

2.3. Бронхиальная астма: клиническая диагностика и лечение

Н.П. Княжеская, Д.Г. Солдатов, А.С. Белевский, Д.С. Фомина

2.3. Asthma: clinical diagnosis and treatment

Nadezhda P. Knyazheskaya, Dmitry G. Soldatov, Andrey S. Belevskiy, Daria S. Fomina

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных и известных заболеваний. Термин «астма» впервые был введен древнегреческим врачом *Гиппократом* в IV в. до н. э. В переводе с греческого языка это слово означает «удушьё». Гиппократ искал ответ не только на вопросы, почему возникает БА, но и как можно ее лечить. Он считал, что заболевание развивается из-за различных явлений, таких как сырость, холод и другие факторы внешней среды [1]. В X–XI вв. не менее известный врач *Ибн Сина* описал БА как хроническую болезнь, сопровождающуюся внезапными приступами удушья, которые своим спастическим характером похожи на приступы эпилепсии. В XVI–XVII веках бельгийский ученый и врач *Ян Бантиста ван Гельмонт* отметил, что БА провоцируется пылью и жареной рыбой, а также провел параллель между астматическими приступами и дерматитом как различными проявлениями аллергической реакции. Кроме того, ван Гельмонт заметил, что симптомы БА часто возникали после вдыхания домашней пыли. Он также предположил, что патологические процессы, связанные с БА, происходят в бронхах. Как показало время, блестящая догадка ван Гельмонта была абсолютно верной. В 1698 г. *Джон Флойер* впервые определил бронхоконстрикцию как причину появления свистящего дыхания. Ему также принадлежат описания приступов БА и их связи с потенциальными триггерами. В конце XIX в. *Генри Хайд Солтер* утверждал, что частые и тяжелые приступы удушья не могут существовать долго без нанесения необратимого повреждения легких, известного в настоящее время как ремоделирование дыхательных путей. В 1-й пол. XX в. *Фрэнсис Ракеманн* впервые обратил внимание на гетерогенность БА. Он описал 2 клинических астматических фенотипа: внешний, предположительно вызванный аллергенами и характеризующийся более ранним началом заболевания, и внутренний, обусловленный эндогенными факторами самого организма и проявляющийся в более зрелом возрасте [2].

Во 2-й пол. XX в. БА стала одной из самых серьезных проблем здравоохранения. Пути совершенствования научных представлений об этом заболевании охватывали изучение различных его аспектов: распространенность в различных группах населения,

исследование фенотипов и эндотипов, влияние замещения одиночных пар оснований в генах у животных моделей с аллергической сенсibilизацией дыхательных путей. Таким образом, в настоящее время предлагаются новые и перспективные подходы к диагностике и лечению БА.

Определение бронхиальной астмы

БА является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые различаются по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариательной обструкцией дыхательных путей.

Первые попытки сформулировать определение БА основывались на клинической картине приступов заболевания и включали описание затрудненного и учащенного дыхания, приступообразного кашля. По мере совершенствования представлений стали актуальными и другие признаки БА. Прежде всего, это касается бронхиальной гиперреактивности (БГР), которую можно определить как повышенную чувствительность нижних дыхательных путей к различным раздражителям, проявляющуюся развитием бронхоспазма. Другой важной особенностью БА явилась характерная патоморфологическая картина заболевания по типу эозинофильного воспаления, выявленного при изучении биоптатов бронхов [3]. Это нашло отражение в одном из наиболее полных определений БА, опубликованном Национальным институтом сердца, легких и крови (NHLBI) в 2007 г.: «БА — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, при котором играют роль многие клетки и клеточные элементы, в т. ч. тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы и эпителиальные клетки. У восприимчивых лиц воспаление вызывает повторяющиеся эпизоды хрипов, одышки, тяжести в груди, кашель, особенно в ночное время или рано утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но обратимой обструкцией, спонтанно или за счет лечения. Воспаление также вызывает БГР по отношению к различным стимулам» [4].

Это определение, несмотря на описание основных особенностей заболевания, оказалось не-

достаточно точным с точки зрения комплексного описания всех эндо- и фенотипов заболевания. Согласно определению, эндотип заболевания – это субтип болезни, определяемый уникальным (или отличительным) функциональным или патофизиологическим механизмом. Фенотип – совокупность характеристик организма, развивающаяся в результате взаимодействия генетических факторов и окружающей среды. Предложенное определение соответствует фенотипам аллергической или эозинофильной неаллергической БА, проявляющимся при Т2-воспалительном эндотипе [5]. Но описание этого Т2-эндотипа, характерного для большинства пациентов с БА, оказалось недостаточно точным. На сегодняшний день выделяют не только эозинофильный, но и неэозинофильный эндотип БА (рис. 1). Таким образом, в патогенезе БА определяются Т2- и не Т2-эндотипы астмы. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов, так как эндотип – это молекулярная основа фенотипов [6–8]. Наличие нескольких эндотипов БА нашло свое отражение в определении данного заболевания как гетерогенного.

Также определение 2007 г. сохранило определенные проблемы в трактовке БГР. Например, даже у пациентов с неожиданными и тяжелыми приступами удушья все показатели проходимости дыхательных путей вне симптомов могут быть нормальными. У пациентов с сезонными проявлениями заболевания БГР может быть нормальной в течение

большой части года. Напротив, БГР часто встречается у людей без БА, но, например, с аллергическим ринитом. У других пациентов отмечается эозинофильное воспаление слизистой оболочки бронхов и хронический кашель, поддающиеся терапии ингаляционными кортикостероидами (иГКС), однако у них нет ни обструкции воздушного потока, ни БГР. Особый интерес вызывают пациенты с повторяющимися эпизодами свистящих хрипов и одышки на фоне обратимой обструкции и БГР, у которых отсутствуют какие-либо доказательства эозинофильного воспаления в биоптатах бронхов. У некоторых пациентов с тяжелой формой БА в слизистой оболочке бронхов наблюдается преобладание нейтрофилов, а не эозинофилов. Скорее всего, этот вид воспаления относится к не Т2-эндотипу заболевания. В то же время у этих пациентов не исключено и эозинофильное, или, так называемое, смешанное клеточное воспаление [6, 8].

Признание того факта, что БА является сложным многофакторным заболеванием, привело к фокусированию определения на его гетерогенности и воспалительном характере, особенностях симптоматики и функциональных нарушений, которые обуславливают различную выраженность проявлений. Так, в GINA (*Global Initiative for Asthma* – Глобальная инициатива по БА) 2014 г. дано следующее определение БА: «гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Оно диагностируется по наличию в анамнезе

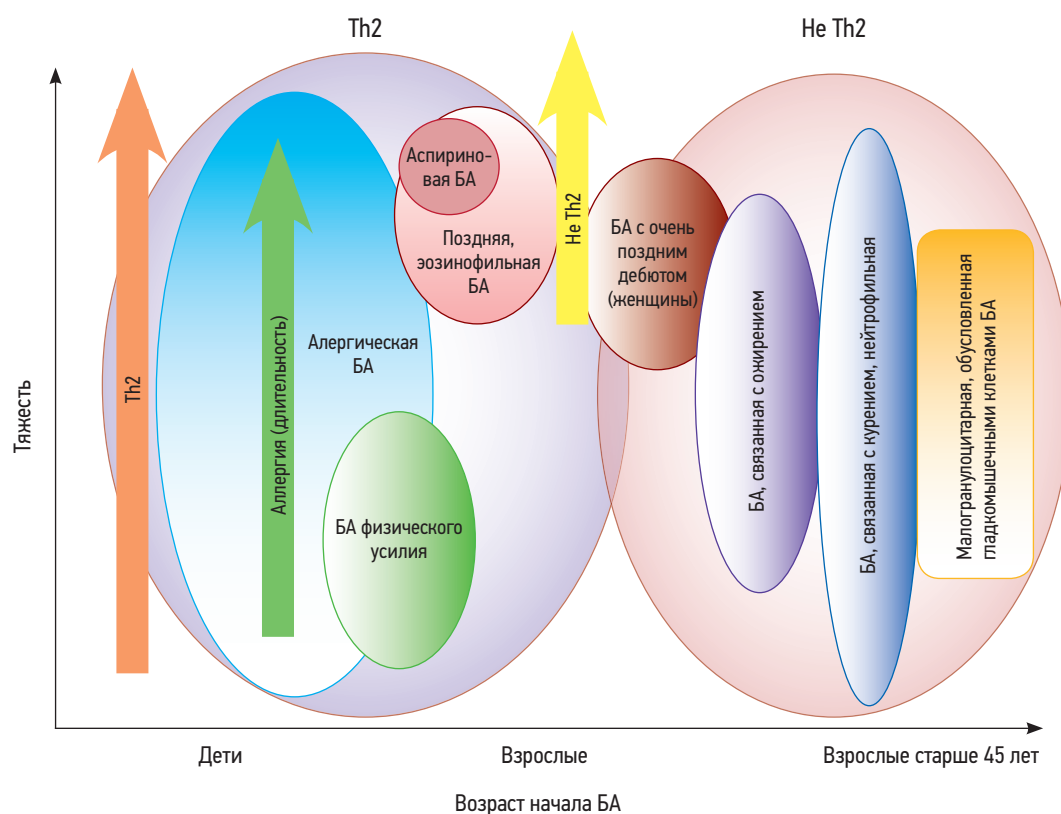


Рис. 1. Гетерогенность бронхиальной астмы: эндотипы и фенотипы (по Wenzel S.E., 2012 [6])
Примечание: БА – бронхиальная астма.

симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, которые варьируют по времени суток и интенсивности, а также изменяющейся по своей выраженности обструкции дыхательных путей» [9]. Это определение с фокусом на пациентов сохраняется и в GINA 2023 г. [10].

Классификация бронхиальной астмы

В настоящее время применяют несколько классификаций БА: по фенотипам, генотипам, эндотипам, по степени тяжести, уровню контроля симптомов.

Особенности эндотипов и фенотипов БА были рассмотрены выше. Ниже в таблице приведены наиболее часто встречающиеся **фенотипы**, выделяемые в GINA 2023 г.

Классификация БА по степени тяжести зависит от того, в какой момент диагностировано заболевание. Типы впервые выявленной БА представлены

в табл. 2, а ранее диагностированной БА, по поводу которой пациент получает терапию, – в табл. 3.

В качестве удобных инструментов для определения **уровня контроля симптомов БА** на фоне проводимой терапии используются опросники. Российское респираторное общество рекомендует использовать валидированные опросники АСТ (*Asthma Control Test*) и АСQ-5 (*Asthma Control Questionnaire*). Оценка результатов осуществляется по сумме баллов (максимальное количество по АСТ – 25 баллов, по АСQ-5 – 35 баллов), что позволяет квалифицировать течение БА в спектре от полностью контролируемого до абсолютно неконтролируемого.

Клинический диагноз

Диагноз БА часто ставится в амбулаторных условиях на основании детально собранного анамнеза болезни, физикального обследования пациента и оценки функции легких.

Таблица 1. Основные фенотипы БА и их особенности

Основные фенотипы БА	Особенности
Аллергическая	IgE-опосредованная, частый дебют в детстве, семейный анамнез, системные аллергические проявления, хороший ответ на ИГКС
Неаллергическая	Основной триггер – воспаление (эозинофильное, нейтрофильное, смешанное или малогранулоцитарное)
С поздним дебютом	Дебют во взрослом возрасте, чаще у женщин. Обычно аллергия отсутствует. Хуже поддается лечению ИГКС, чем аллергическая БА
С фиксированной обструкцией дыхательных путей	Длительный анамнез БА, ремоделирование бронхиальной стенки
У пациентов с ожирением	«Поздняя астма», выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением
Трудная для лечения БА	Неконтролируемая, несмотря на лечение ступеней IV или V по GINA; трудная для лечения из-за модифицируемых факторов (неправильная техника ингаляции и т. д.)
Тяжелая БА	Неконтролируемая, несмотря на приверженность максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний

Примечание: БА – бронхиальная астма; IgE – иммуноглобулин E; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; GINA – Глобальная инициатива по БА (*Global Initiative for Asthma*).

Таблица 2. Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести при впервые выявленном заболевании

Характеристики*	Интермиттирующая БА	Легкая персистирующая БА	Персистирующая БА средней тяжести	Тяжелая персистирующая БА
Дневные симптомы	Реже 1 раза в нед.	Чаще 1 раза в нед., но реже 1 раза в день	Ежедневные симптомы; ежедневное использование КДБА	Ежедневные симптомы; ограничение физической активности
Ночные симптомы	Не чаще 2 раз в мес.	Не чаще 2 раз в мес.	Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю;	Частые ночные симптомы
Обострения	Короткие	Могут снижать физическую активность и нарушать сон	Могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна	Частые обострения
Функциональные показатели ОФВ ₁ или ПСВ, % _{долг.}	≥ 80	≥ 80	60–80	≤ 60
Разброс значений ОФВ ₁ или ПСВ, % _{долг.}	< 20	20–30	> 30	> 30

Примечание: БА – бронхиальная астма; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ПСВ – пиковая скорость выдоха; * – достаточно наличия одного из перечисленных критериев тяжести соответствующей группы, чтобы отнести пациента к более высокой степени тяжести.

Таблица 3. Классификация по степени тяжести при ранее диагностированной бронхиальной астме, по поводу которой пациент получает терапию

Степень тяжести	Определение (ступень терапии)	Получаемое лечение
Легкая БА	Хорошо контролируется терапией ступеней I и II	Низкие дозы иГКС + КДБА по потребности или низкие дозы иГКС или АЛТР
БА средней степени тяжести	Хорошо контролируется терапией ступени III	Низкие дозы иГКС + ДДБА
Тяжелая БА	Требует терапии ступеней IV и V для того, чтобы сохранить контроль, или остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию (ступень V)	Средние или высокие дозы иГКС + ДДБА, тиотропия бромид или фиксированная комбинация иГКС+ ДДБА + ДДАХ, таргетная терапия и/или сГКС

Примечание: БА – бронхиальная астма; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; сГКС – системные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ДДАХ – длительнодействующие антихолинергетики.

Диагноз БА должен включать:

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

Пример описания диагноза: бронхиальная астма, аллергическая форма, средней степени тяжести контролируемое течение. Аллергический ринит круглогодичный, легкое течение. Сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли.

Существуют заболевания похожих на БА, при которых проявляются некоторые или все астматические симптомы. К таковым относятся дисфункция или паралич голосовых связок, назальный затек, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь, застойная сердечная недостаточность, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), синдром обструктивного апноэ сна, эозинофильные заболевания легких, саркоидоз, патологические синдромы в связи с гипопервентиляцией, а также некоторые психосоматические заболевания, которые необходимо принимать во внимание при постановке диагноза БА [10–11].

Жалобы пациентов

Большинство пациентов с БА предъявляют жалобы на эпизоды кашля, одышки, чувство стеснения в грудной клетке и/или свистящего дыхания, которой слышит сам пациент (табл. 4). Эти симптомы могут длиться от нескольких минут до нескольких дней. Кашель является частой жалобой при БА; он может быть сухим или продуктивным, усиливаться ночью или при физической нагрузке и/или может развиваться после воздействия аллергенов [18–22]. Одышка и свистящее дыхание (как правило, на выдохе) могут быть результатом воздействия аллергенов шерсти домашних животных, плесени, клещей домашней пыли или других агентов, а также холодного воздуха, химических испарений и иных аэрополлютантов, инфекции, физических упражнений [23–29]. Кроме того, некоторые пациенты описывают стеснение в груди как при стягивании ремнем (или тяжесть в груди). Максимальная выраженность симптомов наблюдается при обострении БА, для которого характерны также приступы экспираторного удушья [30, 31].

Особого внимания заслуживает динамика симптомов заболевания за последнее время. Обычно она оценивается в течение последних 4 нед. при помощи описанных ранее опросников.

Таблица 4. Жалобы больных бронхиальной астмой вне обострения

Свистящее дыхание	Высокотональные звуки в грудной клетке, ощущаемые самим пациентом преимущественно на выдохе; влияние различных триггеров (аллергенов, инфекции и т. д.); часто – ухудшение ночью или рано утром
Чувство заложенности, тяжести в груди, эпизоды удушья	Влияние различных триггеров (аллергены, инфекции и т. д.); часто – ухудшение ночью или рано утром
Кашель	Чаще приступообразный непродуктивный или малопродуктивный (иногда до рвоты); возможно отделение вязкой стекловидной мокроты в конце приступа непродуктивного кашля
Одышка	Экспираторная, эпизодическая, при физической нагрузке, воздействии аллергенов, холодного воздуха
Общая слабость, недомогание, повышенная потливость	
Повышение температуры тела	

Анамнез

БА может возникнуть в любом возрасте, но, как правило, первые признаки заболевания появляются в детстве [11]. К факторам риска относятся случаи заболевания БА в семье, а также личная или семейная история атопии (атопический дерматит, сезонный аллергический ринит, конъюнктивит) [12–15]. Кроме того, БА может развиваться у пациентов, отмечающих непереносимость ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также подверженных воздействию химических токсинов или аллергенов в окружающей среде [16, 17] (табл. 5).

