Coyle, A. J. (2010). MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(6). <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2010.04.004>
217. Bachert, C., Han, J. K., Desrosiers, M., Hellings, P. W., Amin, N., Lee, S. E., Mullol, J., Greos, L. S., Bosso, J. V., Laidlaw, T. M., Cervin, A. U., Maspero, J. F., Hopkins, C., Olze, H., Canonica, G. W., Paggiaro, P., Cho, S. H., Fokkens, W. J., Fujieda, S., ... Mannent, L. P. (2019). Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet (London, England)*, 394(10209), 1638–1650. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31881-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31881-1)
218. Guttman-Yassky, E., Bissonnette, R., Ungar, B., Suárez-Fariñas, M., Ardeleanu, M., Esaki, H., Suprun, M., Estrada, Y., Xu, H., Peng, X., Silverberg, J. I., Menter, A., Krueger, J. G., Zhang, R., Chaudhry, U., Swanson, B., Graham, N. M. H., Pirozzi, G., Yancopoulos, G. D., & Jennifer, J. D. (2019). Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143(1), 155–172. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2018.08.022>

219. Menzies-Gow, A., Corren, J., Bourdin, A., Chupp, G., Israel, E., Wechsler, M. E., Brightling, C. E., Griffiths, J. M., Hellqvist, Å., Bowen, K., Kaur, P., Almqvist, G., Ponnarambil, S., & Colice, G. (2021). Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *The New England Journal of Medicine*, 384(19), 1800–1809. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2034975>
220. Chen S, Tran TN, Cook W, Altraja A, Bourdin AA, Sheu CC, Tsai MJ, Hoyte F, Quinton AR, Emmanuel B, Goh C, Carter V, Price DP. Clinical outcomes and emergency health care utilization in patients with severe asthma who continued, switched, or stopped biologic therapy: results from the CLEAR STUDY. *Chest* 2022, 162(4), A23-A27. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.019>
221. Haldar, P., Brightling, C. E., Singapuri, A., Hargadon, B., Gupta, S., Monteiro, W., Bradding, P., Green, R. H., Wardlaw, A. J., Ortega, H., & Pavord, I. D. (2014). Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(3), 921–923. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2013.11.026>
222. Undela, K., Goldsmith, L., Kew, K. M., & Ferrara, G. (2021). Macrolides versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002997.pub5>
223. Zimmermann, P., Ziesenitz, V. C., Curtis, N., & Ritz, N. (2018). The immunomodulatory effects of macrolides-A systematic review of the underlying mechanisms. *Frontiers in Immunology*, 9(MAR). <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.00302>
224. Hiles, S. A., McDonald, V. M., Guilhermino, M., Brusselle, G. G., & Gibson, P. G. (2019). Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. *The European Respiratory Journal*, 54(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.01381-2019>
225. Gibson, P. G., Yang, I. A., Upham, J. W., Reynolds, P. N., Hodge, S., James, A. L., Jenkins, C., Peters, M. J., Marks, G. B., Baraket, M., Powell, H., Taylor, S. L., Leong, L. E. X., Rogers, G. B., & Simpson, J. L. (2017). Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 390(10095), 659–668. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3)
226. Brusselle, G. G., VanderStichele, C., Jordens, P., Deman, R., Slabbynck, H., Ringoet, V., Verleden, G., Demedts, I. K., Verhamme, K., Delporte, A., Demeyere, B., Claeys, G., Boelens, J., Padalko, E., Verschakelen, J., Van Maele, G., Deschepper, E., & Joos, G. F.

- P. (2013). Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): A multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*, 68(4), 322–329. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202698>
227. Sadeghdoust, M., Mirsadraee, M., Aligolighasemabadi, F., Khakzad, M. R., Hashemi Attar, A., & Naghibi, S. (2021). Effect of azithromycin on bronchial wall thickness in severe persistent asthma: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Respiratory Medicine*, 185. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2021.106494>
228. Nieves, I. F. F., & Anand, K. J. S. (2013). Severe acute asthma exacerbation in children: a stepwise approach for escalating therapy in a pediatric intensive care unit. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT : The Official Journal of PPAG*, 18(2), 88–104. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-18.2.88>
229. Cates, C. J., Welsh, E. J., & Rowe, B. H. (2013). Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000052.PUB3>
230. Haney, S., & Hancox, R. J. (2007). Overcoming beta-agonist tolerance: High dose salbutamol and ipratropium bromide. Two randomised controlled trials. *Respiratory Research*, 8(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-19/FIGURES/2> 557
231. Авдеев, С. Н., Жестков, А. В., Лещенко, И. В., Мартыненко, Т. И., Огородова, Л. М., & Черняк, Б. А. (2006). Небулизированный будесонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование. *Пульмонология*, №4, с.58–67. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2006-4-58-67>
232. Бегунов А.В., Зарубина Е.Г., Бетанели Т.Ш. Небулайзерная терапия суспензией Пульмикорта при тяжелой бронхиальной астме. *Практическая Пульмонология*, 2003, №4, с.51-52. <https://cyberleninka.ru/article/n/nebulayzernaya-terapiya-suspenziyey-pulmikorta-pri-tyazheloy-bronhialnoy-astme>
233. Edmonds, M. L., Milan, S. J., Camargo, C. A., Pollack, C. V., & Rowe, B. H. (2012). Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002308.pub2>
234. Edmonds, M. L., Milan, S. J., Brenner, B. E., Camargo, C. A., & Rowe, B. H. (2012). Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002316.pub2>

235. Volovitz, B. (2007). Inhaled budesonide in the management of acute worsenings and exacerbations of asthma: A review of the evidence. *Respiratory Medicine*, 101(4), 685–695. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.10.009>
236. Arulparithi, C. S., Babu, T. A., Ravichandran, C., Santhanam, I., Sathyamurthi, B., Parivathini, S., & Hemachitra, J. (2015). Efficacy of Nebulised Budesonide versus Oral Prednisolone in Acute Severe Asthma. *Indian Journal of Pediatrics*, 82(4), 328–332. <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1498-0>
237. Chen, A. H., Zeng, G. Q., Chen, R. C., Zhan, J. Y., Sun, L. H., Huang, S. K., Yang, C. Z., & Zhong, N. (2013). Effects of nebulized high-dose budesonide on moderate-to-severe acute exacerbation of asthma in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respirology* (Carlton, Vic.), 18 Suppl 3, 47–52. <https://doi.org/10.1111/RESP.12168>
238. Ediger, D., Coşkun, F., Kunt Uzaslan, E., Gürdal Yüksel, E., Karadağ, M., Ege, E., & Gözü, O. (2006). Clinical effectiveness of nebulised budesonide in the treatment of acute asthma attacks. *Tuberkuloz ve Toraks*, 54(2), 128–136. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16924568/>
239. Arulparithi, C. S., Babu, T. A., Ravichandran, C., Santhanam, I., Sathyamurthi, B., Parivathini, S., & Hemachitra, J. (2015). Efficacy of Nebulised Budesonide versus Oral Prednisolone in Acute Severe Asthma. *Indian Journal of Pediatrics*, 82(4), 328–332. <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1498-0>
240. Murphy, K. R., Hong, J. G., Wandalsen, G., Larenas-Linnemann, D., El Beleidy, A., Zaytseva, O. V., & Pedersen, S. E. (2020). Nebulized Inhaled Corticosteroids in Asthma Treatment in Children 5 Years or Younger: A Systematic Review and Global Expert Analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 8(6), 1815–1827. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2020.01.042>
241. Volovitz, B., Nussinovitch, M., Finkelstein, Y., Harel, L., & Varsano, I. (2001). Effectiveness of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma exacerbations in children at home. *Clinical Pediatrics*, 40(2), 79–86. <https://doi.org/10.1177/000992280104000203>
242. Higenbottam, T. W., Britton, J., Lawrence, D., Connolly, C. K., Kim Harrison, N., Eastham, H. M., & Wilcock, C. (2012). Comparison of Nebulised Budesonide and Prednisolone in Severe Asthma Exacerbation in Adults. *BioDrugs* 2000 14:4, 14(4), 247–254. <https://doi.org/10.2165/00063030-200014040-00004>

243. Maltais, F., Ostinelli, J., Bourbeau, J., Tonnel, A. B., Jacquemet, N., Haddon, J., Rouleau, M., Boukhana, M., Martinot, J. B., & Duroux, P. (2002). Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(5), 698–703. <https://doi.org/10.1164/AJRCCM.165.5.2109093>
244. Sung, L., Osmond, M. H., & Klassen, T. P. (1998). Randomized, controlled trial of inhaled budesonide as an adjunct to oral prednisone in acute asthma. *Academic Emergency Medicine : Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 5(3), 209–213. <https://doi.org/10.1111/J.1553-2712.1998.TB02614.X>
245. Ververeli, K., & Chipps, B. (2004). Oral corticosteroid-sparing effects of inhaled corticosteroids in the treatment of persistent and acute asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 92(5), 512–522. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61758-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61758-9)
246. Edmonds, M. L., Camargo, C. A., Brenner, B. E., & Rowe, B. H. (2002). Replacement of oral corticosteroids with inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma following emergency department discharge: A meta-analysis. *Chest*, 121(6), 1798–1805. <https://doi.org/10.1378/chest.121.6.1798>
247. Devidayal, Singhi, S., Kumar, L., & Jayshree, M. (1999). Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 88(8), 835–840. <https://doi.org/10.1080/08035259950168748>
248. Sano, F., Cortez, G. K., Solé, D., & Naspitz, C. K. (2000). Inhaled budesonide for the treatment of acute wheezing and dyspnea in children up to 24 months old receiving intravenous hydrocortisone. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 105(4), 699–703. <https://doi.org/10.1067/MAI.2000.104784>
249. Matthews, E. E., Curtis, P. D., McLain, B. I., Morris, L. S., & Turbitt, M. L. (1999). Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 88(8), 841–843. <https://doi.org/10.1080/08035259950168757>
250. Sharma, S., Harish, R., Dutt, N., & Digra, K. K. (2017). To evaluate the efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in the management of moderate exacerbation of acute asthma. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 4(4), 1278–1283. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.IJCP20172542>
251. Fitzgerald J.M., Shragge D., Haddon J. et al. A randomized, controlled trial of high dose, inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency

- department following an acute asthma exacerbation. *Can Respir J.* 2000; 7(1), 61–67.
<https://doi.org/10.1155/2000/587957>
252. Nana, A., Youngchaiyud, P., Charoenratanakul, S., Boe, J., Löfdahl, C. G., Selroos, O., & Ståhl, E. (1998). High-dose inhaled budesonide may substitute for oral therapy after an acute asthma attack. *The Journal of Asthma : Official Journal of the Association for the Care of Asthma*, 35(8), 647–655. <https://doi.org/10.3109/02770909809048967>
 253. Rowe, B. H., Bota, G. W., Fabris, L., Therrien, S. A., Milner, R. A., & Jacono, J. (1999). Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *JAMA*, 281(22), 2119–2126. <https://doi.org/10.1001/JAMA.281.22.2119>
 254. Manser, R., Reid, D., & Abramson, M. J. (2001). Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001740/EPDF/ABSTRACT>
 255. Ganaie, M. B., Munavvar, M., Gordon, M., Lim, H. F., & Evans, D. J. (2016). Patient- and parent-initiated oral steroids for asthma exacerbations. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012195.PUB2>
 256. Volmer, T., Effenberger, T., Trautner, C., & Buhl, R. (2018). Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *The European Respiratory Journal*, 52(4). <https://doi.org/10.1183/13993003.00703-2018>
 257. Del Pozo, V., Bobolea, I., Rial, M. J., Espigol-Frigolé, G., Solans Laqué, R., Hernández-Rivas, J. M., Mora, E., Crespo-Lessmann, A., Izquierdo Alonso, J. L., Domínguez Sosa, M. S., Maza-Solano, J., Atienza-Mateo, B., Bañas-Conejero, D., Moure, A. L., & Rúa-Figueroa, Í. (2023). Expert consensus on the use of systemic glucocorticoids for managing eosinophil-related diseases. *Frontiers in Immunology*, 14, 1310211. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1310211>
 258. Hew, M., & Chung, K. F. (2010). Corticosteroid insensitivity in severe asthma: significance, mechanisms and aetiology. *Internal Medicine Journal*, 40(5), 323–334. <https://doi.org/10.1111/J.1445-5994.2010.02192.X>
 259. Chang, A. B., Clark, R., Sloots, T. P., Stone, D. G., Petsky, H. L., Thearle, D., Champion, A. A., Wheeler, C., & Acworth, J. P. (2008). A 5- versus 3-day course of oral corticosteroids for children with asthma exacerbations who are not hospitalised: a randomised controlled trial. *The Medical Journal of Australia*, 189(6), 306–310. <https://doi.org/10.5694/J.1326-5377.2008.TB02046.X>

260. Hasegawa, T., Ishihara, K., Takakura, S., Fujii, H., Nishimura, T., Okazaki, M., Katakami, N., & Umeda, B. (2000). Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, 39(10), 794–797. <https://doi.org/10.2169/INTERNALMEDICINE.39.794>
261. Jones, A. M., Munavvar, M., Vail, A., Aldridge, R. E., Hopkinson, L., Rayner, C., & O’driscoll, B. R. (2002). Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respiratory Medicine*, 96(11), 950–954. <https://doi.org/10.1053/RMED.2002.1369>
262. Knightly, R., Milan, S. J., Hughes, R., Knopp-Sihota, J. A., Rowe, B. H., Normansell, R., & Powell, C. (2017). Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003898.PUB6>
263. Kew, K. M., Kirtchuk, L., & Michell, C. I. (2014). Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010909.pub2>
264. Craig, S. S., Dalziel, S. R., Powell, C. V. E., Gaudins, A., Babl, F. E., & Lunny, C. (2020). Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012977.pub2>
265. Blitz, M., Blitz, S., Beasley, R., Diner, B., Hughes, R., Knopp, J., & Rowe, B. (2005). Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003898.pub3>
266. Rovsing, A. H., Savran, O., & Ulrik, C. S. (2023). Magnesium sulfate treatment for acute severe asthma in adults-a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Allergy*, 4, 1211949. <https://doi.org/10.3389/falgy.2023.1211949>
267. Goodacre, S., Cohen, J., Bradburn, M., Gray, A., Bengel, J., & Coats, T. (2013). Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): A double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 1(4), 293–300. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70070-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70070-5)
268. Craig, S. S., Dalziel, S. R., Powell, C. V. E., Gaudins, A., Babl, F. E., & Lunny, C. (2021). Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: An overview of Cochrane reviews. *Paediatric Respiratory Reviews*, 38, 63–65. <https://doi.org/10.1016/J.PRRV.2020.08.006>

269. Gondal, A. Z., & Zulfiqar, H. (2023). Aminophylline. XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, 1–4. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.61213-9>
270. Gray, C. S., Xu, Y., Babl, F. E., Dalziel, S., Powell, C. V. E., Chong, S. L., Roland, D., Lyttle, M. D., Fernandes, R. M., Benito, J., Johnson, M., Yock-Corrales, A., Santhanam, I., Schuh, S., Cheema, B., Couper, J., & Craig, S. (2023). International perspective on research priorities and outcome measures of importance in the care of children with acute exacerbations of asthma: a qualitative interview study. *BMJ Open Respiratory Research*, 10(1), e001502. <https://doi.org/10.1136/BMJRESP-2022-001502>
271. Craig, S., Powell, C. V. E., Nixon, G. M., Oakley, E., Hort, J., Armstrong, D. S., Ranganathan, S., Kochar, A., Wilson, C., George, S., Phillips, N., Furyk, J., Lawton, B., Borland, M. L., O'Brien, S., Neutze, J., Lithgow, A., Mitchell, C., Watkins, N., ... Babl, F. E. (2022). Treatment patterns and frequency of key outcomes in acute severe asthma in children: A Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT) multicentre cohort study. *BMJ Open Respiratory Research*, 9(1), e001137. <https://doi.org/10.1136/BMJRESP-2021-001137>
272. Koldeweij, C., Appelbaum, N., Gonzalvez, C. R., Nijman, J., Nijman, R., Sinha, R., Maconochie, I., & Clarke, J. (2022). Mind the gap: Mapping variation between national and local clinical practice guidelines for acute paediatric asthma from the United Kingdom and the Netherlands. *PLOS ONE*, 17(5), e0267445. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0267445>
273. Шайтор В.М. Скорая и неотложная медицинская помощь детям на догоспитальном этапе: краткое руководство для врачей. – СПб.: ИнформМед, 2013. – С. 120-125.
274. Ito, K., Lim, S., Caramori, G., Cosio, B., Chung, K. F., Adcock, I. M., & Barnes, P. J. (2002). A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(13), 8921–8926. <https://doi.org/10.1073/PNAS.132556899>
275. Cosio, B. G., Iglesias, A., Rios, A., Noguera, A., Sala, E., Ito, K., Barnes, P. J., & Agusti, A. (2009). Low-dose theophylline enhances the anti-inflammatory effects of steroids during exacerbations of COPD. *Thorax*, 64(5), 424–429. <https://doi.org/10.1136/THX.2008.103432>
276. To, Y., Ito, K., Kizawa, Y., Failla, M., Ito, M., Kusama, T., Elliott, W. M., Hogg, J. C., Adcock, I. M., & Barnes, P. J. (2010). Targeting phosphoinositide-3-kinase-delta with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in chronic obstructive pulmonary

- disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(7), 897–904.
<https://doi.org/10.1164/RCCM.200906-0937OC>
277. Mitra, A. A., Bassler, D., Watts, K., Lasserson, T. J., & Ducharme, F. M. (2005). Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005(2).
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd001276.pub2>
 278. Rahmanian M, Olivianto E. Intravenous aminophylline treatment for severe asthma exacerbation in a toddler: an evidence-based case report. *Pediatrics Sciences Journal* 2022, V.3(2), 30–36.
 279. Papanicolaou, A., Wang, H., Satzke, C., Vlahos, R., Wilson, N., & Bozinovski, S. (2020). Novel Therapies for Pneumonia-Associated Severe Asthma Phenotypes. *Trends in Molecular Medicine*, 26(11), 1047–1058.
<https://doi.org/10.1016/J.MOLMED.2020.07.006>
 280. Eid, N. S., O'Hagan, A., Bickel, S., Morton, R., Jacobson, S., & Myers, J. A. (2016). Anti-inflammatory dosing of theophylline in the treatment of status asthmaticus in children. *Journal of Asthma and Allergy*, 9, 183–189.
<https://doi.org/10.2147/JAA.S113747>
 281. Perrin, K., Wijesinghe, M., Healy, B., Wadsworth, K., Bowditch, R., Bibby, S., Baker, T., Weatherall, M., & Beasley, R. (2011). Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax*, 66(11), 937–941. <https://doi.org/10.1136/THX.2010.155259>
 282. Chien, J. W., Ciuffo, R., Novak, R., Skowronski, M., Nelson, J. A., Coreno, A., & McFadden, E. R. (2000). Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest*, 117(3), 728–733. <https://doi.org/10.1378/CHEST.117.3.728>
 283. Rodrigo, G. J., Verde, M. R., Peregalli, V., & Rodrigo, C. (2003). Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest*, 124(4), 1312–1317. <https://doi.org/10.1378/CHEST.124.4.1312>
 284. Gupta D.A. (2010). A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma. *Respir Care*, 55, 536–543.
 285. Agarwal, R., Reddy, C., Aggarwal, A. N., & Gupta, D. (2006). Is there a role for noninvasive ventilation in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respiratory Medicine*, 100(12), 2235–2238. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.03.018>

286. Авдеев С.Н. Респираторная поддержка при астматическом статусе. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2002: 130-155.
287. Kuypers, L. M., Paré, P. D., Hogg, J. C., Lambert, R. K., Ionescu, D., Woods, R., & Bai, T. R. (2003). Characterization of airway plugging in fatal asthma. *American Journal of Medicine*, 115(1), 6–11. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00241-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00241-9)
288. Inwald, D., Roland, M., Kuitert, L., McKenzie, S. A., & Petros, A. (2001). Oxygen treatment for acute severe asthma. *British Medical Journal*, 323(7304), 98–100. <https://doi.org/10.1136/BMJ.323.7304.98>
289. POLLART, S. M., COMPTON, R. M., & ELWARD, K. S. (2011). Management of Acute Asthma Exacerbations. *American Family Physician*, 84(1), 40–47. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2011/0701/p40.html>
290. Siemieniuk, R. A. C., Chu, D. K., Kim, L. H. Y., Güell-Rous, M. R., Alhazzani, W., Soccia, P. M., Karanickolas, P. J., Farhoumand, P. D., Siemieniuk, J. L. K., Satia, I., Irusen, E. M., Refaat, M. M., Stephen Mikita, J., Smith, M., Cohen, D. N., Vandvik, P. O., Agoritsas, T., Lytvyn, L., & Guyatt, G. H. (2018). Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 363. <https://doi.org/10.1136/BMJ.K4169>
291. Patel, B., Khine, H., Shah, A., Sung, D., Medar, S., & Singer, L. (2019). Randomized clinical trial of high concentration versus titrated oxygen use in pediatric asthma. *Pediatric Pulmonology*, 54(7), 970–976. <https://doi.org/10.1002/PPUL.24329>
292. Carroll, C. L., Smith, S. R., Collins, M. S., Bhandari, A., Schramm, C. M., & Zucker, A. R. (2007). Endotracheal intubation and pediatric status asthmaticus: site of original care affects treatment. *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 8(2), 91–95. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000257115.02573.FC>
293. Zimmerman, J. L., Dellinger, R. P., Shah, A. N., & Taylor, R. W. (1993). Endotracheal intubation and mechanical ventilation in severe asthma. *Critical Care Medicine*, 21(11), 1727–1730. <https://doi.org/10.1097/00003246-199311000-00023>
294. Kilburn, S. A., Lasserson, T. J., & McKean, M. C. (2003). Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002989>

295. Zuiani, C., & Custovic, A. (2020). Update on House Dust Mite Allergen Avoidance Measures for Asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*, 20(9). <https://doi.org/10.1007/S11882-020-00948-Y>
296. Marks, G. B. (1998). House dust mite exposure as a risk factor for asthma: Benefits of avoidance. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement*, 53(48), 108–114. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1998.tb05010.x>
297. Custovic, A., Murray, C. S., & Simpson, A. (2019). Dust-mite inducing asthma: what advice can be given to patients? *Expert Review of Respiratory Medicine*, 13(10), 929–936. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1651647>
298. Custovic, A., de Moira, A. P., Murray, C. S., & Simpson, A. (2023). Environmental influences on childhood asthma: Allergens. *Pediatric Allergy and Immunology*, 34(2). <https://doi.org/10.1111/pai.13915>
299. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федеральные методические рекомендации. Аллерген-специфическая иммунотерапия. 2013. 14с. https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/103.html
300. Zuberbier, T., Bachert, C., Bousquet, P. J., Passalacqua, G., Walter Canonica, G., Merk, H., Worm, M., Wahn, U., & Bousquet, J. (2010). GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy*, 65(12), 1525–1530. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2010.02474.X>
301. Abramson, M. J., Puy, R. M., & Weiner, J. M. (2010). Injection allergen immunotherapy for asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001186.PUB2>
302. Zheng, C., Xu, H., Huang, S., & Chen, Z. (2023). Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy in asthmatic children allergic to house dust mite: a meta-analysis and systematic review. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1137478. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1137478>
303. Canonica, G. W., Cox, L., Pawankar, R., Baena-Cagnani, C. E., Blaiss, M., Bonini, S., Bousquet, J., Calderón, M., Compalati, E., Durham, S. R., Van Wijk, R. G., Larenas-Linnemann, D., Nelson, H., Passalacqua, G., Pfaar, O., Rosário, N., Ryan, D., Rosenwasser, L., Schmid-Grendelmeier, P., ... Yusuf, O. (2014). Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *The World Allergy Organization Journal*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-6>
304. Hoshino, M., Akitsu, K., Ohtawa, J., & Kubota, K. (2024). Long-term efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy on clinical and pulmonary function in patients with

- asthma and allergic rhinitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. Global*, 3(2), 100206. <https://doi.org/10.1016/J.JACIG.2024.100206>
305. Agache, I., Lau, S., Akdis, C. A., Smolinska, S., Bonini, M., Cavkaytar, O., Flood, B., Gajdanowicz, P., Izuhara, K., Kalayci, O., Mosges, R., Palomares, O., Papadopoulos, N. G., Sokolowska, M., Angier, E., Fernandez-Rivas, M., Pajno, G., Pfaar, O., Roberts, G. C., ... Jutel, M. (2019). EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*, 74(5), 855–873. <https://doi.org/10.1111/ALL.13749>
 306. Fortescue, R., Kew, K. M., & Leung, M. S. T. (2020). Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011293.pub3>
 307. Virchow, J. C., Backer, V., Kuna, P., Prieto, L., Nolte, H., Villesen, H. H., Ljørring, C., Riis, B., & De Blay, F. (2016). Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 315(16), 1715–1725. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3964>
 308. Nakagome, K., & Nagata, M. (2021). Allergen Immunotherapy in Asthma. *Pathogens* (Basel, Switzerland), 10(11). <https://doi.org/10.3390/pathogens10111406>
 309. Virchow, J. C., Backer, V., Kuna, P., Prieto, L., Nolte, H., Villesen, H. H., Ljørring, C., Riis, B., & De Blay, F. (2016). Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 315(16), 1715–1725. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3964>
 310. Tanaka, A., Tohda, Y., Okamiya, K., Azuma, R., Terada, I., & Adachi, M. (2020). Efficacy and Safety of HDM SLIT Tablet in Japanese Adults with Allergic Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 8(2), 710-720.e14. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2019.09.002>
 311. Nishi, K., Yoshimura, C., Morita, K., Ishikawa, R., Toyokura, E., Nagasaki, T., Matsumoto, H., & Nishizaka, Y. (2023). Effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with asthma exhibiting overweight/obesity and low quality of life. *The World Allergy Organization Journal*, 16(3), 100756. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100756>
 312. Madsen, H., Henriksen, D. P., Backer, V., Siersted, H. C., Bjerring, N., & Ulrik, C. S. (2021). Efficacy of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Journal of Asthma*, 58(2), 216–222. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1678636>

313. Bonta, P. I., Chanez, P., Annema, J. T., Shah, P. L., & Niven, R. (2018). Bronchial Thermoplasty in Severe Asthma: Best Practice Recommendations from an Expert Panel. *Respiration*, 95(5), 289–300. <https://doi.org/10.1159/000488291>
314. Burn, J., Sims, A. J., Patrick, H., Heaney, L. G., & Niven, R. M. (2019). Efficacy and safety of bronchial thermoplasty in clinical practice: a prospective, longitudinal, cohort study using evidence from the UK Severe Asthma Registry. *BMJ Open*, 9(6). <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2018-026742>
315. Madan, K., Mittal, S., Suri, T. M., Jain, A., Mohan, A., Hadda, V., Tiwari, P., Guleria, R., Talwar, D., Chaudhri, S., Singh, V., Swarnakar, R., Bharti, S. J., Garg, R., Gupta, N., Kumar, V., Agarwal, R., Aggarwal, A. N., Ayub, I. I., ... Venkatnarayan, K. (2020). Bronchial thermoplasty for severe asthma: A position statement of the Indian chest society. *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*, 37(1), 86–96. https://doi.org/10.4103/LUNGINDIA.LUNGINDIA_418_19
316. Kuklina, G. M., Sivokozov, I. V., Makaryants, N. N., & Shmelev, E. I. (2020). Successful Use of Bronchial Thermoplastics in a Female Patient with Severe Bronchial Asthma. *Doctor.Ru*, 19(11), 38–41. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-11-38-41>
317. Hondras, M. A., Linde, K., & Jones, A. P. (2005). Manual therapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001002.pub2>
318. Santino, T. A., Chaves, G. S. S., Freitas, D. A., Fregonezi, G. A. F., & Mendonça, K. M. P. P. (2020). Breathing exercises for adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001277.pub4>
319. Thomas, M. (2003). Breathing exercises and asthma. *Thorax*, 58(8), 649–650. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.8.649>
320. Prem, V., Sahoo, R. C., & Adhikari, P. (2013). Comparison of the effects of Buteyko and pranayama breathing techniques on quality of life in patients with asthma - A randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 27(2), 133–141. <https://doi.org/10.1177/0269215512450521>
321. Vagedes, K., Kuderer, S., Ehmann, R., Kohl, M., Wildhaber, J., Jörres, R. A., & Vagedes, J. (2024). Effect of Buteyko breathing technique on clinical and functional parameters in adult patients with asthma: a randomized, controlled study. *European Journal of Medical Research*, 29(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01634-1>
322. Cooper, S., Osborne, J., Newton, S., Harrison, V., Coon, J. T., Lewis, S., & Tattersfield, A. (2003). Effect of two breathing exercises (Buteyko and pranayama) in asthma: a

- randomised controlled trial. *Thorax*, 58(8), 674–679.
<https://doi.org/10.1136/THORAX.58.8.674>
323. Agarwal, D., Gupta, P. P., & Sood, S. (2017). Assessment for Efficacy of Additional Breathing Exercises Over Improvement in Health Impairment Due to Asthma Assessed using St. George's Respiratory Questionnaire. *International Journal of Yoga*, 10(3), 145–151. <https://doi.org/10.4103/0973-6131.213472>
324. Sankar, J., & Das, R. R. (2018). Asthma – A Disease of How We Breathe: Role of Breathing Exercises and Pranayam. *Indian Journal of Pediatrics*, 85(10), 905–910. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2519-6>
325. Burgess, J., Ekanayake, B., Lowe, A., Dunt, D., Thien, F., & Dharmage, S. C. (2011). Systematic review of the effectiveness of breathing retraining in asthma management. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 5(6), 789–807. <https://doi.org/10.1586/ers.11.69>
326. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Бронхиальная астма у беременных. *РМЖ*, 2015, №20, с.1229-1232. <https://cyberleninka.ru/article/n/bronhialnaya-astma-i-beremennost-4>
327. Masoli, M., Fabian, D., Holt, S., & Beasley, R. (2004). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 59(5), 469–478. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2004.00526.X>
328. Wang, H., Li, N., & Huang, H. (2020). Asthma in Pregnancy: Pathophysiology, Diagnosis, Whole-Course Management, and Medication Safety. *Canadian Respiratory Journal*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/9046842>
329. Alexander, S., Dodds, L., & Armson, B. A. (1998). Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 92(3), 435–440. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(98\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(98)00191-4)
330. Андреева О.С. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы в период беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006. 21 с. <https://dissercat.com/content/osobennosti-techeniya-i-lecheniya-bronkhialnoi-astmy-v-period-beremennosti-0>
331. Vyawahare, A. P., Gaidhane, A., & Wandile, B. (2023). Asthma in Pregnancy: A Critical Review of Impact, Management, and Outcomes. *Cureus*, 15(12), e50094. <https://doi.org/10.7759/cureus.50094>
332. Giles W., & Murphy V. (2013). Asthma in pregnancy: a review. *Obstetric Medicine*, 6(2), 107–110. <https://doi.org/10.1258/OM.2012.120008>