Профессиональный анамнез

В настоящее время большое внимание уделяется вопросам профессиональной БА. Если у пациентов симптоматика улучшается в выходные дни, во время отпуска или каникул и обостряется при выходе на работу, это позволяет предположить вероятность астмы, связанной с профессиональной деятельностью и/или усугубляемой ею. Профессиональная БА формируется из-за причин и условий, относящихся к конкретной производственной среде, в то время как усугубляемая профессиональной деятельностью БА определяется как обострение существующего заболевания в конкретной рабочей среде [32]. Почти 15% всех случаев БА у взрослых людей могут быть отнесены к профессиональной деятельности [33]. В сборе анамнеза воздействия производственных факторов врач должен быть ориентирован на выявление агентов, которые присутствовали на момент постановки диагноза либо ухудшения симптомов БА. Выделяют 2 основных типа профессиональной БА: 1) с сенсibilизацией к профессиональным аллергенам; 2) вызванную раздражающими веществами. Причинные агенты подразделяются на вещества с низкой молекулярной массой (химические вещества) и с высокой молекулярной массой (обычно белки) [33]. Также существует синдром реактивной дисфункции дыхательных путей – форма БА, вызываемой однократным воздействием высоких концентраций агрессивного газа, пара или дыма [33–36].

Физикальный осмотр

Физикальный осмотр должен включать в себя обследование головы, шеи, груди и кожи. Наличие хрипов при нормальной дыхании и/или длительная фаза выдоха позволяют предположить наличие БА. Усиление хрипов (форсированный выдох) не является специфичным, однако предполагает обструкцию дыхательных путей [38]. Но нередко результаты физикального обследования оказываются в норме. Помимо дыхательных расстройств, у пациентов с БА часто наблюдаются признаки сопутствующих аллергических заболеваний, а также признаки воспаления верхних дыхательных путей и/или носовые полипы, а также увеличение миндалин. Нередко при осмотре кожных покровов у пациентов выявляют признаки атопического дерматита, экземы и крапивницы, которые также являются аргументом в пользу диагноза БА [39–40].

Исследование функции легких

Два основных проявления БА – изменчивость симптомов в ответ на воздействие факторов окружающей среды и ограничение воздушного потока – имеют решающее значение при постановке диагноза БА и проведения дифференциального диагноза с другими обструктивными заболеваниями легких.

Спирометрия (исследование функции внешнего дыхания) является важной частью как первичной диагностики БА, так и суждения об эффективности проводимой терапии. Наиболее важными показателями функции внешнего дыхания являются объем форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ). При низких значениях $ОФВ_1$ пациенты находятся в группе значительно более высокого риска потребности в неотложной помощи [41, 42]. Низкий $ОФВ_1$ до применения бронходилататоров является сильным предиктором снижения контроля БА, а после их применения – маркером будущего риска [38, 39]. В то же время следует отметить, что при легкой форме заболевания $ОФВ_1$ часто находится в пределах нормальных значений и может не претерпевать серьезных изменений на фоне терапии бронходилататорами [43–45].

Таблица 5. Анамнестические факторы риска развития БА

Наследственный анамнез	Наличие БА и/или атопических заболеваний у родственников
Аллергологический анамнез	Атопические заболевания в анамнезе. Предшествующий контакт с известными или подозреваемыми аллергенами, наличие домашних животных, прием лекарственных средств
Трудовой анамнез (профессиональные факторы)	Вдыхание пыли, дыма, оксида углерода, сернистого ангидрида, оксидов азота и других химических соединений
Образ жизни	Хобби (контакт с красками, лаками, растворителями и др.), климатические факторы (сырой, холодный климат и др.), особенности диеты
Провоцирующие или вызвавшие обострение факторы	Контакт с аллергенами, аэрополлютантами, вирусная инфекция, нервно-эмоциональный стресс, физическая нагрузка, прием лекарственных препаратов, другое заболевание и т. д.

При БА результаты тестирования функции легких демонстрируют отклонения от нормы (увеличение сопротивления дыхательных путей и снижение максимальной скорости выдоха). Уменьшение ФЖЕЛ предполагает наличие воздушной ловушки, в то время как уменьшение $ОФВ_1$ и соотношение ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) указывает на увеличение сужения дыхательных путей [46].

Снижение объема выдоха может быть легко обнаружено при проведении пикфлоуметрии у амбулаторных больных, а снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ) ассоциировано с тяжестью БА. Однако измерения ПСВ не стандартизированы и не могут быть соотнесены с другими измерениями функции легких [24]. В настоящее время рекомендуется проводить измерения ПСВ для ежедневного мониторинга амбулаторных пациентов с БА, с трудом поддающейся терапии. В этом случае показатели ПСВ нужно сравнивать с исходными значениями у конкретного пациента, полученными на бессимптомном этапе при хорошем контроле [47–49].

Спирометрия

Стандартизированным показателем бронхиальной обструкции является снижение $ОФВ_1$. Этот показатель позволяет объективно судить о функции легких, а его измерение не зависит от воли пациента. При проведении теста с бронходилататором увеличение показателей $ОФВ_1$ на $> 12\%$ и 200 мл указывает на обратимость бронхиальной обструкции и предполагает (но не позволяет диагностировать) БА [50]. Для проведения точных измерений требуется прекращение приема бронходилататоров короткого действия по крайней мере на 6 ч, а длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) – на 12 ч. К сожалению, этот метод является недостаточным в диагностике легкой БА, поскольку между приступами показатели $ОФВ_1$ могут быть нормальными или иметь незначительные отклонения от нормы. Абсолютное значение $ОФВ_1$ зависит от ФЖЕЛ, а также отражает состояние малых дыхательных путей. Таким образом, интерпретация показателя $ОФВ_1$ требует также одновременной оценки ФЖЕЛ. Относительное снижение $ОФВ_1$ у пациентов с БА, как правило, более выражено, чем уменьшение ФЖЕЛ. В результате соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ при БА обычно $< 70\%$, но в некоторых случаях может быть и выше. Следует также отметить, что и при тяжелых формах БА это соотношение может фактически увеличиваться, как так воздушные ловушки увеличивают остаточный объем и уменьшают ФЖЕЛ [50, 51].

У некоторых пациентов с БА бронхоспазм развивается при глубоком вдохе. Механизм такого «вызванного спирометрией бронхоспазма» неизвестен, но некоторые данные свидетельствуют о том, что это может быть отчасти связано с выраженным воспалением и ремоделированием дыхательных путей [51].

Одним из методов измерения обструкции дыхательных путей является форсированный экспиратор-

ный поток, измеряемый между 25% и 75% ФЖЕЛ. По данным исследований, у пациентов с высоким риском развития БА этот показатель может информативен в прогнозировании БГР. В случае бессимптомного течения БА у детей и молодых пациентов этот показатель является достаточно чувствительным [52, 53]. Важно знать, что использование данного параметра ограничено в связи с отсутствием стандартизированных значений, а главное, зависит от дыхательных маневров, что вызывает большое количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов [54, 55].

Бодиплетизмография и диффузионная способность легких

Бодиплетизмография является важным методом исследования функции дыхания, позволяющим выявить изменения в дистальных отделах бронхов и установить наличие изменений воздухоносных путей диаметром < 2 мм. При бодиплетизмографии можно оценить все основные объемы и емкости легких, в т. ч. те, которые не определяются при рутинной спирографии. Перечислим основные показатели функции внешнего дыхания, определяемые при бодиплетизмографии.

- Общая емкость легких (ОЕЛ): увеличение этого показателя является основным проявлением гипервоздушности легких.
- Функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ) – объем воздуха, который остается в легких после обычного выдоха, и остаточный объем легких (ООЛ). Измерение ООЛ имеет большую клиническую значимость, повышение его часто сопровождается обструктивными заболеваниями легких, при которых из-за отека бронхиальной стенки, спазма гладкой мускулатуры, воспалительной инфильтрации увеличивается время выдоха, снижается опустошение альвеол и возникают условия для появления «воздушных ловушек». При легком течении БА наблюдается изолированное увеличение этого показателя, в дальнейшем повышается и ОЕЛ.
- Бронхиальное сопротивление (R_{aw}). Этот показатель в большей степени отражает сужение крупных дыхательных путей. Измерение бронхиального сопротивления – хороший способ диагностики обструктивных нарушений у тренированных людей, у которых увеличены скоростные показатели и объемы легких по отношению к средней норме даже при наличии обструкции [56–58].

У пациентов с БА в результате динамической гиперинфляции ООЛ, ФОЕ и ОЕЛ могут быть повышены. По этой причине бодиплетизмография может рассматриваться в качестве предпочтительного метода для оценки объема легких при тяжелых формах БА [58–59].