333. Rohrer, V., & Schmidt-Trucksäss, A. (2014). [Impact of exercise, sport and rehabilitation therapy in asthma and COPD]. *Therapeutische Umschau. Revue Therapeutique*, 71(5), 295–300. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/A000516>
334. Thomas, M. (2006). Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulmonary Medicine*, 6 Suppl 1(Suppl 1). <https://doi.org/10.1186/1471-2466-6-S1-S4>
335. Wise, S. K., Lin, S. Y., Toskala, E., Orlandi, R. R., Akdis, C. A., Alt, J. A., Azar, A., Baroody, F. M., Bachert, C., Canonica, G. W., Chacko, T., Cingi, C., Ciprandi, G., Corey, J., Cox, L. S., Creticos, P. S., Custovic, A., Damask, C., DeConde, A., ... Zacharek, M. (2018). International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 8(2), 108–352. <https://doi.org/10.1002/ALR.22073>
336. Vignola, A. M., Chanez, P., Godard, P., & Bousquet, J. (1998). Relationships between rhinitis and asthma. *Allergy*, 53(9), 833–839. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.1998.TB03988.X>
337. Jacobsen, L., Niggemann, B., Dreborg, S., Ferdousi, H. A., Halken, S., Høst, A., Koivikko, A., Norberg, L. A., Valovirta, E., Wahn, U., & Möller, C. (2007). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*, 62(8), 943–948. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2007.01451.X>
338. Arshad, H., Lack, G., Durham, S. R., Penagos, M., Larenas-Linnemann, D., & Halken, S. (2024). Prevention Is Better than Cure: Impact of Allergen Immunotherapy on the Progression of Airway Disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 12(1). <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2023.10.013>
339. Nilsson, L., Brockow, K., Alm, J., Cardona, V., Caubet, J. C., Gomes, E., Jenmalm, M. C., Lau, S., Netterlid, E., Schwarze, J., Sheikh, A., Storsaeter, J., Skevaki, C., Terreehorst, I., & Zanoni, G. (2017). Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 28(7), 628–640. <https://doi.org/10.1111/PAI.12762>
340. Gao, Y. dong, Xepapadaki, P., Cui, Y. wen, Stanic, B., Maurer, D. J., Bachert, C., Zhang, N., Finotto, S., Chalubinski, M., Lukkarinen, H., Passioti, M., Graser, A., Jartti, T., Kowalski, M., Ogulur, I., Shi, Z. wei, Akdis, M., Papadopoulos, N. G., & Akdis, C. A. (2023). Effect of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and influenza vaccinations on infections, immune response and asthma control in preschool children with asthma. *Allergy*, 78(6), 1473–1488. <https://doi.org/10.1111/ALL.15551>

341. Zaidi, S. R., & Blakey, J. D. (2019). Why are people with asthma susceptible to pneumonia? A review of factors related to upper airway bacteria. *Respirology* (Carlton, Vic.), 24(5), 423–430. <https://doi.org/10.1111/RESP.13528>
342. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых: методические рекомендации / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Н.И. Брико; Союз педиатров России. Москва: ПедиатрЪ, 2023. 92 с. <https://www.spr-journal.ru/757/>
343. Pneumococcal vaccines WHO position paper--2012 - PubMed. (2012). *Wkly Epidemiol Rec.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24340399/>
344. Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Осипова Г.Л., Курбатова Е.А., Егорова Н.Б., Костинов М.П. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению // Пульмонология 2015; 25(2). Приложение. С. 4-19.
345. Capili, C. R., Hettinger, A., Rigelman-Hedberg, N., Fink, L., Boyce, T., Lahr, B., & Juhn, Y. J. (2012). Increased risk of pertussis in patients with asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(4), 957–963. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2011.11.020>
346. Buck, P. O., Meyers, J. L., Gordon, L. D., Parikh, R., Kurosky, S. K., & Davis, K. L. (2017). Economic burden of diagnosed pertussis among individuals with asthma or chronic obstructive pulmonary disease in the USA: an analysis of administrative claims. *Epidemiology and Infection*, 145(10), 2109–2121. <https://doi.org/10.1017/S0950268817000887>
347. Harju, T. H., Leinonen, M., Nokso-Koivisto, J., Korhonen, T., Rätty, R., He, Q., Hovi, T., Mertsola, J., Bloigu, A., Ryttilä, P., & Saikku, P. (2006). Pathogenic bacteria and viruses in induced sputum or pharyngeal secretions of adults with stable asthma. *Thorax*, 61(7), 579–584. <https://doi.org/10.1136/THX.2005.056291>
348. Mbayei, S. A., Faulkner, A., Miner, C., Edge, K., Cruz, V., Peña, S. A., Kudish, K., Coleman, J., Pradhan, E., Thomas, S., Martin, S., & Skoff, T. H. (2019). Severe Pertussis Infections in the United States, 2011-2015. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 69(2), 218–226. <https://doi.org/10.1093/CID/CIY889>
349. Bateman, E. D., Bousquet, J., Keech, M. L., Busse, W. W., Clark, T. J. H., & Pedersen, S. E. (2007). The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *The European Respiratory Journal*, 29(1), 59–63. <https://doi.org/10.1183/09031936.00128505>

350. Sont, J. K. (1999). How do we monitor asthma control? *Allergy*, 54 Suppl 49(49), 68–73.
<https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.1999.TB04391.X>
351. Schatz, M., Rachelefsky, G., & Krishnan, J. A. (2009). Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? *Proceedings of the American Thoracic Society*, 6(4), 386–393. <https://doi.org/10.1513/PATS.P09ST6>
352. Ducharme, F. M., & Bhogal, S. K. (2008). The role of written action plans in childhood asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 8(2), 177–188.
<https://doi.org/10.1097/ACI.0B013E3282F7CD58>
353. Gibson, P. G., & Powell, H. (2004). Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax*, 59(2), 94–99.
<https://doi.org/10.1136/THORAX.2003.011858>
354. Al-Awaisheh, R. I., Alsayed, A. R., & Basheti, I. A. (2023). Assessing the Pharmacist's Role in Counseling Asthmatic Adults Using the Correct Inhaler Technique and Its Effect on Asthma Control, Adherence, and Quality of Life. *Patient Preference and Adherence*, 17, 961–972. <https://doi.org/10.2147/PPA.S395258>
355. Melani, A. S., Bonavia, M., Cilenti, V., Cinti, C., Lodi, M., Martucci, P., Serra, M., Scichilone, N., Sestini, P., Aliani, M., & Neri, M. (2011). Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respiratory Medicine*, 105(6), 930–938. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2011.01.005>
356. Rodrigues Pacheco, D., Vieira, C., Freitas, I., Santos, J., Salgado, J., & Lopes, P. (2023). Optimization of Inhalation Technique Knowledge in the Pharmacies of Matosinhos Municipality, Portugal: An Intervention Project. *Cureus*, 15(12), e50655.
<https://doi.org/10.7759/cureus.50655>
357. Alotaibi, M. M., Hughes, L., & Ford, W. R. (2023). Assessing Inhaler Techniques of Asthma Patients Using Aerosol Inhalation Monitors (AIM): A Cross-Sectional Study. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/healthcare11081125>
358. Basheti, I. A., Reddel, H. K., Armour, C. L., & Bosnic-Anticevich, S. Z. (2007). Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(6), 1537–1538.
<https://doi.org/10.1016/J.JACI.2007.02.037>
359. Loke, Y. K., Blanco, P., Thavarajah, M., & Wilson, A. M. (2015). Impact of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children with Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*, 10(7). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0133428>

360. Brown, P. H., Blundell, G., Greening, A. P., & Crompton, G. K. (1991). Hypothalamo-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatics inhaling high dose corticosteroids. *Respiratory Medicine*, 85(6), 501–510. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(06\)80268-4](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(06)80268-4)
361. Hagan, J. B., Samant, S. A., Volcheck, G. W., Li, J. T., Hagan, C. R., Erwin, P. J., & Rank, M. A. (2014). The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy*, 69(4), 510–516. <https://doi.org/10.1111/ALL.12368>
362. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, Hall GL, Carlsen K-H, Kaminsky DA, Coates AL, Cockcroft DW, Culver BH, Diamant Z, Gauvreau GM, Horvath I, de Jongh FHC, Laube BL, Sterk PJ, Wanger J. The American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) Bronchoprovocation Testing Task Force *European Respiratory Journal* 2018 52: 1801033; DOI: 10.1183/13993003.01033-2018
363. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324-1343.
364. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA* 2017; 317: 269-279.
365. Терехова Е.П., Себекина О.В., Ненашева Н.М., Терехов Д.В. Правильный выбор ингаляционного устройства как фактор повышения приверженности назначенной терапии у пациента с бронхиальной астмой. *Практическая аллергология*. 2021. № 2, с.54–65.
366. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 303 с.
367. Schatz, M., Sorkness, C. A., Li, J. T., Marcus, P., Murray, J. J., Nathan, R. A., Kosinski, M., Pendergraft, T. B., & Jhingran, P. (2006). Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(3), 549–556. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2006.01.011>
368. (PDF) Validity of the Asthma Control Test completed at home. (2008). *Am J Manag Care*. https://www.researchgate.net/publication/5778277_VValidity_of_the_Asthma_Control_Test_completed_at_home
369. Andrew H. Liu, Robert Zeiger et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J. Allergy Clin.Immunol.* 2007. Vol. 119. P. 817–825.

370. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 1999. Vol. 14. P. 902–907.
371. Chipps B, Zeiger RS, Murphy K, Mellon M, Schatz M, Kosinski M, Lampl K, Ramachandran S. Longitudinal validation of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids in pediatric practices. *Pediatrics*. 2011. Vol. 127(3). P. 737-747.
372. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol* 2009. Vol. 124. P. 895-902. e891-894
373. Murray CS, Poletti G, Kebabze T, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006. Vol. 61. P. 376-382.
374. Mazenq J, Dubus JC, Gaudart J, et al. City housing atmospheric pollutant impact on emergency visit for asthma: A classification and regression tree approach. *Respir Med* 2017. Vol. 132. P. 1-8.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Авдеев Сергей Николаевич, главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава России, заведующий клиническим отделом ФГУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России, директор клиники пульмонологии и респираторной медицины ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий кафедрой пульмонологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), академик РАН, профессор, д.м.н.
2. Айсанов Заурбек Рамазанович, профессор кафедры пульмонологии Факультета Дополнительного Профессионального Образования ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова, профессор, д.м.н., член Российского респираторного общества
3. Архипов Владимир Владимирович, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н., член Российского респираторного общества
4. Астафьева Наталья Григорьевна, главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Саратовской области, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского МЗ РФ, профессор, д.м.н., член Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов
5. Баранов Александр Александрович, главный внештатный специалист педиатр Минздрава России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), академик РАН, профессор, д.м.н., почетный президент Союза педиатров России,
6. Белевский Андрей Станиславович, главный внештатный специалист пульмонолог Департамента здравоохранения Москвы, заведующий кафедрой пульмонологии Факультета Дополнительного Профессионального Образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, профессор, д.м.н., президент Российского респираторного общества
7. Васильева Ольга Сергеевна, заведующая лабораторией экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний ФГБУ «Научно-исследовательский

- институт пульмонологии» ФМБА России, д.м.н., член Российского респираторного общества
8. Вишнева Елена Александровна, профессор РАН, пресс-секретарь Союза педиатров России, заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова Минздрава России, д.м.н., член Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов.
 9. Геппе Наталия Анатольевна, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), профессор, д.м.н.
 10. Демко Ирина Владимировна, главный внештатный специалист пульмонолог Сибирского Федерального округа, главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Сибирского Федерального округа, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, профессор, д.м.н., член Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов, член Российского респираторного общества
 11. Емельянов Александр Викторович, заведующий кафедрой ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, д.м.н., профессор, член Российского респираторного общества
 12. Игнатова Галина Львовна, главный внештатный специалист пульмонолог Уральского Федерального округа, заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор, д.м.н.
 13. Ильина Наталья Ивановна, заместитель директора по клинической работе – главный врач ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, профессор, д.м.н., вице-президент Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов
 14. Княжеская Надежда Павловна, доцент кафедры пульмонологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, доцент, к.м.н., член Российского респираторного общества
 15. Курбачева Оксана Михайловна, главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Центрального Федерального округа; профессор кафедры клинической

- аллергологии и иммунологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, профессор, д.м.н., член Президиума Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов
16. Лещенко Игорь Викторович, профессор кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н.
 17. Малахов Александр Борисович, главный внештатный детский специалист пульмонолог Департамента здравоохранения Москвы, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), д.м.н.
 18. Мещерякова Наталия Николаевна, ведущий научный сотрудник лаборатории реабилитации ФГУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России, к.м.н., член Российского респираторного общества
 19. Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, академик РАН профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России, член Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов
 20. Ненашева Наталия Михайловна, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, профессор, д.м.н., член Президиума Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов, член Российского Респираторного общества
 21. Новик Геннадий Айзикович, главный внештатный аллерголог-иммунолог Северо-Западного Федерального округа, заведующий кафедрой детских болезней им. профессора И. М. Воронцова ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, профессор, д.м.н., заместитель председателя исполкома Союза педиатров России, член Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов

22. Павлова Ксения Сергеевна, ведущий научный сотрудник отделения бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, к.м.н., член Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов
23. Пампура Александр Николаевич, главный внештатный детский специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения Москвы, заведующий отделением аллергологии и клинической иммунологии обособленного структурного подразделения научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор, д.м.н., член Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов, член Союза педиатров России.
24. Селимзянова Лилия Робертовна, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза Педиатров России, к.м.н.
25. Фомина Дарья Сергеевна, главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения Москвы, заведующая Центром аллергологии и иммунологии ФГБУЗ ГКБ №52 ДЗМ г. Москвы, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), к.м.н., член Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов
26. Хаитов Муса Рахимович, главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог ФМБА России, директор ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, заведующий кафедрой иммунологии МБФ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член-корр. РАН, профессор, д.м.н., Президент Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов
27. Чучалин Александр Григорьевич, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, академик РАН, профессор, д.м.н., Председатель Правления Российского респираторного общества
28. Шишиморов Иван Николаевич, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России,

д.м.н., Президент Волгоградского регионального отделения Союза педиатров России

29. Эфендиева Камилла Евгеньевна, заместитель руководителя по образовательной и международной деятельности НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, к.м.н., ответственный секретарь Союза педиатров России

Конфликта интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-аллерголог-иммунолог
2. Врач-анестезиолог-реаниматолог
3. Врач общей практики (семейный врач);
4. Врач-педиатр;
5. Врач-педиатр городской (районный);
6. Врач-педиатр участковый;
7. Врач-пульмонолог;
8. Врач-терапевт;
9. Врач-терапевт подростковый;
10. Врач-терапевт участковый;
11. Врач функциональной диагностики

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

- доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 15 лет.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая

5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов
---	--

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

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 попросили прокомментировать прежде всего то,

насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайтах РРО, РААКИ, СПР для того, чтобы все заинтересованные лица имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, 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.

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1 Нормативные документы и ресурсы, на основании которых разработаны клинические рекомендации

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 916н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «пульмонология»
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 606н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «аллергология и иммунология»
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. № 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
4. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011 г., № 48, ст. 6724)
5. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10)
6. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников
7. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения
8. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций»
9. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации»

10. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг"

11. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. n 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы" (вступает в силу с 1 января 2020 года)

12. Приказ Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) от 24 ноября 2021 г. №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов»

13. Приказ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494

14. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>)

Приложение А3.2. Низкие, средние и высокие дозы ИГКС (монопрепарат или в комбинации с ДДБА) для подростков от 12 лет и взрослых

<i>Ингаляционный кортикостероид (моно или в комбинации с ДДБА)</i>	<i>Ежедневные дозы (мкг)</i>		
	<i>Низкие</i>	<i>Средние</i>	<i>Высокие</i>
Беклометазона дипропионат** (ДАИ, стандартные частицы)	200–500	>500–1000	>1000
Беклометазона дипропионат** (ДПИ или ДАИ ультрамелкие частицы)	100–200	>200–400	>400
Будесонид** (ДПИ или ДАИ стандартные частицы)	200–400	>400–800	>800
Циклесонид (ДАИ, ультрамелкие частицы)	80–160	>160–320	>320
Флутиказона фураат**(ДПИ) ¹	100		200
Флутиказона пропионат** (ДПИ)	100–250	>250–500	>500
Флутиказона пропионат** (ДАИ, стандартные частицы)	100–250	>250–500	>500
Мометазона фураат (ДПИ) ²	Зависит от типа ДПИ (см инструкцию к препарату)		
Мометазона фураат ³ (ДАИ, стандартные частицы)	200–400		>400

Примечание: эти лекарственные эквиваленты являются приблизительными и зависят от ряда факторов, в том числе ингаляционной техники.

ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор; * См. инструкцию по медицинскому применению.

*

¹ - Флутиказона фураат** зарегистрирован в РФ в составе фиксированной комбинации вилантерол+флутиказона фураат** ДПИ с 12 лет, а также в составе фиксированной комбинации Вилантерол+Умеклидиния бромид+Флутиказона фураат** ДПИ с 18 лет.

² - Мометазона фураат зарегистрирован в РФ в составе фиксированной комбинации мометазона фураат+индакатерол+ гликопиррония бромид для применения у взрослых с 18 лет на 4 и 5 степени терапии.

³ Мометазона фураат в ДАИ не зарегистрирован в РФ

Приложение А3.3. Низкие, средние и высокие дозы ИГКС (монопрепарат или в комбинации с ДДБА) для детей от 6 до 11 лет

Ингаляционный кортикостероид (моно или в комбинации с ДДБА)	Ежедневные дозы (мкг)		
	Низкие	Средние	Высокие
Беклометазона дипропионат** (ДАИ, стандартные частицы)	100–200	>200–400	>400
Беклометазона дипропионат** (ДАИ, ультрамелкие частицы)	50–100	>200–400	>200
Будесонид** (ДПИ или ДАИ стандартные частицы)	100–200	>200–400	>400
Будесонид** (небулизированный)	250–500	>500–1000	>1000
Флутиказона пропионат** (ДПИ)	50–100	>100–200	>200
Флутиказона пропионат** (ДАИ, стандартные частицы)	50–100	>100–200	>200

Примечание: эти лекарственные эквиваленты являются приблизительными и зависят от ряда факторов, в том числе ингаляционной техники.

ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор; * См. инструкцию по медицинскому применению.

Приложение А3.4. Низкие дозы для ежедневного применения у детей младше 5 лет

Ингаляционный кортикостероид	Низкие ежедневные дозы (мкг) (возрастные группы с доказанной безопасностью применения и хорошей эффективностью)
Беклометазона дипропионат** (ДАИ ¹ , стандартные частицы)	100 (5 лет и старше)
Беклометазона дипропионат** (ДАИ, ультрамелкие частицы)	50 (5 лет и старше)
Будесонид** (небулизированный)	500 (1 год и старше)
Флутиказона пропионат** (ДАИ, стандартные частицы) ²	50
Флутиказона фураат (ДПИ)	Недостаточно исследован у детей 5 лет и младше
Мометазона фураат (ДАИ, стандартные частицы)	100 (5 лет и старше)
Циклесонид (ДАИ, ультрамелкие частицы)	Недостаточно исследован у детей 5 лет и младше

¹ У детей ДАИ всегда следует использовать со спейсером

² Флутиказона пропионат зарегистрирован в Российской Федерации в виде монопрепарата для детей в возрасте от 1 года, в комбинации сальметерол + флутиказон** для детей с 4 лет.

Комбинация сальметерол + флутиказон** доступен так же в виде ДПИ для детей 4 лет и старше.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1. Алгоритм обследования пациента с подозрением на БА



**Приложение Б2. Подтверждение variability дыхательных объемов у детей в
возрасте старше 6 лет и взрослых**

Критерии	Интерпретация
1. Документально подтвержденная variability функции легких (один и более из перечисленных)	Чем сильнее выражена variability или чем чаще она выявляется, тем больше вероятность диагноза астмы При отрицательных первичных результатах исследование необходимо повторить в период ухудшения или ранним утром
Положительный тест на обратимость бронхиальной обструкции (исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов)	<u>Взрослые:</u> увеличение ОФВ1 более чем на 12% и >200 мл (вероятность диагноза БА выше, если увеличение ОВФ1 составляет >15% и >400 мл) <u>Дети:</u> увеличение ОФВ1 по сравнению с исходным уровнем на >12% от прогнозируемого.
Значительная variability PEF, измеряемого дважды в день (утром и вечером), в течение 2 недель	<u>Взрослые:</u> среднесуточная variability PEF >10% <u>Дети:</u> среднесуточная variability PEF >13%
Улучшение легочной функции через 4 недели лечения	<u>Взрослые:</u> увеличение ОФВ1 более чем на 12% и >200 мл (или ПСВ более, чем на 20%) по сравнению с исходным уровнем спустя 4 недели лечения ИГКС. Измерение проводится при отсутствии признаков респираторной инфекции.
Положительный тест с физической нагрузкой (исследование дыхательных объемов при провокации физической нагрузкой)	<u>Взрослые:</u> снижение ОФВ1 более, чем на 10% и >200 мл от исходного уровня [362]. <u>Дети:</u> снижение ОФВ1 более, чем на 12% от прогнозируемого или ПСВ более, чем на 15% от исходного уровня.
Положительный бронхопровокационный тест (исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов) (проводится у взрослых)	Снижение ОФВ1 по сравнению с исходным уровнем на 15% и более при стандартной гипервентиляции, использовании гипертонического солевого раствора или маннитола, или на 20% и более при использовании стандартных доз метахолина (с доступным для пробы веществом).
Значительная variability легочной функции между осмотрами (высокая специфичность, но низкая)	<u>Взрослые:</u> изменение ОФВ1 более, чем на 12% и >200 мл между консультациями специалиста (вне признаков респираторной инфекции) <u>Дети:</u> изменение ОФВ1 более, чем на 12% или изменение ПСВ более, чем на 15% между консультациями специалистов (в том числе и в период респираторной инфекции).

чувствительность)	
И	
2 <i>Документально подтвержденное ограничение эспираторного воздушного потока</i>	При снижении ОФВ1 подтверждено, что соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ также снижено по сравнению с нижней границей нормы ($>0,75$ - $0,80$ у взрослых и $>0,90$ у детей [363]).

**Приложение БЗ. Клинические признаки, повышающие вероятность БА у
детей младше 5 лет**

Вероятность БА Показатель	БА маловероятна	БА вероятна	Высокая степень вероятности БА
Симптомы, возникающие во время ОРИ	Кашель, затруднение дыхание, свистящие хрипы, длящиеся менее 10 дней	Кашель, затруднение дыхание, свистящие хрипы, длящиеся более 10 дней	Кашель, затруднение дыхание, свистящие хрипы, длящиеся менее 10 дней
Частота возникновения симптомов	2- 3 в год	>3 эпизодов в год, либо тяжелое течение и/или ухудшение симптоматики в ночное время	>3 эпизодов в год, либо тяжелое течение и/или ухудшение симптоматики в ночное время
Наличие симптомов вне эпизодов ОРИ	нет	Может появляться периодический кашель, свистящее или затрудненное дыхание	Может появляться периодический кашель, свистящее или затрудненное дыхание во время игр или смеха
Аллергоанамнез			Аллергическая сенсibilизация, атопический дерматит, пищевая аллергия, наличие БА у членов семьи

Таким образом, для ребенка до 5 лет с эпизодами рецидивирующего свистящего дыхания в анамнезе диагноз бронхиальной астмы становится более вероятным если:

- свистящее дыхание или кашель появляются на фоне физической нагрузки, смехе, плаче или в отсутствие явных признаков респираторной инфекции*
- наличие сопутствующих аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит) у самого ребенка или наличие сенсibilизации к аллергенам или астмы у родственников первой линии;*
- клиническое улучшение в течение 2-3 месячного курса низкодозной терапии ингаляционными глюкокортикоидами в сочетании с коротко действующими бета2-агонистами по требованию. При отмене терапии наступает ухудшение.*
- исключены альтернативные заболевания [21].*

Приложение Б4. Клинические признаки, свидетельствующие о высокой вероятности БА у взрослых

Клинические признаки, повышающие вероятность наличия БА	Клинические признаки, уменьшающие вероятность наличия БА
➤ Наличие более одного из следующих симптомов - хрипы, удушье, чувство заложенности в грудной клетке и кашель, особенно в случаях: ○ ухудшения симптомов ночью и рано утром; ○ возникновения симптомов при физической нагрузке, воздействии аллергенов и холодного воздуха; ○ возникновения симптомов после приема ацетилсалициловой кислоты** или бета-адреноблокаторов; ➤ Наличие атопических заболеваний в анамнезе; ➤ Наличие БА и/или атопических заболеваний у родственников; ➤ Распространенные сухие свистящие хрипы при выслушивании (аускультации) грудной клетки; ➤ Низкие показатели ПСВ или ОФВ₁ (ретроспективно или в серии исследований), необъяснимые другими причинами; ➤ Эозинофилия периферической крови, необъяснимая другими причинами.	➤ Выраженные головокружения, потемнение в глазах, парестезии; ➤ Хронический продуктивный кашель при отсутствии свистящих хрипов или удушья; ➤ Постоянно нормальные результаты обследования грудной клетки при наличии симптоматики; ➤ Изменение голоса; ➤ Возникновение симптомов исключительно на фоне простудных заболеваний; ➤ Наличие большого стажа курения (более 20 пачек/лет); ➤ Заболевания сердца; ➤ Нормальные показатели ПСВ или спирометрии при наличии клинических проявлений.

Примечание. ПСВ – пиковая скорость выдоха; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 сек

**Приложение Б5. Алгоритм подтверждения БА у пациентов, получающих
пробную терапию ИГКС (дети старше 6 лет и взрослые)**

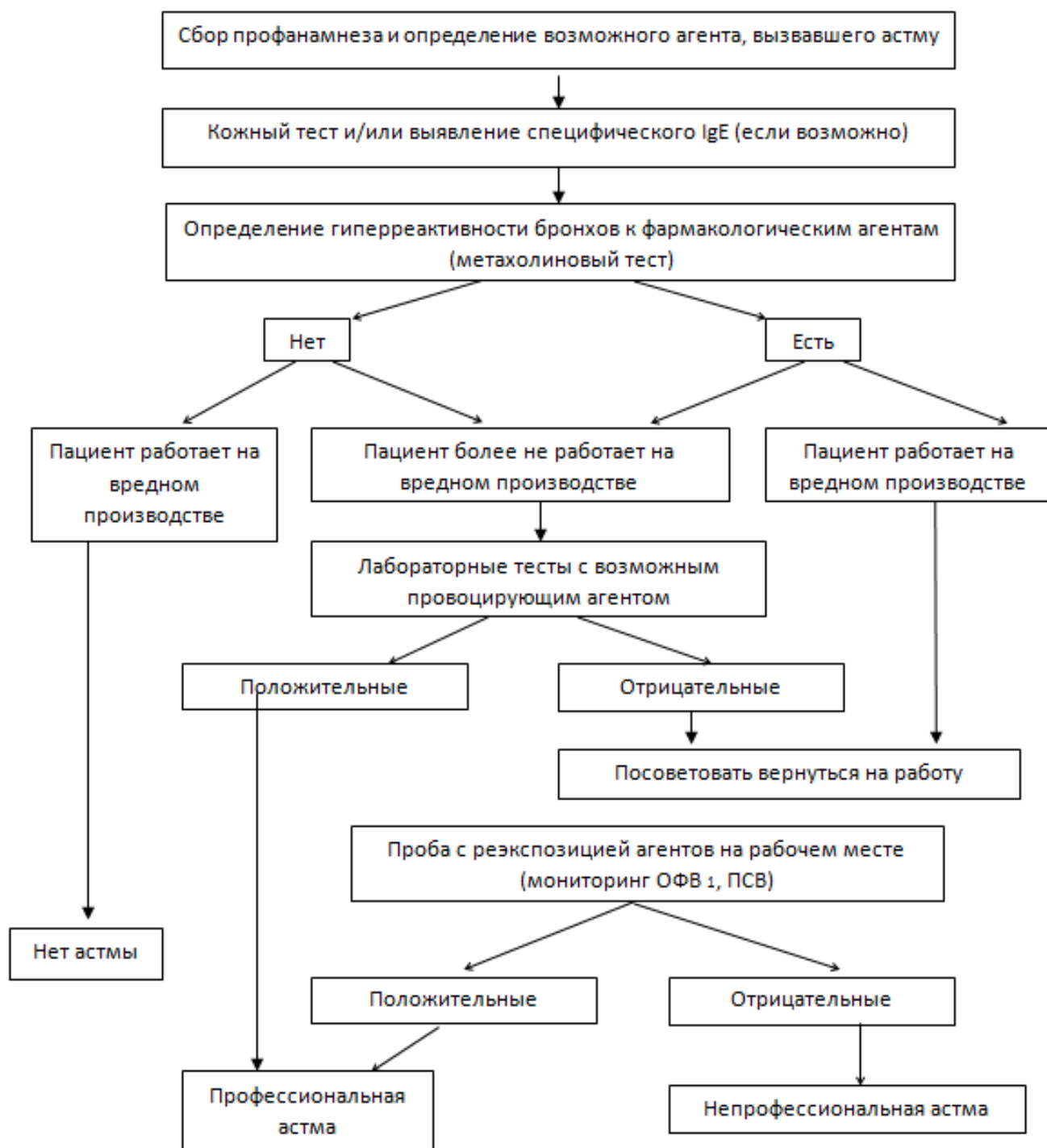
Статус пациента на момент осмотра	Интерпретация результатов и алгоритм подтверждения БА
Вариабельность респираторных симптомов и вариабельность функции легких (ограничение воздушного потока)	Диагноз астмы подтвержден Оценить уровень контроля над БА и схему лечения ИГКС-содержащими препаратами.
Вариабельность респираторных симптомов есть, но вариабельность ограничения воздушного потока отсутствует	• Рассмотрите возможность проведения повторной спирометрии после отмены препарата, обладающего бронхолитическим действием (4 часа-КДБА, 24 часа ИГКС+ДДБА (двухкратное использование в сутки), 36 часов ИГКС+ДДБА однократного применения или при наличии симптомов. • Проверьте между визитами вариабельность ОФВ1 и реакцию на препарат, обладающий бронхолитическим действием (бронходилатационный тест (Исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов)). Если показатели остаются нормальными – проведение дифференциального диагноза (см раздел Дифференциальный диагноз). • Если ОФВ1 составляет >70% от прогнозируемого: рассмотреть вопрос о снижении дозы ИГКС. Повторное обследование провести через 2-4 недели, затем рассмотреть возможность проведения бронхпровокационного теста (исследования дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов) или повторно провести бронходилатационный тест (исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов). • Если ОФВ1 составляет <70% от прогнозируемого: следует увеличить дозу ИГКС на 3 месяца в соответствии со ступенчатой терапией. Далее повторно оценить симптомы и функцию легких. При отсутствии ответа – возврат к прежней терапии и проведение дифференциальной диагностики.
Редкие респираторные симптомы, нормальная функция легких и отсутствие вариабельности ограничения воздушного потока	Проведите повторно бронходилатационный тест (Исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов) после отмены препарата, обладающего бронхолитическим действием, либо при наличии респираторных симптомов. В случае отрицательного результата теста - проведение дифференциальной диагностики (см. раздел Дифференциальный диагноз) Рассмотрите возможность отмены/снижения объема терапии ИГКС (см. таблицу Приложение Б4): При появлении симптомов и снижении функции легких БА считается подтвержденной. Необходимо повысить дозу ИГКС до предыдущей минимальной эффективной дозы.

	Если симптомы или показатели функции легких не изменились при минимальной дозе ИГКС - рассмотреть возможность прекращения терапии и дальнейшего наблюдения за пациентом в течение не менее 12 месяцев
Стойкая одышка и стойкое ограничение воздушного потока	Рассмотрите возможность увеличения дозы ИГКС в течение 3 месяцев с дальнейшей повторной оценкой симптомов и легочной функции. При отсутствии ответа - возврат к прежней терапии и проведение дифференциальной диагностики Рассмотреть возможность наличия у пациента как БА, так и ХОБЛ.