Диффузионная способность легких – количество газа в мл, проходящее через легочную мембрану за 1 мин при разнице парциального давления газа

по обе стороны мембраны 1 мм рт. ст. Этот показатель представляет собой биофизическую характеристику проницаемости аэрогематического барьера легких для респираторных газов. Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) – это маркер передачи угарного газа в легких, который снижается при большинстве хронических заболеваний легких из-за измененного альвеолярного капиллярного объема и/или неправильного распределения вдыхаемого газа ввиду обструкции воздушного потока. Измерение DL_{CO} у больных легочными заболеваниями обычно выполняется после спирометрии и/или бодиплетизмографии. Как правило, это исследование проводят у пациентов как с обструктивными, так и рестриктивными заболеваниями, главным образом для диагностики эмфиземы или фиброза легочной паренхимы [59–60]. Однако у пациентов с БА DL_{CO} обычно имеет нормальные или повышенные значения. Если обструкция воздушного потока не является значительной, эти данные могут оказаться полезными в дифференциальной диагностике БА и других заболеваний легких [58, 61].

Исследование гиперреактивности бронхов

БГР является характерным признаком БА. Выявить гиперреактивность можно, проводя спирометрические исследования с фармакологическими препаратами и медиаторами воспаления. У пациентов с нормальными показателями функции легких и подозрением на БА проводят провокационные тесты, в результате которых развивается бронхоспазм. Наиболее часто в клинической практике используется тест с метахолином: аэрозольный метахолин ингалируют в удваивающихся концентрациях до тех пор, пока $ОФВ_1$ не падает более чем на 20%. Концентрация, которая вызывает снижение в 20%, помечается как PC_{20} (провокационная концентрация, приводящая к 20%-ному снижению $ОФВ_1$) и может использоваться для количественной оценки степени БГР. $PC_{20} < 16$ мг/мл соответствует легкой гиперреактивности дыхательных путей, < 4 мг/мл – БГР средней тяжести, а < 1 мг/мл – тяжелой форме БГР (более низкие уровни PC_{20} обычно соответствуют более тяжелым формам БА). БГР также связана с повышенным риском развития персистирующей БА и ремоделирования дыхательных путей [62–64].

Непрямая стимуляция (холодный воздух, физические упражнения, вдыхание гипертонического раствора, маннита и аденозинмонофосфата) может также вызвать бронхоспазм. Проводя анализ этих исследований, следует отметить, что в этих тестах труднее стандартизировать и оценить реакцию на дозу. Но полученные результаты имеют непосредственную связь с проявлением обычных симптомов астмы [65–68]. Например, проведение теста с физической нагрузкой весьма информативно у спортсменов с подозрением на бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой [69].

Импульсная осциллометрия

Импульсная осциллометрия (IOS) является формой форсированного осциллометрического тестирования (неинвазивного метода тестирования состояния дыхательных путей посредством наложения колебаний давления в дыхательных путях во время нормального непрерывного дыхания) [70]. IOS проводится для измерения сопротивления дыхательных путей, обеспечивая колебания давления с помощью фиксированных звуковых волн с частотой от 5 до 20 Гц. Измерения записываются во время нормального пассивного непрерывного дыхания и не требуют значительной подготовки. Поэтому данный метод является наиболее хорошо изученным методом у детей младшего возраста. Существуют значительные корреляции между $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ по спирометрии и сопротивлением по IOS [71, 72]. Важно отметить, что метод IOS превосходит спирометрию по параметрам чувствительности и специфичности при диагностике БА у маленьких детей [73].

Измерение пиковой скорости выдоха

Измерение ПСВ выдоха является удобным методом контроля БА и коррелирует со степенью тяжести заболевания. Этот метод используют также для оценки эффективности лечения, а иногда – для диагностики БА, в особенности профессиональной. Наиболее часто ПСВ используют при проведении клинических исследований. Отдельные измерения пикового потока весьма разнообразны, при этом его изменчивость в течение длительного времени, в большей степени чем его отдельные значения, имеет прогностическую ценность относительно будущих обострений [74–77]. Клиническая ценность измерений пиковых потоков также ограничена сопротивлением пациента относительно домашнего контроля и в связи со сложностью постоянного фиксирования данных.

Исследование биомаркеров

Выделение основных эндотипов БА обусловило интерес к поиску специфических биомаркеров для каждого из них [78–81]. В настоящее время признано существование 2 основных типов воспаления при БА, определяемых на основании присутствия либо отсутствия воспаления Т2-типа. «Высокий Т2» эндотип характеризуется наличием эозинофилии в анализах крови и мокроты, а также повышением показателей FeNO и/или ростом маркеров, связанных с воспалением Т2 (например, периостин в сыворотке крови) [82–83]. В качестве маркера подобного воспаления считается уровень эозинофилов, превышающий или равный $0,3 \times 10^9/л$ (300 клеток в 1 мкл) в клинических анализах крови. При этом повышенный уровень эозинофилов коррелирует с более тяжелой степенью заболевания [84–86]. Тем не менее следует подчеркнуть, что количество эозинофилов в периферической крови может меняться с ответом на различные методы лечения как в сторону увели-

чения [89–91], так и в сторону уменьшения, например при приеме системных глюкокортикостероидов (сГКС) [92–94].

В клинической практике также является важным количественное определение **эозинофилов в мокроте** [95, 96]. Высокое содержание эозинофилов в мокроте прогнозирует реакцию на иГКС и повышенный риск будущих обострений [96, 97], при этом рост числа эозинофилов в мокроте после уменьшения дозы иГКС прогнозирует будущее ухудшение контроля БА [97]. Изменение количества эозинофилов в мокроте на 50% считается клинически значимым маркером ответа на терапию [87, 97].

Определение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) имеет преимущества по сравнению с подсчетом числа эозинофилов в мокроте. В сочетании с традиционными средствами диагностики этот метод рекомендован для выявления эозинофильной БА. Неинвазивные измерения FeNO были стандартизированы для клинического применения и могут служить в качестве дополнительного диагностического инструмента. Можно быстро и легко измерить FeNO в условиях поликлиники, так как само измерение не требует сложных технических условий проведения теста. Руководства ATS и GINA поддерживают использование FeNO для выявления эозинофильного воспаления дыхательных путей при БА [98, 99]. Концентрации FeNO в выдыхаемом воздухе < 25 частиц на миллиард (ppb) у взрослых и < 20 ppb у детей указывают, что эозинофильное воспаление дыхательных путей и ответ на ГКС маловероятны; повышенные уровни свидетельствуют об эозинофильном воспалении дыхательных путей и прогнозируют ответ на применение ГКС [100–102]. Среди основных ограничений, связанных с использованием FeNO для подтверждения диагноза БА, указывают относительно высокую распространенность неэозинофильных фенотипов, которые характеризуются отсутствием повышенной FeNO, а также трудности клинической интерпретации значений, полученных в условиях сопутствующего использования стероидов, которые могут привести к ложноотрицательным результатам [103]. Следует отметить, что принципы, предложенные Американским торакальным обществом (*American Thoracic Society – ATS*) преимущественно относятся к пациентам с легкой и умеренной степенью тяжести БА. Недавно целевая группа Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) и ATS рекомендовала отказаться от обычного использования FeNO для диагностики БА и оценки реакции на терапию у пациентов с тяжелым течением заболевания [103]. Тем не менее измерение FeNO в выдыхаемом воздухе можно и нужно использовать в рутинной практике независимо от тяжести БА для фенотипирования пациентов с высоким эозинофильным T2-эндотипом.

Периостин может рассматриваться как потенциальный маркер эозинофильного воспаления при БА. Все большее число исследований подтверждают, что

уровни периостина в плазме крови выше у пациентов с эозинофильной БА [104, 105]. Однако широкого применения использование данного маркера в диагностике БА пока не получило.

Определение сывороточного общего иммуноглобулина E (IgE) используется для выявления пациентов с БА, у которых есть признаки аллергической сенсибилизации. Чаще всего определяют показатели общего IgE методом иммуноферментного анализа [106]. Недостатком данного метода является невысокая диагностическая специфичность, так как 30% пациентов с атопическими заболеваниями имеют уровень общего IgE в пределах нормы. Следует помнить, что повышение IgE ассоциируется не только с аллергическими заболеваниями, но и с паразитарными инвазиями [106, 107]. Повышение уровня IgE предусматривает поиск «виновных» аллергенов. С этой целью чаще всего применяется метод постановки кожных скарификационных тестов. Следует помнить, что при проведении указанных проб существует вероятность получения как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов. В детском возрасте отмечается низкая чувствительность кожных покровов, что обуславливает невысокую информативность кожных тестов [108–109].

Наиболее информативным из лабораторных методов и широко используемым для диагностики аллергии является определение аллергенспецифических IgE [111]. Однако обнаружение IgE-антител к определенному аллергену не говорит об ответственности именно этого аллергена за клиническую симптоматику заболевания. Для установления окончательного диагноза необходимо сопоставить клиническую картину с результатами лабораторных и инструментальных исследований. Даже если в сыворотке крови отсутствуют IgE-антитела к определяемым аллергенам, нельзя полностью исключать IgE-зависимый механизм заболевания. Местный синтез IgE и стимуляция тучных клеток возможны и в отсутствие специфического IgE в сыворотке крови [112].