**Приложение Б6. Алгоритм снижения дозы ИГКС / отмены терапии при
подтверждении диагноза БА**

ОЦЕНКА СТАТУСА ПАЦИЕНТА
- Оцените текущее состояние пациента, включая уровень контроля над БА, функцию легких, факторы риска обострений - Если у пациента имеются факторы риска обострений астмы, дозу ИГКС необходимо снижать только под наблюдением врача. - Снижать дозу необходимо в благоприятный период: отсутствие ОРИ, отсутствие беременности, доступность лечащего врача. - Необходимо предоставить пациенту подробные рекомендации на случай ухудшения симптомов. - Убедиться, что у пациента имеется запас лекарственных средств для возобновления прежней терапии в случае обострения БА.
КОРРЕКЦИЯ ОБЪЕМА ТЕРАПИИ
Проинструктировать пациента о снижении дозы ИГКС на 25-50% или прекращении приема других лекарственных препаратов, которые пациент получает (например, ДДБА, антагонист лейкотриеновых рецепторов) Контрольный осмотр пациента необходимо провести через 2 - 4 недели
ОЦЕНКА ОТВЕТА НА СНИЖЕНИЕ ОБЪЕМА ТЕРАПИИ
- Повторная оценка контроля симптомов БА и легочной функции через 2-4 недели - Подтверждение диагноза БА в случае усиления симптомов или подтверждения вариабельности ограничения воздушного потока после отмены лечения. Минимальная эффективная доза ИГКС должна быть возобновлена. - Если нет ухудшения симптомов и признаков вариабельности ограничения воздушного потока на фоне низких доз ИГКС, следует прекратить лечение ИГКС и повторить оценку симптомов и функции легких спустя 2-3 недели. Наблюдать за пациентом не менее 12 месяцев [364].

Приложение Б7. Алгоритм диагностики профессиональной астмы



Приложение Б8. Примеры формулировки клинического диагноза БА

В диагнозе должны быть указаны:

- этиология (если установлена);
- степень тяжести;
- уровень контроля;
- степень дыхательной недостаточности;
- сопутствующие заболевания, которые могут оказать влияние на течение БА;
- при наличии – обострение с указанием его степени тяжести.

Примеры формулировок диагноза:

Бронхиальная астма, аллергическая, среднетяжелого течения, контролируемая. ДН 0ст. Аллергический ринит круглогодичный, легкое течение. Сенсибилизация к аллергенам клещей домашней пыли.

Бронхиальная астма, неаллергическая, эозинофильная, средней степени тяжести, частично контролируемое течение. ДН 0ст. Хронический полипозный риносинусит. Непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Бронхиальная астма, аллергическая, средней степени тяжести, обострение средней степени тяжести. ДН I ст. Аллергический ринит, персистирующий, тяжелое течение, обострение. Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам (деревья).

Бронхиальная астма, неаллергическая, тяжелое течение; обострение, тяжелое; астматический статус, компенсированная стадия. ДН I-IIст. Ожирение II ст.

Профессиональная бронхиальная астма, вызванная контактом со смешанной растительной пылью, аллергическая форма, средне-тяжелая, неконтролируемое течение. ДН 0ст. Профессиональный аллергический ринит. Гиперчувствительность к зерновой и мучной пыли (альфа-амилаза).

Приложение Б9. Дифференциальный диагноз астмы у взрослых, подростков и детей 6-11 лет

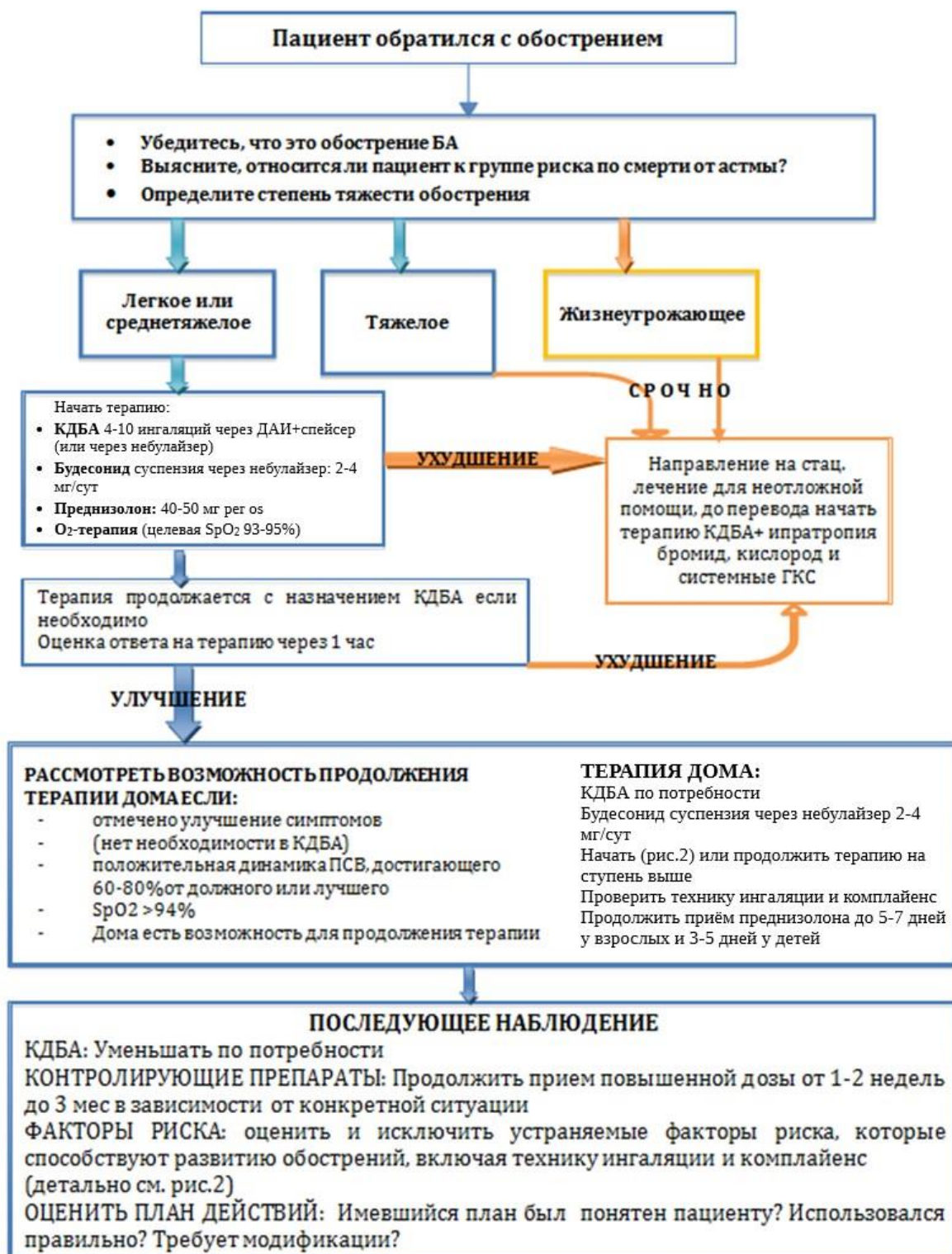
Возраст	Симптомы	Вероятная патология
6-11 лет	Чихание зуд, заложенность носа, першение в горле Внезапное появление симптомов, односторонние хрипы Рецидивирующие инфекции, продуктивный кашель Рецидивирующие инфекции, продуктивный кашель, синусит Сердечные шумы Преждевременные роды, симптомы с рождения Сильный кашель с продукцией слизи, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта	Хронический кашель, связанный с верхними дыхательными путями Аспирация инородного тела Бронхоэктазы Первичная цилиарная дискинезия Врожденные пороки сердца Бронхолегочная дисплазия Кистозный фиброз
12-39 лет	Чихание зуд, заложенность носа, першение в горле. Одышка, инспираторные хрипы (стридор) Головокружение, парестезии, вздохи Продуктивный кашель, рецидивирующие инфекции Сильный кашель с продукцией слизи Сердечные шумы Одышка, семейный анамнез ранней эмфиземы Внезапное появление симптомов	Хронический кашель, связанный с верхними дыхательными путями. Индукцированная ларингеальная обструкция. Гипервентиляция, дисфункциональное дыхание. Бронхоэктазы. Кистозный фиброз Врожденные пороки сердца Дефицит альфа1-антитрипсина Аспирация инородного тела
40+ лет	Одышка, инспираторные хрипы (стридор) Головокружение, парестезии, вздохи Кашель, мокрота, одышка при нагрузке, курение или вредное воздействие. Продуктивный кашель, рецидивирующие инфекции Одышка при физнагрузке, ночные симптомы, отеки лодыжек Лечение ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) Одышка при нагрузке, непродуктивный кашель, деформация пальцев («барабанные палочки») Внезапное появление одышки, боли в груди	Индукцированная ларингеальная обструкция Гипервентиляция, дисфункциональное дыхание ХОБЛ* Бронхоэктазы. Сердечная недостаточность. Кашель, связанный с приемом лекарств. Паренхиматозное заболевание легких Тромбоэмболия легочной

	Одышка, не реагирующая на бронхолитики	артерии. Центральная обструкция дыхательных путей
Все возраста	Хронический кашель, кровохарканье, одышка; и/или утомляемость, лихорадка, (ночная) потливость, анорексия, потеря веса	Туберкулез
	Длительные пароксизмы кашля, иногда стридор	Коклюш

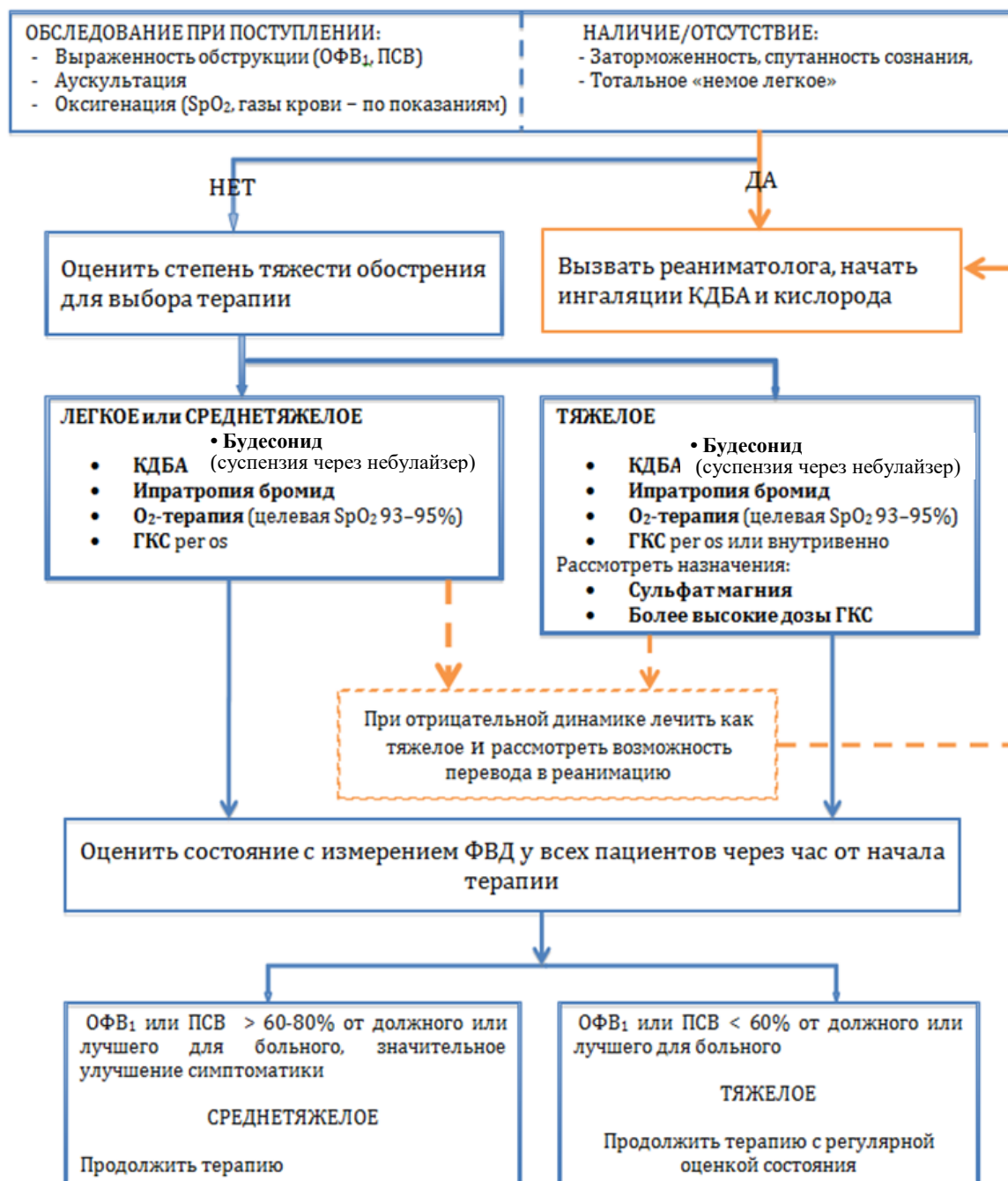
Приложение Б10. Дифференциальный диагноз астмы у детей 5 лет и младше

Диагноз	Клинические проявления
Рецидивирующие респираторные инфекции	Кашель, насморк, заложенность носа в течение <10 дней; между инфекциями симптомы отсутствуют
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Кашель при кормлении; рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей; легкая рвота, особенно после больших порций кормления; отсутствие эффекта на терапию БА
Аспирация инородного тела	Эпизод резкого, сильного кашля и/или стридора во время еды или игры; рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей и кашель; очаговые изменения в легких
Коклюш	Затяжные пароксизмы кашля, часто со стридором и рвотой
Персистирующий бактериальный бронхит	Постоянный влажный кашель; нет эффекта на терапию БА
Врожденные структурные аномалии, например: Трахеомалиция, Врожденная бронхогенная киста	Шумное дыхание при плаче, приеме пищи или при инфекциях верхних дыхательных путей (шумный вдох (при экстраторакальной локализации) или выдох (при интраторакальной локализации); резкий кашель; втяжение уступчивых мест грудной клетки на вдохе или выдохе; симптомы часто присутствуют с рождения; отсутствие эффекта от лечения БА.
Туберкулез	Постоянное шумное дыхание и кашель; лихорадка, не снижающаяся от рутинной антибиотикотерапии; увеличенные лимфатические узлы; нет эффекта от КДБА и ИГС; контакт с больным туберкулезом
Врожденные пороки сердца	сердечный шум; цианоз при приеме пищи; неспособность к процветанию; тахикардия; тахипноэ или гепатомегалия; нет эффекта от лечения БА.
Кистозный фиброз	Кашель вскоре после рождения; рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей; мальабсорбция; рыхлый жирный объемный стул
Первичная цилиарная дискинезия	кашель и рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей; респираторный дистресс новорожденных, хронические ушные инфекции и постоянные выделения из носа с рождения; отсутствие эффекта от лечения БА; situs inversus встречается примерно у 50% детей.
Сосудистое кольцо	Постоянное шумное дыхание; нет ответа на терапию БА.
Бронхолегочная дисплазия	Недоношенность с очень низкой массой тела, потребность в длительной ИВЛ или дополнительной дотации кислорода; проблемы с дыханием присутствуют с рождения
Первичный иммунодефицит	Рецидивирующая лихорадка и инфекции (в том числе нереспираторные); отставание в развитии
Ларингеальная дисфункция	Стридор; аномальный крик

Приложение Б11. Алгоритм лечения обострения БА на амбулаторном этапе у взрослых, подростков и детей от 6 до 11 лет



Приложение Б12. Алгоритм ведения пациентов с обострением БА на госпитальном этапе



Приложение Б13. План действий при обострении БА для взрослых и подростков

Исходная терапия	Изменение терапии (в течение 1-2 недель) при обострении БА
Повышение дозы препаратов для облегчения симптомов БА	
Низкие дозы ИГКС+формотерол	Увеличить частоту приема низких доз ИГКС+формотерол по потребности (для пациентов, получающих ИГКС+формотерол по потребности или в качестве базисной терапии плюс ИГКС+формотерол по потребности (в режиме единого ингалятора) ¹
КДБА	Увеличить частоту применения КДБА. Для ДАИ добавить спейсер
Комбинация ИГКС+КДБА	Увеличение числа ингаляций по потребности ИГКС+КДБА ²
Увеличение объема базисной терапии	
ИГКС+формотерол базисная терапия + по потребности (в режиме единого ингалятора)	Продолжение базисной терапии в прежнем объеме, увеличение дозы ИГКС+формотерол по потребности ¹
Базисная терапия ИГКС + КДБА по потребности	Рассмотреть увеличение дозы ИГКС в 4 раза
Базисная терапия ИГКС+формотерол + КДБА по потребности	Рассмотреть увеличение дозы ИГКС+формотерола в 4 раза ¹
ИГКС+ДДБА плюс КДБА по потребности	Переход на более высокую дозу ИГКС+ДДБА. У взрослых рассмотреть возможность добавления отдельного ингалятора ИГКС для увеличения дозы в четыре раза.
Добавить СГКС и связаться с врачом; пересмотр перед отменой	
СГКС (преднизолон**)	Добавлять СГКС при тяжелых обострениях (например, при ПСВ или ОФВ1 <60% от индивидуального наилучшего или прогнозируемого), или если пациент не отвечает на лечение в течение 48 часов. Предпочтителен утренний прием Взрослые: преднизолон** ¹ 40-50 мг/сут, обычно в течение 5-7 дней. Если СГКС назначаются менее чем на 2 недели, постепенной отмены не требуется.