«**Низкий T2**» эндотип характеризуется отсутствием какого-либо из указанных маркеров высокого статуса T2 и пока не ассоциирован с какими-либо известными биомаркерами. Данный эндотип БА, несомненно, требует дополнительного изучения [113, 114].

Лучевая диагностика

Чаще всего рентгенологические методы исследования органов грудной клетки (ОГК) используют для исключения других заболеваний. Полученные данные у пациентов с БА чаще всего не выявляют серьезных нарушений [115]. Среди рентгенологических методов исследования особое значение в настоящее время придается компьютерной томографии (КТ), позволяющей с высокой вероятностью выявить важнейшие сопутствующие бронхолегочные заболевания: бронхиолит, бронхоэктатическую болезнь,

трахеобронхомаляцию, эндобронхиальные поражения, сосудистые аномалии [116, 117]. Все чаще методы КТ высокого разрешения ОГК становятся полезным инструментом в оценке патологии больших и малых дыхательных путей. В нескольких исследованиях было показано увеличение толщины большой стенки дыхательных путей у больных БА, независимо от тяжести заболевания, по сравнению со здоровыми людьми. В других исследованиях подтверждается связь между тяжестью БА и измеренной толщиной дыхательных путей [118–120]. Для БА это новая область диагностики и исследования дополнительных характеристик – перспективная, несмотря на определенные сложности в интерпретации данных.

Лечение бронхиальной астмы

Лечение БА остается весьма непростой задачей, включающей не только различные аспекты самой фармакотерапии, но и оценку результатов лечения. Для разработки и внедрения этих методов в клиническую практику была создана группа экспертов для разработки руководящих принципов диагностики и лечения БА. Первые рекомендации были сформулированы и опубликованы в 1990-х гг. [121–125]. В последние годы клинические рекомендации для лечения и профилактики БА разработаны с учетом принципов доказательной медицины [126]. В них подчеркивается необходимость не только достижения, но поддержания долгосрочного контроля над заболеванием. При этом следует учитывать, что лечение должно проводиться с учетом тяжести симптомов каждого пациента. Наиболее важными компонентами лечения должны быть: первоначальная оценка тяжести БА (см. раздел о классификации БА), текущая оценка эффективности лечения, направленного на адекватную фармакотерапию для уменьшения бронхообструкции и снижения воспаления.

Также обязательным является выявление и контроль факторов окружающей среды, которые усиливают симптомы, либо стимулируют обострения БА. Важным условием является создание партнерства между пациентом и врачом. (или другим медицинским работником) в целях правильного приема назначенной терапии с учетом симптомов и принятия решений по продолжению или изменению базисной терапии [126]. Базисная терапия БА в соответствии с рекомендациями GINA 2023 г. представлена на рис. 2.

В настоящее время рассматриваются 2 основных пути терапии БА. Первый путь предусматривает использование сочетания иГКС и формотерола на всех ступенях терапии: в качестве препарата по потребности на ступенях I и II, а на ступенях III–V – в качестве базисной терапии и по потребности. Второй путь предусматривает применение невысоких доз иГКС на ступенях I и II, любых комбинаций иГКС + ДДБА на ступенях III–IV, комбинаций иГКС, ДДБА и длительнодействующих антихолинергических пре-

паратов (ДДАХ) на ступени V. В качестве препарата по потребности рекомендованы КДБА или КДБА/иГКС. На ступени V 1-го пути можно добавлять ДДАХ. На ступени V 1-го и 2-го пути необходимо оценивать фенотип БА и могут назначаться генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Существует также и другое базисное лечение для любой из схем (ограниченные показания к применению и/или меньший уровень доказательности для эффективности или безопасности), предусматривающее сублингвальную иммунотерапию аллергенами клещей домашней пыли (СИТА КДП) и прием антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛТР).

Фармакологические агенты в терапии БА

Бронхолитические препараты

β_2 -агонисты. Лекарственные средства этой группы применяются для купирования приступов и симптомов БА на протяжении тысяч лет в форме эфедрин-содержащего травяного препарата *ma huang* [127]. Первый симпатомиметик *адреналин* (эпинефрин) был использован в лечении больных БА в 1900 г. [128]. Поначалу адреналин широко применялся как в инъекционной форме, так и в виде ингаляций. Однако неудовлетворенность его кратковременностью действия (1–1,5 ч), а главное – большим количеством негативных побочных эффектов препарата, явилась стимулом к дальнейшему поиску более эффективных и безопасных лекарственных средств. В 1940 г. появился *изопротеренол* – синтетический катехоламин. Он разрушался в печени так же быстро, как и адреналин (при участии фермента катехол-О-метилтрансферазы – КОМТ), и поэтому характеризовался небольшой продолжительностью действия (1–1,5 ч). Изопротеренол был свободен от таких нежелательных явлений, присущих адреналину, как головная боль, задержка мочи, артериальная гипертензия и др. Важно, что изучение фармакологических свойств изопротеренола привело к установлению гетерогенности адренорецепторов [128–130]. Первым селективным β_2 -агонистом стал появившийся в 1970 г. сальбутамол, характеризовавшийся минимальной и клинически незначимой активностью в отношении α - и β_1 -рецепторов. Он по праву приобрел статус «золотого стандарта» в ряду β_2 -агонистов. За сальбутамолом последовало внедрение в клиническую практику других β_2 -агонистов (тербуталина, фенотерола и др.). Эти препараты оказались столь же эффективны в качестве бронхолитиков, как и неселективные β_2 -агонисты, поскольку бронхолитический эффект симпатомиметиков реализуется только через β_2 -адренорецепторы. Вместе с тем β_2 -агонисты демонстрируют существенно менее выраженное стимулирующее воздействие на сердце (батмотропное, дромоторопное, хронотропное) по сравнению с β_1 - β_2 -агонистом изопротеренолом [131]. Последующее развитие β_2 -селективных агентов альбутерола и тербуталина с улучшенными про-

филями безопасности привело к формированию их нынешней роли в качестве краеугольного камня терапии БА [132]. Активность β_2 -агониста реализуется, в первую очередь, при посредничестве привязки к конкретному G-связанному трансмембранному рецептору, который, как оказалось, присутствует в больших количествах в гладкой мускулатуре дыхательных путей (ДП). Связывание с рецептором приводит к увеличению внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата и релаксации гладкой мускулатуры ДП [130]. Примечательно, что β_2 -рецепторы также были обнаружены в других резидентных клетках ДП, в т. ч. в эпителиальных клетках и циркулирующих иммунных клетках, и связывание с этими рецепторами может уменьшить проницаемость сосудов и высвобождение воспалительных медиаторов [128, 132]. Одна из проблем, связанных с хроническим использованием β_2 -агонистов, заключается в десенситизации рецепторов [128]. Как и в случае большинства сигнальных рецепторов, повторяющееся воздействие β_2 -агонистов может привести к снижению чувствительности мембранных рецепторов за счет регулирования рецептора посредством его эндоцитоза и отделения рецепторов от последующих путей трансдукции. Такой ответ представляется самоограничивающим и незначительным для гладкой мускулатуры дыхательных путей. β_2 -селективные агонисты обычно используются в виде аэрозоля, который обеспечивает максимально возможную доставку к целевой ткани (гладкая мускулатура дыхательных путей) на фоне сведения к минимуму системного воздействия. Итак, в настоящее время доступен целый ряд короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) с высокой избирательностью, для каждого из них характерно быстрое начало действия с пиком в промежутке между 60-й и 90-й мин. Поскольку при вдыхании они поступают непосредственно в ДП, системные побочные эффекты минимальны даже при высоких дозах. На основании существующих клинических рекомендаций данные препараты должны применяться только для купирования симптомов БА при использовании второго пути (рис. 2). Увеличение частоты применения КДБА является признаком недостаточного контроля симптомов или чрезмерного предпочтения этих препаратов в лечении БА (вместо иГКС или иГКС + ДДБА). Пациенты, использующие > 1 баллона ингалятора в 1 мес. или требующие чрезмерных доз КДБА (из расчета > 2 доз в 1 нед.), должны рассматриваться как не достигшие контроля БА [132].

Длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) в качестве самостоятельных препаратов представлены формотеролом и салметеролом. Их не рекомендуют принимать для лечения острых астматических симптомов. Тем не менее у пациентов с недостаточно контролируемой БА их широко используют вместе с иГКС для улучшения симптоматики и повышения эффективности иГКС. Согласно микрокинетической диффузионной теории *G.P. Anderson*, начало

и продолжительность действия β_2 -агонистов связаны с размером молекулы препарата и ее физико-химическими свойствами [133, 134]. Сальбутамол, являясь короткодействующим β_2 -агонистом, благодаря небольшим размерам молекулы и гидрофильности, через 1–5 мин взаимодействует с рецептором через водную фазу, чем объясняется быстрое начало действия. Однако продолжительность его эффекта не превышает 4–6 ч из-за быстрого вымывания из зоны рецептора. Салметерол же имеет длинную молекулу; по липофильности он в 10 тыс. раз превосходит сальбутамол. Он быстро проникает в липофильную область клеточной мембраны, а затем диффундирует через этот слой к рецептору, что обеспечивает длительное (до 12 ч) действие препарата, но эффект наступает гораздо медленнее (в среднем через 20–30 мин).

Формотерол является умеренно липофильным препаратом, способным быстро взаимодействовать с рецептором, поэтому его действие начинается через 1–3 мин. В то же время он проникает в липофильную область мембраны, откуда постепенно выделяется для повторного взаимодействия с активным участком рецептора, благодаря чему продолжительность действия достигает 12 ч.

Салметерол является частичным агонистом β_2 -адренорецепторов, тогда как формотерол — полным агонистом. При исследовании *in vitro* спазмированная мышца расслабляется быстрее при добавлении формотерола, нежели салметерола. Было также показано, что салметерол и сальбутамол как частичные агонисты β_2 -рецепторов не обладают способностью полностью расслаблять гладкую мускулатуру бронхов (~65%). Формотерол способен вызывать более полное расслабление сокращенной гладкой мускулатуры бронхов (> 80%), обладает более высокой аффинностью с рецептором и большей внутренней активностью. Более высокая бронхопротективная активность формотерола не сопровождается увеличением числа побочных эффектов. Возможно, что данные различия фармакологических свойств сравниваемых препаратов могут объяснить, почему некоторые больные недостаточно отвечают на терапию салметеролом, но демонстрируют хороший ответ на формотерол. Кроме того, у формотерола отмечен дозозависимый эффект, т. е. при увеличении дозы происходит большая бронходилатация. Сочетание быстрого эффекта и возможности многократного дозирования позволило провести соответствующие клинические исследования и рекомендовать этот препарат в качестве препарата по потребности. Салметерол следует использовать в дозах ≤ 100 мкг, так как увеличение дозы салметерола > 100 мкг не дает выраженного бронходилатирующего эффекта [133–137]. Другие длительно действующие препараты (индакатерол и вилантерол) используются только в комбинациях, включающих иГКС.

Несмотря на то, что β_2 -агонисты являются высокоселективными препаратами и их активность

в основном связана со стимуляцией β_2 -рецепторов бронхов, превышение дозы может иметь отрицательные эффекты на другие органы и системы. Поскольку β_2 -рецепторы присутствуют в различных органах и тканях, например в левом желудочке сердца, в правом предсердии, где они составляют 26% всех рецепторов, их повышенная стимуляция может вызвать тахикардию, ишемию миокарда и даже нарушение ритма, вплоть до трепетания предсердий. Стимуляция β_2 -рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического давления. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к увеличению интервала Q–T, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию сердечной аритмии [135, 136].

Стимуляция β_2 -рецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор. У больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Эти побочные эффекты характерны для всех β_2 -агонистов, как пролонгированных, так и короткодействующих, но они встречаются достаточно редко [136–140].

Несмотря на противоречивые данные о безопасности терапии ДДБА в некоторых популяциях, Управлению по контролю за продуктами и лекарствами США было достаточно оснований для публикации предостережения об опасности монотерапии ДДБА. Важно применять ДДБА только с сопутствующими иГКС, предупреждая пациентов о потенциальных опасностях монотерапии ДДБА. Фактически в соответствии с рекомендациями Управления по контролю за продуктами и лекарствами США предпочтительно использовать комбинации ингаляторов, а не два отдельных ингалятора, чтобы исключить возможность монотерапии у пациентов [141, 142].

Новая стратегия ведения больных легкой БА, отказ от монотерапии КДБА в пользу противовоспалительного бронхолитического препарата (будесонид / формотерол) позволит улучшить контроль за заболеванием, комплаенс пациентов, снизить риск тяжелых обострений и смерти. Использование этого алгоритма диагностики и лечения легкой БА позволит врачам улучшить прогноз в отношении легкой БА и облегчить назначение иГКС у данной категории пациентов [143–147].

Ингаляционные глюкокортикостероиды. Одно из значимых достижений медицины XX в. стало синтезирование и внедрение в клиническую практику ГКС. Эта группа препаратов получила широкое применение и в пульмонологии.

Еще 1896 г. *Уильям Ослер* лечил больных глицериновыми экстрактами из свежих надпочечников свиной. Однако только в 1929 г. *Хартман и др.* провели первые клинические испытания экстракта из коры надпочечников, доказавшие его высокую терапевтическую эффективность при болезни Аддисона. В 1930-е гг. в клинике Мауо (США) *Ф. Хенч* обратил внимание на то, что состояние больных с ревмати-

ческими заболеваниями значительно улучшается при беременности или возникновении желтухи. Появилось предположение, что это как-то связано с обнаружением в организме больных неких стероидных веществ, близких по строению к половым гормонам, выделяющимся при беременности в повышенных количествах, или к желчным кислотам, накапливающимся при желтухе. И только через 20 лет это предположение удалось проверить. Независимо друг от друга швейцарский химик *Т. Рейхштейн* и американский биохимик *Э. Кендэлл* выделили кортикостероиды из коркового вещества надпочечников. В 1937 г. был синтезирован первый стероид – дезоксикортон, причем синтезирован он был раньше, чем выделен в чистом виде из экстракта коры надпочечников. Затем в 1948 г. был выделен кортизон. Полученного кортизона было достаточно для проведения клинических испытаний. 21 сентября 1948 г. больному ревматоидным артритом была сделана инъекция достаточно большой дозы кортизона с выраженным терапевтическим эффектом, что и положило начало современной эре глюкокортикоидной терапии, спасшей и спасающей в настоящее время миллионы жизней. В 1950 г. *Ф. Хенч, Э. Кендэлл и Т. Рейхштейн* были удостоены Нобелевской премии. Основным представителем ГКС в организме является кортизол, продукт его метаболизма кортизон – первый искусственный синтезированный ГКС [148, 149].

Практически сразу было начато применение ГКС в лечении тяжелых форм БА, однако, несмотря на положительный ответ на терапию, их применение ограничивалось выраженными системными побочными эффектами: развитием стероидного васкулита, системного остеопороза, стероид-индуцированного сахарного диабета, синдрома Иценко–Кушинга и т. д. Именно поэтому врачи и пациенты считали назначение ГК крайней мерой. Попытки ингаляционного применения системных глюкокортикостероидов (сГКС) не увенчались успехом, поскольку, независимо от способа введения, сохранялись их системные осложнения, а терапевтический эффект был минимальным [135].

Практически сразу после создания сГКС встал вопрос о разработке их топических форм. Для этого потребовалось около 30 лет. Первая публикация об успешном применении топических стероидов датирована 1971 г. и касалась применения беклометазона дипропионата при аллергическом рините, а в 1972 г. этот препарат был успешно применен для лечения БА. Начало применения иГКС с 1970-х гг. открыло новую эру в лечении БА. В настоящее время иГКС являются базисными, т. е. основными, в лечении всех патогенетических вариантов БА и степеней ее тяжести начиная с легкой [150–154] (табл. 6, 7).

Как и в случае бронходилататоров, доставка иГКС непосредственно в легкие минимизирует системную токсичность и улучшает терапевтический эффект. Механизм действия иГКС, как и сГКС, многогранен. Их противовоспалительный эффект связан со стаби-

Таблица 6. Эквивалентные суточные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов у взрослых

Препарат	Суточные дозы, мкг		
	низкие	средние	высокие
Беклометазона дипропионат	200–500	500–1 000	1 000–2 000
Будесонид	200–400	400–800	800–1 600
Циклесонид	80–160	160–320	320–1 280
Флунизолид	500–1 000	1 000–2 000	2 000
Флутиказон	100–250	250–500	500–1 000
Мометазона фураат	200–400	400–800	800–1 200
Триамцинолона ацетонид	400–1 000	1 000–2 000	2 000

Таблица 7. Эквивалентные суточные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов у детей

Препарат	Суточные дозы, мкг		
	низкие	средние	высокие
Беклометазона дипропионат	100–200	200–400	> 400
Будесонид	100–200	200–400	> 400
Циклесонид	80–160	160–320	> 320
Флунизолид	500–750	750–1 250	> 1 250
Флутиказон	100–200	200–500	> 500
Мометазона фураат	100–200	200–400	> 400
Триамцинолона ацетонид	400–800	800–1 200	> 1 200

лизирующим действием на биологические мембраны, уменьшением капиллярной проницаемости, что объясняет их яркий противоотечный эффект. Препараты группы иГКС стабилизируют лизосомальные мембраны, что приводит к ограничению выхода различных протеолитических энзимов за пределы лизосом, предупреждают деструктивные процессы в тканях и вместе с тем уменьшают выраженность воспалительных реакций. В отличие от других противовоспалительных средств, у них наиболее четко выражено антипролиферативное действие. Также иГКС угнетают пролиферацию фибробластов и их активность в синтезе коллагена, а следовательно, и склеротические процессы в бронхиальном дереве в целом [150–153].

Противовоспалительный эффект иГКС, так же как сГКС, проявляется на уровне генов, кодирующих синтез белков, участвующих в развитии воспаления. Они ингибируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-1, -6 и -8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), металлопротеиназы (коллагеназы, стромелизина и др.), активатора плазминогена, циклооксигеназы, NO-синтетазы. Кроме того, иГКС усиливают экспрессию генов ингибитора липокортина, угнетают эозинофилопоз и вызывают апоптоз зрелых эозинофилов крови, чем снижают содержание эозинофилов в тканях бронхиального дерева [154]. От сГКС препараты группы иГКС отличаются фармакологическими свойствами: липофильностью, высокой скоростью инактивации, коротким перио-

дом полувыведения из плазмы крови. Лечение иГКС является местным (топическим), это обеспечивает выраженные противовоспалительные эффекты непосредственно в бронхиальном дереве при минимальных системных проявлениях [150].

Также иГКС свойственно мощное противоаллергическое действие, обусловленное снижением продукции IgE, повышением гистаминсвязывающей способности крови, стабилизацией мембран тучных клеток и уменьшением высвобождения из них медиаторов аллергии, снижением чувствительности периферических тканей к гистамину и серотонину с одновременным повышением чувствительности к β_2 -агонистам и др. [155, 156].

Частота развития побочных эффектов и их выраженность при лечении пероральными и топическими ГКС резко различаются, что имеет несколько причин: пероральные стероиды назначают в дозах, исчисляющихся миллиграммами, топические – микрограммами; топические стероиды действуют местно, и их системные эффекты обусловлены только той дозой, которая попадает в кровоток; это часть проглоченной фракции и легочная фракция препарата, они мизерны по сравнению с дозой перорального стероида, поступающей в системный кровоток. Таким образом, влияние иГКС на состояние гипоталамо-гипофизарной системы носит дозозависимый характер и улавливается только при анализе биохимических параметров [150].

Еще раз подчеркнем, что топические стероиды практически безопасны и не вызывают системных

осложнений даже при длительном применении. Но, как показывает опыт, назначение иГКС по-прежнему вызывает опасение у ряда пациентов. Больные часто отождествляют с иГКС осложнения от длительного приема сГКС и не вполне понимают значение поддерживающей терапии для контроля БА. В свою очередь, неправильно выбранная тактика лечения БА приводит к усугублению симптомов заболевания, снижению качества жизни.

Между тем несвоевременная и неадекватная стероидная терапия может привести не только к неконтролируемому течению БА, но и развитию жизнеугрожающих состояний, при которых требуется уже гораздо более серьезная терапия сГКС, которые даже при небольших дозах способствуют развитию атрофии.

Масштабный метаанализ показал, что иГКС сокращают число обострений БА и уменьшают риск госпитализации [157]. Кроме того, применение таких препаратов снижает риск смерти от БА [158, 159]. В последнее время получено большое количество данных о том, что иГКС могут оказывать эффективное действие в отношении симптомов БА и контроля заболевания как у детей с 12 лет, так и у взрослых [144–147]. Эти исследования привели к изменениям тактики ведения пациентов с легкой БА (рис. 2). Сочетание иГКС + формотерол рекомендовано по потребности в случае легкой БА. Однако терапию, включающую иГКС, нельзя применять с перерывами в случае более тяжелых форм заболевания [160–162]. Сведения о влиянии иГКС на рост ребенка неоднозначны. По имеющимся данным, темпы роста могут замедляться на фоне лечения высокими дозами иГКС, но этот эффект определенно ниже, чем само влияние на течение БА [149, 163].

Количество иГКС, доставляемое в ДП, зависит от номинальной дозы препарата, типа ингалятора, наличия или отсутствия пропеллента, а также от техники выполнения ингаляции. Около 80% пациентов испытывают сложности при использовании дозированных аэрозолей, поэтому обучение правильной технике ингаляции и ее контроль при каждом визите к врачу – залог успешного лечения БА [150]. На рынке представлено множество иГКС и устройств для их доставки. Ингаляторы отличаются по размеру частиц в диапазоне от аэродинамического диаметра средней массы примерно 1 мкг до устройств с крупными частицами (от 2 до 5 мкг). Устройства доставки включают сухие порошковые ингаляторы (ПИ) и дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ). Выбор иГКС осуществляется на усмотрение врача в соответствии с потребностями пациента и часто основывается на факторах стоимости, удобства дозирования и минимального количества нежелательных побочных эффектов.

Фиксированные комбинации иГКС и ДДБА

Возможность эффективного лечения БА с использованием комбинированной терапии иГКС

и ДДБА привела к внедрению в клиническую практику препаратов, сочетающих фиксированные дозы иГКС и ДДБА в одном ингаляторе. Такая терапия благодаря ДДБА позволяет больным почувствовать облегчение симптомов, что усиливает комплаенс, и одновременно получать поддерживающую дозу иГКС, позволяющую эффективно подавлять воспаление ДП и улучшать контроль над заболеванием. Более того, использование фиксированных комбинаций снижает прямые и косвенные затраты на лечение по сравнению с применением тех же лекарственных средств в отдельных ингаляторах.

Спарринг-эффект ДДБА и иГКС. Использование монотерапии β_2 -агонистами, как короткого, так и длительного действия, может приводить к развитию феномена down регуляции β -рецепторов, что может привести к тяжелым последствиям для пациентов, вплоть до развития астматических состояний [129, 130, 163, 164]. Поэтому во всех современных руководствах рекомендовано резко сократить использование КДБА по потребности или вовсе отказаться от них. Применение КДБА предусматривается только при использовании 2-го пути терапии БА (рис. 2). При этом даже 2-й путь предполагает сочетание иГКС + КДБА как более эффективное и безопасное [166–168]. С точки зрения безопасности иГКС увеличивают количество чувствительных β -рецепторов и повышают их активность. В свою очередь, β -рецепторы запускают каскад внутриклеточных биохимических реакций, приводящих к активации глюкокортикоидного рецептора и образованию активного комплекса «ГК + ГКР» под действием меньших доз иГКС, увеличивая транслокацию активного стероид-рецепторного комплекса в ядро. В ядре этот комплекс взаимодействует со специфичной областью гена-мишени (ГК-чувствительный элемент, ГЧЭ). Это приводит к усилению противовоспалительной активности и вновь, в свою очередь, способствует повышению синтеза β -рецепторов [150].

Регулярное применение ДДБА для плановой терапии невозможно без обязательного сочетания их с иГКС. В настоящее время в нашей стране зарегистрированы 4 препарата с фиксированными комбинациями иГКС и ДДБА: салметерол + флутиказон, будесонид + формотерол, беклометазон + формотерол, мометазон + формотерол, вилантерол + флутиказона фураат.

Терапия в режиме единого ингалятора. Одной из самых важных задач в лечении пациентов с БА является предотвращение обострений, так как именно они являются причиной прогрессирования заболевания, снижения качества жизни и инвалидизации [157–159, 169]. Высокая лабильность клинической картины, недостаточное следование врачебным рекомендациям, приверженность пациента лечению по потребности заставило оптимизировать лекарственную терапию БА, в т. ч. и фиксированными комбинациями иГКС + ДДБА.

Экстраполяция данных рандомизированных клинических исследований показывает, что даже при использовании максимально возможных доз иГКС и ДДБА, примерно у $1/3$ больных в течение года возможно развитие обострений БА [169, 170]. Терапия БА с помощью будесонида + формотерола или беклометазона + формотерола в фиксированных мультидозных комбинациях предусматривает назначение этих препаратов на регулярной основе и дополнительные ингаляции для купирования симптомов БА (ступени III–V 1-го пути терапии БА, рис. 2). Такой режим получил название терапии единым ингалятором, или лечения противовоспалительным бронхолитиком, или MART (*Maintenance And Reliever Therapy*). Лечение в этом режиме обеспечивает достижение лучшего контроля заболевания, снижения риска обострений БА, улучшая качество жизни пациентов и их приверженность терапии на фоне более низких среднесуточных доз иГКС. Следует отметить, что оба компонента вносят свой положительный вклад в достижение терапевтического эффекта. Формотерол быстро купирует симптомы БА и так же надежно, как и КДБА. В то же время с каждой ингаляцией пациент получает дополнительную противовоспалительную терапию иГКС и, таким образом, реализует возможность ежедневной и правильной коррекции лечения [171–179].