¹ Максимальная суточная доза для взрослых и подростков составляет 12 ингаляций будесонида+формотерол** (по формотеролу** 54 мкг) или 8 ингаляций беклометазона+формотерол** (48 мкг формотерола**).

Для детей в возрасте от 6 до 11 лет, получающих терапию в режиме единого ингалятора максимальная суточная доза #будесонида+формотерол** составляет 8 ингаляций.

В РФ режим единого ингалятора зарегистрирован для детей с 12 лет, таким образом, назначение в режиме по потребности для детей от 6 до 11 лет – off label

Приложение Б14. План действий при обострении БА для детей младше 5 лет

1. При появлении признаков обострения начать с 200 мг сальбутамола** (2 ингаляции) через спейсер с лицевой маской.
2. Ингаляции можно повторить дважды с интервалом в 20 минут.
3. При обострении БА на фоне ОРИ – высокие дозы небулированного ИГКС
4. Если ребенок получает базисную терапию ИГКС – удвоить дозу препарата
5. Если ребенок получает базисную терапию ингибиторами антилейкотриеновых препаратов – добавить ИГКС в низких дозах.

Приложение Б15. Выбор средства доставки лекарственного препарата

При назначении ингаляционной терапии пациенту с БА подбор средства доставки лекарственного препарата осуществляют персонализированно с целью повышения эффективности назначенного лечения [21, 365].

Основные типы для ингаляционной доставки ЛС на сегодняшний день это:

- Дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), использующиеся преимущественно со спейсером;
- ДАИ, активируемые вдохом (ДАИ-АВ);
- Дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ);
- «мягкие» аэрозоли (soft-mist) Респимат
- небулайзеры [365].

Выбор ингаляционного устройства зависит от способности пациента правильно использовать; предпочтений пациента; объемной скорости вдоха (скорость воздушного потока на вдохе, л/мин); внутреннего сопротивления (респираторного сопротивления) устройства; возможности обучить пациента технике ингаляции и контролировать ее в дальнейшем

Для пациентов от 6 лет и старше предпочтительными ингаляционными устройствами являются ДПИ или ДАИ, активируемый вдохом или ДАИ со соответствующим спейсером с мундштуком [21, 365].

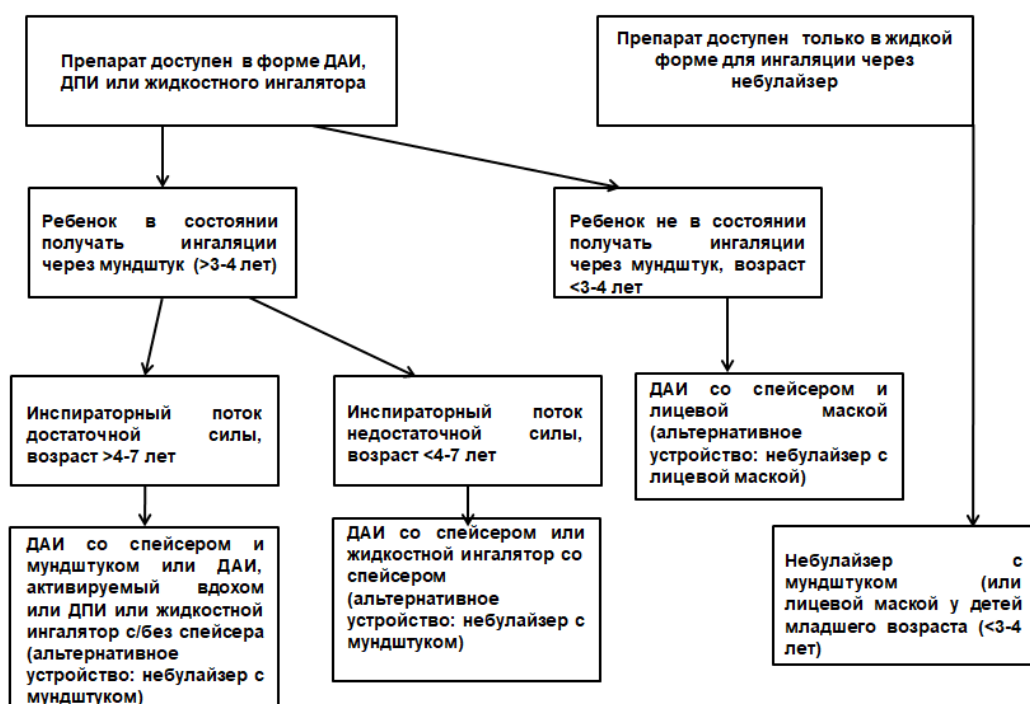
Для пациентов младше 5 лет оптимальным устройством доставки лекарственного препарата может быть дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером с лицевой маской или без нее в зависимости от возраста; для самых маленьких пациентов, в случае инициации терапии, а также при обострении может быть выбран небулайзер (для ингаляций с лицевой маской или с мундштуком).

Алгоритм выбора средств доставки у взрослых и детей различных возрастных – Приложение Б9.2.

При назначении терапии проводят обучение пациента с БА (а также его родителей, опекунов) технике ингаляции, в дальнейшем - контролируют ее соблюдение с целью оптимизации лечения. [21, 365].

Неправильная техника ингаляции является основной причиной недостаточного контроля над БА. Прежде чем приступить к пересмотру объема терапии [21, 366].

Алгоритм выбора устройства доставки для ингаляционной терапии у детей



Приложение Б16. Алгоритм перехода на нижнюю ступень лечения у взрослых и подростков с хорошо контролируемой астмой

Основные принципы снижения объема терапии (переход на ступень вниз) БА - рассмотреть возможность снижения дозы у пациента с хорошо контролируемой БА и стабильной функцией легких в течение 3 мес и более - при наличии обострений в течение последнего года и стойком ограничении воздушного потока снижение дозы проводится под строгим наблюдением врача - выбирать подходящее время (вне ОРВИ, пациент не путешествует, отсутствие беременности) - контроль и фиксация симптомов, оценка факторов риска, четкий план действий - снижение дозы ИГКС на 25-50% с интервалом в 3 месяца возможно и безопасно для большинства пациентов [361]		
Текущая ступень	Текущая терапия и дозы	Опции для снижения дозы
5 ступень	Высокая доза ИГКС+ДДБА плюс СГКС	- Оптимизировать ингаляционную терапию и снизить дозу СГКС: - Снизить дозу СГКС под контролем эозинофилов мокроты - Альтернирующее лечение СГКС - Заменить СГКС на высокодозные ИГКС - При тяжелой астме Т2 добавить биологическую терапию и снизить дозу СГКС
	Высокая доза ИГКС+ДДБА плюс другой вид терапии	- Обратиться за консультацией к специалисту
4 ступень	Средние или высокие дозы ИГКС+ДДБА (поддерживающая терапия)	- Продолжить комбинацию ИГКС+ДДБА с 50% снижением ИГКС, - Отмена ДДБА может привести к ухудшению состояния - Переход на терапию с использованием ИГКС+формотерол в режиме единого ингалятора с более низкой поддерживающей дозой
	Средняя доза ИГКС+формотерол поддерживающая терапия и по потребности ¹	- Снизить поддерживающую дозу ИГКС+формотерола ¹ до низкой и продолжать прием в режиме по потребности
	Высокая доза ИГКС + второй препарат базисной терапии	- Снизить дозу ИГКС на 50% и продолжить прием второго препарата.
3 ступень	Низкие дозы ИГКС+ДДБА (поддерживающая терапия)	- Снизить дозу ИГКС+ДДБА до одного раза в день - Отмена ДДБА может привести к ухудшению состояния
	Низкая доза ИГКС+формотерол поддерживающая	- Снизить поддерживающую дозу ИГКС+формотерола ¹ до одного раза в день + низкие дозы ИГКС+формотерола ¹ по

	терапия потребности ¹	+по потребности. - Рассмотреть возможность перехода на низкие дозы ИГКС+формотерола ¹ только по потребности.
	Средние или высокие дозы ИГКС	- Снизить дозу ИГКС на 50% - Добавление антилейкотриеновых препаратов или ДДБА может позволить снизить дозу ИГКС
2 ступень	Низкие дозы ИГКС (поддерживающая терапия)	- Однократная ежедневная ингаляция (будесонид**, циклесонид, мометазон**). - Переход на низкодозовый ИГКС+формотерол по потребности. - Переход на ингаляции ИГКС при использовании КДБА по потребности
	Низкие дозы ИГКС (поддерживающая терапия) или антилейкотриеновые препараты	- Переход на низкодозовый ИГКС+формотерол по потребности. - Полный отказ от применения ИГКС у взрослых и подростков не рекомендуется, так как повышается риск обострений при использовании только КДБА

¹режим единого ингалятора - низкие дозы будесонида+формотерол** или беклометазона+формотерол**

Приложение Б17. Вторичная профилактика БА (взрослые, подростки, дети)

Меры профилактики	Рекомендации
Прекращение курения, пассивного курения и использования вэйпов	○ Настоятельно рекомендовать пациентам с БА отказаться от курения ○ Рекомендовать родителям детей с БА не курить и не разрешать другим курить в присутствии ребенка (в помещении, автомобиле и проч) ○ Настоятельно рекомендовать пациентам с БА избегать воздействия окружающего дыма. ○ Обследовать курильщиков/бывших курильщиков на предмет наличия ХОБЛ или сочетания БА и ХОБЛ, поскольку может возникнуть необходимость дополнительной стратегии лечения.
Физическая активность	▪ Поощрять пациентов с БА к регулярным занятиям физической культурой, так как это полезно для здоровья в целом. ▪ Предоставить пациенту рекомендации по профилактике бронхokonстрикции, вызванной физической нагрузкой, с помощью ○ разминки перед физической нагрузкой ○ применения КДБА (или ИГКС+КДБА) перед физической нагрузкой ○ применения низкодозового ИГКС+формотерол перед физической нагрузкой; ▪ Регулярная физическая активность улучшает сердечно-легочную функцию и положительно сказывается на контроле БА, в т.ч. при занятиях плаванием у молодых людей с астмой. ▪ Внедрение физической активности в повседневную жизнь взрослых пациентов с средне-тяжелой/тяжелой БА приводит к улучшению состояния. ▪ Отсутствуют доказательства о предпочтительном типе физической активности при БА
Минимизация экспозиции аллергенов и раздражителей на рабочем месте и дома (ПБА)	• Рекомендовано у пациентов с поздним дебютом БА уточнить информацию о возможном воздействии раздражающих газов или частиц как на рабочем месте, так и дома. • При установлении диагноза ПБА как можно скорее выявить и устранить воздействие на пациента сенсibilизирующих агентов, вызывавших заболевание. • Пациентов с подозрением на ПБА или подтвержденным диагнозом следует незамедлительно направить в специализированное медицинское учреждение.
Отказ от лекарственных средств, которые могут ухудшить течение БА	➤ Рекомендовано перед назначением НПВП уточнить у пациента наличие диагноза БА. Советуйте пациентам прекратить их применение, если БА обостряется. ➤ Рекомендовано уточнять у пациентов с БА о сопутствующей терапии. ➤ Аспирин и НПВП обычно не противопоказаны при БА за исключением случаев, когда в анамнезе у пациента

	имеется неблагоприятная реакция на эти препараты. ➤ Решение о назначении бета-блокаторов (пероральных или применяемых в офтальмологии) принимается в каждом конкретном случае. Начинать лечение нужно под наблюдением врача. ➤ БА не является абсолютным противопоказанием в случае необходимости назначения кардиоселективных бета-блокаторов. Однако, следует учитывать относительные риски/пользы.
Здоровое питание	Следует рекомендовать пациентам с БА придерживаться диеты с высоким содержанием овощей и фруктов с учетом общей пользы для здоровья.
Избегать контакта с аллергенами в помещении	✓ Избегание аллергенов не рекомендуется в качестве основной стратегии при лечении БА. ✓ Устранение сырости или плесени в доме уменьшает симптомы астмы и использование лекарственных препаратов у взрослых. ✓ Для пациентов, сенсibilизированных к клещам домашней пыли и/или домашним животным, имеются ограниченные данные о клинической пользе данной стратегии при БА (только у детей) ✓ Стратегии по снижению экспозиции аллергенов часто сложны и дорогостоящи. Отсутствуют валированные методы идентификации пациентов, которым данная стратегия может принести реальную пользу.
Снижение веса	• Рекомендовано включить программу снижения веса в план лечения пациентов с ожирением и БА. • Для взрослых пациентов с ожирением и БА диета для снижения веса плюс аэробные и силовые упражнения два раза в неделю более эффективны для контроля симптомов, чем только диета.
Дыхательные упражнения	Дыхательные упражнения могут быть полезным дополнением к фармакотерапии БА относительно симптомов и качества жизни, однако, не снижают риск обострений и не оказывают влияния на функцию легких
Избегать контакта с факторами загрязнения окружающей среды (поллютанты) в доме.	Рекомендовать пациентам с БА использовать экологичные источники тепла и оборудование для приготовления пищи. По возможности указанные приборы должны выводить вещества, загрязняющие воздух на улицу.
Избегать контакта с аллергенами внешней среды	Для сенсibilизированных пациентов при повышенной концентрации пыльцы и плесени в окружающей среде рекомендовано держать окна закрытыми, меньше выходить на улицу, пользоваться кондиционером. Это помогает снизить воздействие аллергенов.
Работа со стрессовым фактором	Рекомендовано объяснить пациенту о необходимости работы с эмоциональным стрессом, если он ухудшает течение БА. Методы релаксации и дыхательные упражнения могут быть полезны. Рекомендовано направить пациента с симптомами тревоги и депрессии к специалисту для оценки психического здоровья.

Устранение социальных рисков	Исследованиями подтверждено, что комплексные меры по устранению социальных рисков могут помочь снизить у пациентов детского возраста потребность в обращениях за неотложной помощью и госпитализациях
Избегать контакта с факторами загрязнения окружающей среды (поллютанты) на улице/или погодными факторами	• При неблагоприятных условиях окружающей среды (очень холодная погода или высокая загрязненность воздуха) рекомендуется по возможности оставаться в помещении с контролируемым климатом и избегать повышенной физической активности на открытом воздухе. • Избегать пребывания в загрязненной окружающей среде во время ОРВИ.
Избегать пищевых продуктов при пищевой сенсibilизации и аллергии	✓ Отказ от пищи не рекомендуется, если только не доказана аллергия или сенсibilизация к пищевым химическим компонентам с помощью оральных провокационных проб. ✓ Для пациентов с подтвержденной пищевой аллергией отказ от пищевых аллергенов может уменьшить количество обострений БА ✓ При подтвержденной сенсibilизации к пищевым химическим компонентам, полный отказ от них обычно не требуется, так как ✓ чувствительность часто снижается при улучшении контроля над БА.

Приложение В. Информация для пациента

Бронхиальная астма (БА) – хроническое заболевание, при котором в нижних дыхательных путях (бронхах) происходит воспаление. Это воспаление не вызвано микробами, а возникает в результате контакта человека с аллергенами, раздражающими веществами, профессиональными факторами, а также в результате некоторых иных обстоятельств.

В результате такого воспаления выделяются различные вещества, которые приводят к сокращению мышц вокруг стенок дыхательных путей, отеку, накоплению слизи (мокроты), в связи с чем просвет дыхательных путей становится узким, что затрудняет движение воздуха. У человека, болеющего БА, возникает ощущение затруднения дыхания, чувства тяжести в груди, появляются свисты и хрипы в грудной клетке, кашель. Наиболее тяжелым проявлением БА является удушье. Не у каждого больного имеются все эти симптомы. Некоторые люди испытывают их время от времени при контакте с провоцирующим фактором; некоторые испытывают их все время, если БА не контролируется.

Наиболее частой (но не единственной) причиной развития БА является аллергия. Аллергены, которые могут вызывать БА, разнообразны – шерсть, перхоть и слюна животных, пыльца растений, домашняя пыль, споры плесневых грибов, профессиональные аллергены, пищевые продукты и пищевые добавки. Нередко при этом БА сопутствуют другие аллергические заболевания, в том числе аллергический ринит (насморк), который возникает как следствие аллергического воспаления в слизистой оболочке носа. БА развивается чаще в детстве или у подростков, однако может начаться в любом возрасте.

Врач диагностирует БА на основании жалоб пациента, его истории болезни, данных осмотра, а также ряда исследований. Важнейшим из них является спирометрия (исследование функции легких), которое выявляет сужение бронхов и часто – их расширение после применения бронхорасширяющих препаратов. Также пациентам с БА может быть рекомендовано проведение аллергологического тестирования (путем кожных проб или определения аллерген-специфических иммуноглобулинов Е в крови) с целью выявления аллергена, на который человек реагирует. Кроме того, при обследовании пациентов с БА в анализах крови и мокроты может быть выявлено повышение особых клеток – эозинофилов, играющих важную роль в развитии БА.

После установления диагноза врач назначает лечение. В случае аллергической БА оно начинается с ограничения контакта с виновным аллергеном. При подтвержденной аллергии на домашнего животного пациента рекомендуется минимизировать общение с ним (лучшим вариантом является «отдать в хорошие руки»). Пациентам с бытовой аллергией рекомендуется использовать только синтетические постельные принадлежности, не держать цветы в горшках с открытой землей, убирать ковры, книги держать под стеклом, а также использовать пылесос и очиститель воздуха с фильтром HEPA. Во время уборки человеку, страдающему аллергией к домашней пыли, следует уходить из помещения или надевать маску. Болеющему БА следует обсудить со специалистом возможность профессиональной вредности на рабочем месте.

Важны также общие мероприятия по укреплению здоровья – борьба с курением, избыточным весом, заболеваниями носа, физические тренировки, профилактическая вакцинация (в т.ч. против вируса гриппа, пневмококковой инфекции).

Лекарственное лечение БА состоит из назначения ингаляционной терапии, содержащей вещества, расширяющие бронхи и подавляющие аллергическое воспаление. Лечебным (противовоспалительным) компонентом такой терапии являются ингаляционные кортикостероиды (ингаляционные «гормоны»). Ингаляционные гормоны безопасны и не вызывают каких-либо значимых осложнений. Основными неприятностями, которые могут возникать при их применении, являются осиплость голоса и «молочница» во рту. Для профилактики этих осложнений рекомендуется полоскание рта и горла каждый раз после ингаляции таких лекарств. Бронхорасширяющие вещества, в свою очередь, расслабляют мышечный слой стенки дыхательных путей, снимая их спазм.

Современные ингаляторы (как в виде порошка, так и в виде аэрозоля) являются комбинированными и содержат в одном устройстве сразу два или три лекарства – ингаляционные кортикостероиды и бронхорасширяющие компоненты 12-ти или 24-ти часового действия. Эти комбинированные ингаляторы используются в качестве базисного лечения и применяются ежедневно и длительно. Они уменьшают выраженность воспаления и помогают предотвратить симптомы. Более того, некоторые из таких ингаляторов могут использоваться и как препарат скорой помощи по потребности (так называемая терапия единым ингалятором, в настоящее время являющаяся предпочтительной). Также возможны стратегии использования различных ингаляторов для базисной терапии и терапии по потребности, при этом в качестве препаратов скорой помощи применяют ингаляторы, содержащие только быстродействующие

бронхорасширяющие лекарства. Более того, в базисной терапии БА возможно сочетанное использования нескольких ингаляторов, содержащих лекарственные вещества различных групп.

В некоторых случаях пациентам с БА могут назначаться дополнительные противовоспалительные препараты в таблетированных формах. Врач-аллерголог-иммунолог, выявив причинный аллерген, может назначить особый вид лечения – аллерген-специфическую иммунотерапию, когда в виде подкожных инъекций или в виде капель или быстрорастворимых таблеток под язык, пациенту вводится аллерген, виновный в аллергической реакции. Иммунная система пациента «переучивается», формируется иммунная толерантность, что приводит к уменьшению выраженности проявлений аллергии вплоть до полного избавления от симптомов на длительных срок. При тяжелом течении БА, когда ни один другой метод лечения не позволяет достичь контроля, может быть назначена современная иммунобиологическая терапия.

Обострение БА – грозная ситуация, недооценивать которую нельзя. Если использование препаратов скорой помощи становится неэффективным, интервал между их приемом начинает сокращаться – необходимо незамедлительно обратиться к врачу или вызвать скорую помощь. Промедление в этом случае чревато серьезными осложнениями.

Залогом успеха лечения бронхиальной астмы является дисциплинированное соблюдение рекомендаций и назначений врача в полном объеме.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные
инструменты состояния пациента, приведенные в клинических
рекомендациях

Приложение Г1. Тест по контролю над астмой (АСТ)

Название на русском языке: **Тест по контролю над астмой**

Оригинальное название: **Asthma Control test (АСТ)**

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Schatz M., Sorkness C.A., Li J.T. et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. J. Allergy Clin.Immunol. 2006; 117: 549–556 [367].

Schatz M., Mosen D.M., Kosinski M., et al. Validity of the Asthma Control Test completed at home. Am. J. Manag.Care 2007; 13: 661–667 [368].

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- **вопросник**
- другое (уточнить): _____

Назначение: **инструмент для оценки контроля бронхиальной астмы у взрослых пациентов и подростков старше 12 лет**

Содержание (шаблон):

Вопросы					Баллы
1. Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?					
все время	очень часто	иногда	редко	никогда	
1	2	3	4	5	
2. Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?					
чаще, чем раз в день	1 раз в день	от 3 до 6 раз в неделю	1 или два раза в неделю	ни разу	
1	2	3	4	5	
3. Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?					
4 ночи в неделю или чаще	2-3 ночи в неделю	1 раз в неделю	1 или 2 раза	ни разу	
1	2	3	4	5	
4. Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстроедействующий					

ингалятор (например, Вентолин, Беродуал, Атровент, Сальбутамол) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин небулы)?					
3 раза в день или чаще	1 или 2 раза в день	2 или 3 раза в неделю	1 раз в неделю или реже	ни разу	
1	2	3	4	5	
5. Как бы Вы оценили, насколько Вам удавалось контролировать астму за последние 4 недели?					
совсем не удавалось контролировать	плохо удавалось контролировать	в некоторой степени удавалось контролировать	хорошо удавалось контролировать	полностью удавалось контролировать	
1	2	3	4	5	
Итого					

Ключ (интерпретация): шкала АСТ включает в себя 5 пунктов для самостоятельного заполнения пациентом, каждому пункту присваивается значение от 1 до 5 баллов, которые затем суммируются (общее значение шкалы – 5–25 баллов). Сумма 25 баллов означает полный контроль; сумма 20-24 балла означает, что астма контролируется хорошо; сумма 19 баллов и меньше свидетельствует о неконтролируемой астме.

Пояснения:

- 25 баллов - Вы **ПОЛНОСТЬЮ КОНТРОЛИРОВАЛИ** астму за последние 4 недели. У Вас не было симптомов астмы и связанных с ней ограничений. Проконсультируйтесь с врачом, если ситуация изменится
- от 20 до 24 баллов - за последние 4 недели Вы **ХОРОШО КОНТРОЛИРОВАЛИ** астму, но не **ПОЛНОСТЬЮ**. Ваш врач поможет Вам добиться **ПОЛНОГО КОНТРОЛЯ**
- менее 20 баллов - за последние 4 недели Вам **НЕ** удавалось **КОНТРОЛИРОВАТЬ** астму. Ваш врач может посоветовать Вам, какие меры нужно применять, чтобы добиться улучшения контроля над Вашим заболеванием

Приложение Г2. Тест по контролю над астмой у детей (с-АСТ)

Название на русском языке: Тест по контролю над астмой у детей

Оригинальное название: Children Asthma Control test (с-АСТ)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Andrew H. Liu, Robert Zeiger et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. J. Allergy Clin.Immunol. 2007; 119: 817–825 [369].

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить): _____

Назначение: инструмент для оценки контроля бронхиальной астмы у детей в возрасте от 4-х до 11 лет

Содержание (шаблон):

ТЕСТ по контролю над астмой у ДЕТЕЙ

Попросите своего ребенка ответить на следующие вопросы.

1. Как у тебя дела с астмой сегодня?
0 Очень плохо 1 Плохо 2 Хорошо 3 Очень хорошо
2. Как сильно астма мешает тебе бегать, заниматься физкультурой или играть в спортивные игры?
0 Очень мешает, я совсем не могу делать то, что мне хочется 1 Мешает, и это меня расстраивает 2 Немного мешает, но это ничего 3 Не мешает
3. Кашляешь ли ты из-за астмы?
0 Да, все время 1 Да, часто 2 Да, иногда 3 Нет, никогда
4. Просыпаешься ли ты по ночам из-за астмы?
0 Да, все время 1 Да, часто 2 Да, иногда 3 Нет, никогда

На следующие вопросы ответьте самостоятельно, без участия ребенка.

5. Как часто за последние 4 недели Ваш ребенок испытывал какие-либо симптомы астмы в дневное время?
5 Ни разу 4 1-3 дня 3 4-10 дней 2 11-18 дней 1 19-24 дня 0 Каждый день
6. Как часто за последние 4 недели у Вашего ребенка было свистящее дыхание из-за астмы в дневное время?
5 Ни разу 4 1-3 дня 3 4-10 дней 2 11-18 дней 1 19-24 дня 0 Каждый день
7. Как часто за последние 4 недели Ваш ребенок просыпался по ночам из-за астмы?
5 Ни разу 4 1-3 дня 3 4-10 дней 2 11-18 дней 1 19-24 дня 0 Каждый день

ИТОГО:

Ключ (интерпретация): Тест состоит из 7 вопросов, причём вопросы с 1-го по 4- предназначены для ребёнка (4-балльная оценочная шкала ответов: от 0 до 3-х баллов), а вопросы 5–7 — для родителей (6-балльная шкала: от 0 до 5 баллов).

Результатом теста является сумма оценок за все ответы в баллах (максимальная оценка — 27 баллов). От её величины будут зависеть рекомендации по дальнейшему лечению пациентов. Оценка 20 баллов и выше соответствует контролируемой астме, 19 баллов и ниже означает, что астма контролируется недостаточно эффективно; пациенту рекомендуется воспользоваться помощью врача для пересмотра плана лечения

Пояснения: 20 баллов или больше – наличие контроля БА, 19 баллов или меньше – отсутствие контроля БА

Приложение Г3. Опросник по контролю симптомов астмы (ACQ-5)

Название на русском языке: **Опросник по контролю симптомов астмы (ACQ-5)**

Оригинальное название: **Asthma Control Questionnaire (ACQ)**

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur. Respir. J. 1999; 14: 902–907 [370].

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- **вопросник**
- другое (уточнить): _____

Назначение: **инструмент для оценки контроля бронхиальной астмы у пациентов от 6 лет и старше**

Содержание (шаблон):

Опросник по контролю симптомов астмы (ACQ-5)						
Впишите в круг справа в течение цифры, соответствующую номеру ответа, который лучше всего отражает Ваше состояние последней недели.						
В среднем, как часто за последнюю неделю Вы просыпались ночью из-за астмы?						
0 Никогда	1 Очень редко	2 Редко	3 Несколько раз	4 Много раз	5 Очень много раз	6 Не мог(-ла) спать из-за астмы
В среднем, насколько сильны были симптомы астмы, когда Вы просыпались утром в течение последней недели?						
0 Симптомы не было	1 Очень слабые симптомы	2 Слабые симптомы	3 Умеренные симптомы	4 Довольно сильные симптомы	5 Сильные симптомы	6 Очень сильные симптомы
В целом, насколько Вы были ограничены в своих профессиональных и повседневных занятиях из-за астмы в течение последней недели?						
0 Совсемне ограничен(-а)	1 Чуть-чуть ограничен(-а)	2 Немного ограничен(-а)	3 Умеренно ограничен(-а)	4 Очень ограничен(-а)	5 Чрезвычайно ограничен(-а)	6 Полностью ограничен(-а)
В целом, какую часть времени в течение последней недели у Вас были хрипы в груди?						
0 Одышки не было	1 Очень небольшая	2 Небольшая	3 Умеренная	4 Довольно сильная	5 Сильная	6 Очень сильная
В целом, была ли у Вас одышка из-за астмы в течение последней недели?						
0 Никогда	1 Очень редко	2 Редко	3 Иногда	4 Значительную часть времени	5 Подавляющую часть времени	6 Все время
Сложите все цифры, согласно Вашим ответам :						
Разделите сумму на 5 и оцените результат по шкале на обратной стороне :						

Ключ (интерпретация): **опросник состоит из 5 вопросов о частоте и степени выраженности симптомов астмы за последнюю неделю, выраженность симптомов оценивают по 7-балльной шкале от 0 до 6 баллов. Таким образом, общий индекс по**

опроснику ACQ-5 может варьировать от 0 – полностью контролируемая астма до 6 – абсолютно неконтролируемая астма. Значение $ACQ-5 < 0.75$ достоверно свидетельствует о хорошем контроле бронхиальной астмы, а $ACQ-5 > 1.5$ говорит о неконтролируемом течении заболевания

Пояснения: все баллы суммируются, затем сумма делится на число вопросов (5), т. О. общий индекс может быть равен от 0 до 6.

Приложение Г4. Опросник по контролю над БА у детей от 5 лет и младше (TRACK)

Название на русском языке: **Опросник по контролю над БА у детей от 5 лет и младше**

Оригинальное название: **Test for Respiratory and Asthma Control in Kids – TRACK)**

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Chipps B, Zeiger RS, Murphy K, Mellon M, Schatz M, Kosinski M, Lampl K, Ramachandran S. Longitudinal validation of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids in pediatric practices. Pediatrics. 2011 Mar;127(3):e737-47 [371].

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- **вопросник**
- другое (уточнить): _____

Назначение: **инструмент для оценки контроля бронхиальной астмы у пациентов от 5 лет и младше.**

Содержание (шаблон):

		Баллы
1	В течение последних 4 недель как часто Вашего ребенка беспокоили проблемы с дыханием, такие как свистящее дыхание, кашель или одышка? Нисколько 1 или 2 раза 1 раз в неделю 2 или 3 раза в неделю 4 и более раз в неделю ☐ 20 ☐ 15 ☐ 10 ☐ 5 ☐ 0	
2	В течение последних 4 недель как часто проблемы с дыханием у Вашего ребенка (свистящее дыхание, кашель или одышка) будили его/ее по ночам? Нисколько 1 или 2 раза 1 раз в неделю 2 или 3 раза в неделю 4 и более раз в неделю ☐ 20 ☐ 15 ☐ 10 ☐ 5 ☐ 0	
3	В течение последних 4 недель как часто проблемы с дыханием у Вашего ребенка (свистящее дыхание, кашель или одышка) мешали ему играть, ходить в школу или заниматься обычными делами, которые ребенок должен делать в его возрасте? Нисколько 1 или 2 раза 1 раз в неделю 2 или 3 раза в неделю 4 и более раз в неделю ☐ 20 ☐ 15 ☐ 10 ☐ 5 ☐ 0	
4	В течение последних 3 месяцев как часто Вам приходилось лечить проблемы с дыханием Вашего ребенка (свистящее дыхание, кашель или одышка) с помощью препаратов быстрого действия (сальбутамол, вентолин, ипратропия бромид/фенотерол, беродуал)? Нисколько 1 или 2 раза 1 раз в неделю 2 или 3 раза в неделю 4 и более раз в неделю ☐ 20 ☐ 15 ☐ 10 ☐ 5 ☐ 0	
5	В течение последних 12 месяцев как часто Вашему ребенку приходилось принимать пероральные кортикостеронды (преднизолон, дексаметазон) при проблемах с дыханием, не поддающихся лечению другими препаратами? Нисколько 1 или 2 раза 1 раз в неделю 2 или 3 раза в неделю 4 и более раз в неделю ☐ 20 ☐ 15 ☐ 10 ☐ 5 ☐ 0	
		Итого

						Score
1	During the <u>past 4 weeks</u> , how often was your child bothered by breathing problems, such as wheezing, coughing, or shortness of breath?					
	Not at all ☐ 20	Once or twice ☐ 15	Once every week ☐ 10	2 or 3 times a week ☐ 5	4 or more times a week ☐ 0	
2	During the <u>past 4 weeks</u> , how often did your child's breathing problems (wheezing, coughing, shortness of breath) wake him or her up at night?					
	Not at all ☐ 20	Once or twice ☐ 15	Once every week ☐ 10	2 or 3 times a week ☐ 5	4 or more times a week ☐ 0	
3	During the <u>past 4 weeks</u> , to what extent did your child's breathing problems, such as wheezing, coughing, or shortness of breath, interfere with his or her ability to play, go to school, or engage in usual activities that a child should be doing at his or her age?					
	Not at all ☐ 20	Once or twice ☐ 15	Once every week ☐ 10	2 or 3 times a week ☐ 5	4 or more times a week ☐ 0	
4	During the <u>past 3 months</u> , how often did you need to treat your child's breathing problems (wheezing, coughing, shortness of breath) with quick-relief medications (albuterol, Ventolin, Proventil, Maxair, ProAir, Xopenex, or Primatene Mist)?					
	Not at all ☐ 20	Once or twice ☐ 15	Once every week ☐ 10	2 or 3 times a week ☐ 5	4 or more times a week ☐ 0	
5	During the <u>past 12 months</u> , how often did your child need to take oral corticosteroids (prednisone, prednisolone, Orapred, Prelone, or Decadron) for breathing problems not controlled by other medications?					
	Not at all ☐ 20	Once or twice ☐ 15	Once every week ☐ 10	2 or 3 times a week ☐ 5	4 or more times a week ☐ 0	
					Total	

The brands mentioned herein are trademarks of their respective owners and are not trademarks of the AstraZeneca group of companies. The makers of these brands are not affiliated with and do not endorse AstraZeneca or its products.

Ключ (интерпретация): Опросник включает пять вопросов с оценкой за каждый от 0 до 20 баллов. Общее количество баллов суммируется, и если итоговое значение составляет менее 80 баллов, считается, что астма контролируется недостаточно хорошо.

Пояснения: Критериями включения в группу для проведения TRACK-теста являются: возраст больного менее 5 лет; не менее двух эпизодов одышки, свистящих хрипов или кашля продолжительностью не менее 24 ч; назначение бронхолитиков (β-агонисты, холинолитики или их комбинация) для скорой или неотложной терапии; подтвержденный диагноз БА.

Приложение Г5. Опросник по оценке уровня контроля симптомов

бронхиальной астмы у взрослых, подростков и детей от 6 до 11 лет

Оригинальное название: **опросник GINA (Global Initiative for Asthma)**

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2023. [Электронный ресурс], 10.06.2023. URL: <http://www.ginasthma.org/> [21].

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- **вопросник**
- другое (уточнить): _____

Назначение: **инструмент для оценки контроля бронхиальной астмы у детей старше 6 лет, подростков и взрослых**

Содержание (шаблон):

А. Контроль над симптомами БА				
За последние 4-е недели у пациента отмечались:		Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы чаще, чем 2 раза в неделю	ДА ☐ НЕТ ☐	Ничего из перечисленного	1-2 из перечисленного	3-4 из перечисленного
Ночные пробуждения из-за БА	ДА ☐ НЕТ ☐			
Потребность в КДБА для купирования симптомов чаще, чем 2 раза в неделю	ДА ☐ НЕТ ☐			
Любое ограничение активности из-за БА	ДА ☐ НЕТ ☐			
В. Факторы риска для неблагоприятных исходов				
Оценивать факторы риска при постановке диагноза и периодически, особенно у пациентов с обострениями.				
Измерять функцию легких (ОФВ ₁) в начале терапии, затем спустя 3-6 месяцев лечения ИГКС для регистрации лучших показателей функции легких пациента ОФВ ₁ пациента, и затем периодически для оценки риска.				
1) Факторы риска обострения				

Неконтролируемые симптомы	важный фактор риска развития обострения [372]	
Факторы, усиливающие риск обострений, даже если у пациента имеются незначительные симптомы БА.	<i>Лекарственные препараты</i>	Чрезмерное использование КДБА (≥ 3 ингаляторов (200 доз/месяц) в течение года связано с повышенным риском обострений БА и смертности, особенно если речь идет об использовании ≥ 1 флакона КДБА в месяц;
	<i>Сопутствующие заболевания</i>	Ожирение, хронический риносинусит, ГЭРБ, подтвержденная пищевая аллергия, беременность
	<i>Экспозиция</i>	Курение, электронные сигареты, воздействие аллергенов при наличии сенсibilизации, загрязнение воздуха
	<i>Психологические причины</i>	Существенные психологические или социально-экономические проблемы
	<i>Легочная функция</i>	Низкий ОФВ ₁ (особенно $<60\%$ должного), значительный ответ на бронходилататор
	<i>Маркеры воспаления типа T2</i>	Повышение уровня эозинофилов в крови, повышение FeNO (у взрослых с аллергической астмой, принимающих ИГКС)
	<i>Обострения в анамнезе</i>	Интубация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу БА; ≥ 1 тяжелого обострения за последние 12 месяцев.
2) Факторы риска для развития фиксированной обструкции дыхательных путей		
	<i>Анамнез</i>	Недоношенность, низкая масса тела при рождении и большая прибавка массы тела в младенческом возрасте, хроническая гиперсекреция слизи
	<i>Терапия</i>	Отсутствие терапии ИГКС пациента с тяжелым обострением в анамнезе
	<i>Экспозиция</i>	Табачный дым, вредные химические вещества; профессиональное или бытовое воздействие поллютантов
	<i>Обследование</i>	Низкий исходный показатель FEV ₁ , эозинофилия мокроты или крови
3) Факторы риска развития нежелательных побочных эффектов лекарств:		
- Системные: частое применение системных ГКС; длительное применение высоких доз или применение сильнодействующих ИГКС; также применение Р450-ингибиторов; - Локальные: высокие дозы или сильнодействующие ИГКС, плохая техника ингаляции.		

Ключ (интерпретация): согласно «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA 2023) для определения уровня контроля над симптомами заболевания у взрослых, подростков и детей 6-11 лет используют опросник, состоящий из 4 вопросов, позволяющий оценить состояние пациента за последние 4 недели. В зависимости от количества положительных ответов уровень контроля оценивают, как хороший, частичный или не контроль.

Пояснения: неконтролируемая бронхиальная астма – 3-4 клинических признака за последние 4 недели, частично контролируемая – 1-2 клинических признака за последние 4 недели, хорошо контролируемая – отсутствие перечисленных клинических признаков у пациента

**Приложение Г6. Дополнительный опросник по оценке уровня контроля
симптомов бронхиальной астмы у детей от 6 до 11 лет**

Контроль над симптомами БА	
Дневные симптомы	Спросите, как часто у ребенка бывает кашель, свистящее дыхание, одышка или тяжелое дыхание (с частотой в неделю или в день)? Что провоцирует симптомы? Как удастся справиться с симптомами?
Ночные симптомы	Кашель, пробуждение, усталость в течение дня? (Если единственным симптомом является кашель, рассмотрите другие диагнозы, такие как ринит или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь).
Использование препаратов, облегчающих симптомы	Как часто используются препараты, облегчающие симптомы БА? Необходимо дифференцировать использование препаратов перед физической нагрузкой (спортивной тренировкой) и их использованием для облегчения симптомов.
Уровень активности	Какие виды спорта/хобби/интересы есть у ребенка, в школе и в свободное время? Каков уровень активности ребенка по сравнению с его сверстниками или братьями и сестрами? Сколько дней ребенок отсутствует в школе? Постарайтесь получить точную картину дня ребенка от самого ребенка, не перебивая его и/или сопровождающее лицо.
Факторы риска неблагоприятного исхода.	
Обострение	Спросите, как вирусные инфекции влияют на астму ребенка? Мешают ли симптомы занятиям в школе или спортом? Как долго длятся симптомы? Сколько эпизодов было с момента последнего визита к врачу? Были ли неотложные обращения за амбулаторной или стационарной медицинской помощью? Имеется ли письменный план действий? Факторы риска обострений включают в себя наличие обострений в анамнезе, плохой контроль симптомов, низкую приверженность к лечению, низкий достаток и стойкий положительный БДТ даже если у ребенка симптомы малочисленны.
Легочная функция	Проверка легочной функции. Основное внимание уделяется ОФВ1 и соотношению ОФВ1/ФЖЕЛ. Изобразите эти значения в виде в процентах от предполагаемых значений, чтобы оценить временную тенденцию.
Побочный эффект	Проверяйте рост ребенка не реже одного раза в год, т.к. плохо контролируемая астма может влиять на рост, а скорость роста может быть ниже в первые 1-2 года лечения ИГКС. Спросите о кратности приема

	и дозе ИГКС и оральных кортикостероидов.
Факторы, относящиеся к лечению	
Техника ингаляции	Попросите ребенка показать, как он использует свой ингалятор. Проверьте технику с инструкцией к конкретному устройству.
Приверженность лечению	Спросите, имеются ли в доме назначенные ребенку лекарственные препараты (ингаляторы и/или таблетки)? Сколько дней в неделю ребенок пользуется ими (например, 0, 2, 4, 7 дней)? Легче ли ребенку помнить о необходимости приема лекарства утром или вечером? Где хранится лекарство - на виду ли оно, чтобы не забыть? чтобы не забыть? Проверьте дату на ингаляторе
Цели/опасения	Есть ли у ребенка, его родителей/опекунов какие-либо опасения по поводу астмы (например, страх перед лекарствами, побочными эффектами, помехами в деятельности)? лекарств, побочные эффекты, влияние на повседневную деятельность)? Каковы их цели в отношении лечения?
Сопутствующие заболевания	
Аллергический ринит	Зуд, чихание, обструкция носа? Может ли ребенок дышать через нос? Какие лекарства принимаются для лечения назальных симптомов?
Экзема	Нарушение сна, топические кортикостероиды?
Пищевая аллергия	Есть ли у ребенка аллергия на какие-либо продукты? (Подтвержденная пищевая аллергия является фактором риска смерти, связанной с астмой).
Ожирение	Проверьте индекс массы тела с поправкой на возраст. Спросите о диете и физической активности.
Другие исследования (при необходимости)	
Ведение дневника (в течение 2 недель)	Если на основании вышеприведенных вопросов невозможно четко оценить степень контроля заболевания, попросите ребенка или его родителей/опекунов вести ежедневный дневник, включающий внесение симптомов БА, лекарственных препаратов для облегчения симптомов, а также пиковой скорости выдоха (лучшее значение из 3-х показателей) в течение 2 недель
Тест с физической нагрузкой	Предоставляет информацию о гиперреактивности дыхательных путей и физической форме. Проводится в том случае, если при использовании других инструментов все равно трудно оценить контроль астмы.

Факторы риска стойкого ограничения воздушного потока - Тяжелая астма с несколькими госпитализациями - Бронхиолит в анамнезе
Факторы риска развития побочных эффектов лекарственных средств - Системные: Частые курсы оральных глюкокортикоидных лекарственных препаратов, высокие дозы и/или сильнодействующие ИГКС (см. вставку 6-7, с.184). - Местные: использование средних и высоких дозы ИГКС или сильнодействующих ИГКС; неправильная техника использования ингалятора; отсутствие защиты кожи и глаз при использовании ИГКС с помощью небулайзера или спейсера с маской.

- Ключ (интерпретация): согласно «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA 2023) для определения уровня контроля над симптомами заболевания у детей 5 лет и младше используют опросник, состоящий из 4 вопросов, позволяющий оценить состояние пациента за последние 4 недели. В зависимости от количества положительных ответов уровень контроля оценивают, как хороший, частичный или не контроль.
- Пояснения: неконтролируемая бронхиальная астма – 3-4 клинических признака за последние 4 недели, частично контролируемая – 1-2 клинических признака за последние 4 недели, хорошо контролируемая – отсутствие перечисленных клинических признаков у пациента.

**Приложение Г7. Дополнительный опросник по оценке уровня контроля
симптомов бронхиальной астмы у детей младше 5 лет**

А. Контроль симптомов БА		Уровень контроля симптомов БА		
Були ли за последние 4 недели у ребенка:		Хорошо контролируемый	Частично контролируемый	Неконтролируемый
Дневные симптомы астмы, длящиеся несколько минут и более 1 раза в неделю?	ДА ☐ НЕТ ☐	Ничего из перечисленного	1-2 пункта из перечисленного	3-4 пункта из перечисленного
Ограничивает ли ребенок свою активность в связи с БА (играет/бегает меньше, чем другие дети, быстро устает во время прогулки/игры)	ДА ☐ НЕТ ☐			
Потребность в КДБА более 1 раза в неделю	ДА ☐ НЕТ ☐			
Ночные пробуждения или ночной кашель, связанные с БА	ДА ☐ НЕТ ☐			
Б. Прогнозируемый риск неблагоприятных исходов при БА				
Факторы риска обострений астмы в ближайшие несколько месяцев - Неконтролируемые симптомы астмы - Одно или несколько тяжелых обострений (вызов бригады скорой помощи, госпитализация или курс оральных кортикостероидов) в течение предыдущего года - Начало обычного для ребенка сезона обострений (особенно осенью) - Экспозиция табачного дыма; воздействие поллютантов в помещении или на улице; экспозиция аллергенов в помещении (например, клещи домашней пыли, тараканы, домашние животные, плесень), особенно в сочетании с вирусной инфекцией [373] - Серьезные психологические или социально-экономические проблемы у ребенка или семьи - Низкая приверженность к приему ИГКС или неправильная техника ингаляции - Загрязнение окружающей среды (NO₂ и др поллютанты) [374]				

**Приложение Г8. Вопросы, которые могут помочь диагностировать БА у
ребенка младше 5 лет**

Вопросы, которые могут помочь диагностировать БА у ребенка младше 5 лет [21]

Бывают ли у Вашего ребенка свистящие хрипы? Свист – это высокочастотный шум, который может исходить из грудной клетки или из горла. <i>Если это возможно, попросите родителей зафиксировать на видео эпизод свистящего дыхания для того, чтобы от дифференцировать синдром бронхиальной обструкции от патологии верхних дыхательных путей.</i>
Просыпается ли Ваш ребенок ночью по причине кашля, свистящего дыхания, одышки, затруднения дыхания, тяжелого дыхания?
Останавливается ли Ваш ребенок во время бега или игры по причине кашля, свистящего дыхания, затруднения дыхания, тяжелого дыхания, одышки?
Появляется ли у Вашего ребенка кашель, свистящее дыхание, затруднение дыхания, тяжелое дыхание, одышка при смехе, плаче, контакте с животными или при нахождении в помещении, где курят?
Была ли диагностирована ранее у Вашего ребенка пищевая аллергия или атопический дерматит?
В Вашей семье кто-нибудь страдает бронхиальной астмой, поллинозом, пищевой аллергией, атопическим дерматитом, либо имеет другие заболевания, связанные с респираторными проблемами?