В отличие от традиционной концепции фармакотерапии БА, не предусматривающей возможности быстрой коррекции доз иГКС при появлении симптомов заболевания, в режиме терапии единым ингалятором пациенты:

- получают дополнительные дозы не только симпатомиметиков, но и иГКС сразу же при появлении симптомов;
- получают дополнительные дозы иГКС, что позволяет быстро воздействовать на воспаление, возникающее и усиливающееся при появлении даже легких симптомов БА;
- используют препараты в оптимальном количестве, соответствующей состоянию, что позволяет избежать использования избыточных доз иГКС и ДДБА.

Антихолинергические препараты

Антихолинергические препараты действуют как бронходилататоры посредством конкуренции с ацетилхолином (АХ) в нервно-мышечных синапсах, блокируя тем самым передачу бронхоконстрикторных рефлексов. Короткодействующий антихолинергетик (КДАХ) ипратропия бромид считается бронхолитиком 2-й линии для БА, скорее всего, потому что холинергический тонус в меньшей степени способствует бронхоспазму при БА [180]. Однако парасимпатическая нервная система составляет важную часть нейрогенного механизма, контролирующего тонус гладких мышц. Стимуляция парасимпатических нервов приводит к бронхоконстрикции, бронхиальной вазодилатации и гиперсекреции слизистых желез. Все эти эффекты осуществляются через мускарино-

вые рецепторы. В настоящее время известны 5 типов мускариновых рецепторов (M1–M5), однако только M1-, M2- и M3-рецепторы существуют в дыхательных путях человека. M3-рецептор бронхиальных гладкомышечных клеток играет особую роль в патофизиологии БА, индуцируя бронхоконстрикцию и секрецию слизи [181].

Чрезмерный бронхоспазм у больных БА можно объяснить в т. ч. повышенным высвобождением АХ из холинергических нервных окончаний и нарушенной экспрессией мускариновых рецепторов (повышенной экспрессией M1- и M3-рецепторов или снижением экспрессии M2). Контакт с аллергенами, поллютантами и респираторными вирусами приводит к снижению экспрессии M2-рецепторов, а значит, к повышенному высвобождению АХ. Избыточная продукция слизи подслизистыми железами бронхов – один из патологических механизмов при БА, участвующий в формировании бронхиальной обструкции. Эти железы иннервируются парасимпатической нервной системой и экспрессируют M1- и M3-рецепторы. M3-рецепторы рассматриваются как основные рецепторы, регулирующие секрецию слизи [181–183]. Кроме того, активация мускариновых рецепторов приводит к активации рецептора эпидермального фактора роста, регулирующего гиперплазию бокаловидных клеток [184]. Эндогенный АХ, по-видимому, усиливает ремоделирование бронхиальной стенки, вызванное воздействием аллергена [185]. Таким образом, повышение парасимпатического тонуса при БА обусловлено несколькими механизмами: избыточной афферентной стимуляцией в результате воспаления в слизистой оболочке нижних дыхательных путей, нарушенной экспрессией мускариновых рецепторов, увеличенным высвобождением АХ из парасимпатических нервных окончаний. Поэтому длительно действующий антихолинергик (ДДАХ) тиотропия бромид в настоящее время является дополнительным рекомендованным бронхолитиком в лечении БА на ступенях IV–V.

Фармакологические свойства тиотропия бромида.

Тиотропия бромид относится ко 2-му поколению антихолинергических препаратов. Тиотропия бромид проявляет высокую специфическую селективность и сродство с мускариновыми рецепторами, превышающие таковые в 6–20 раз по сравнению с ипратропия бромидом. Связываясь со всеми 3 типами M-рецепторов, тиотропия бромид быстро высвобождается из связи с M2, что позволяет говорить о его селективности по отношению к M1- и M3-рецепторам, диссоциация связи с которыми происходит медленно, что, в свою очередь, обуславливает длительность его фармакологического действия [186].

Вероятно, тиотропия бромид может воздействовать не только на эозинофильное и аллерген-индуцированное воспаление [181, 186]. В исследовании на мышцах препарат продемонстрировал уменьшение цитокиновой продукции и аккумуляции нейтрофилов, провоцируемых контактом с табачным дымом

[187]. В последние годы было проведено много рандомизированных клинических исследований, в которых убедительно показана эффективность тиотропия бромидом при БА. Результаты свидетельствуют, что добавление этого препарата к терапии иГКС + ДДБА у больных персистирующей неконтролируемой БА является эффективной и безопасной стратегией, позволяющей улучшить функцию легких и снизить риск тяжелых обострений БА [188–193]. Тиотропия бромид в системе доставки Респимат® (Спирива® Респимат®) может быть назначен пациентам с тяжелой БА и неконтролируемыми симптомами на фоне приема иГКС или иГКС/ДДБА; при сохраняющихся частых или тяжелых обострениях БА; больным, имеющим фиксированную бронхиальную обструкцию (т. е. при $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ после пробы с бронхолитиком), сопутствующую ХОБЛ, при ограничениях по применению ДДБА. Дополнительными показаниями к назначению могут служить курение, преобладание ночных симптомов БА. Некоторые фенотипы БА могут с большей вероятностью реагировать на антихолинергическую терапию, в т. ч. пациенты пожилого возраста с фиксированной обструкцией или с длительным анамнезом. Кроме того, холинолитики могут быть приемлемой альтернативой для некоторых подгрупп пациентов, которые не переносят терапию β_2 -агонистами, или для пациентов с генотипом Arg/Arg B16 [194].

Тройные комбинации в терапии астмы

В настоящее время несколько тройных комбинаций в одном ингаляторе прошли этапы рандомизированных контролируемых исследований и показали улучшение функции дыхания, удлинение времени до обострения, снижение риска обострений [195]. Тройные комбинации зарегистрированы в терапии БА и применяются на ступенях IV и V 2-го пути (рис. 2). Вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фуруат (ВИ/УМЕК/ФФ) является первым зарегистрированным в мире трехкомпонентным препаратом в форме единого ингалятора, который необходимо применять в виде 1 ингаляции 1 раз в сутки. Зарегистрированная в России доза ВИ/УМЕК/ФФ составляет 22 мкг + 55 мкг + 92 мкг для терапии ХОБЛ и поддерживающей терапии БА. Вторая зарегистрированная доза ВИ/УМЕК/ФФ составляет 22 мкг + 55 мкг + 184 мкг – для терапии пациентов с БА, которым необходим препарат с высокой дозой иГКС [196, 197].

Эффективность и хорошая переносимость тройной комбинации индакатерола + гликопиррония + мометазона фуруата в дозах 150 мкг + 50 мкг + 80 мкг один раз в сутки и 150 мкг + 50 мкг + 160 мкг 1 раз в сутки, доставляемой с помощью ингалятора Бризхалер®, также применяется в базисной терапии БА. Эта фиксированная комбинация дает дополнительные преимущества в улучшении функции легких, повышении контроля над заболеванием и качества жизни пациентов в сравнении с общепринятой на се-

годняшний день практикой использования трех компонентов в виде двух разных ингаляторов [198, 199].

В исследовании TRIMARAN препарат бекламетазона дипропионата + гликопиррония + формотерола фумарата (БДП/Г/ФФ; 100 мкг + 10 мкг + 6 мкг) – Тримбоу®, применяемый по 2 вдоха 2 раза в сутки, достоверно уменьшал частоту среднетяжелых и тяжелых обострений, по сравнению с комбинацией с фиксированными дозами БДП/ФФ (100 мкг + 6 мкг), назначаемыми по аналогичной схеме. В исследовании TRIGGER комбинация БДП/Г/ФФ (200 мкг + 10 мкг + 6 мкг) по 2 вдоха 2 раза в сутки также уменьшала частоту среднетяжелых и тяжелых обострений, по сравнению с комбинацией с фиксированными дозами БДП/ФФ (200 мкг + 6 мкг) по 2 вдоха 2 раза в сутки, но этот эффект не достигал статистической достоверности ($p = 0,11$). Данные исследований TRIMARAN и TRIGGER демонстрируют увеличение времени до первого среднетяжелого или тяжелого обострения (вторичная конечная точка) в группе пациентов, принимавших тройную комбинацию, по сравнению с пациентами, принимавшими соответствующую двойную комбинацию.

Препараты тройных комбинаций не показаны для купирования острого бронхоспазма.

Антагонисты лейкотриенов

Лейкотриены в организме вырабатываются в результате метаболизма арахидоновой кислоты клеточных мембран. Лейкотриеновые рецепторы гладкой мускулатуры дыхательных путей и макрофагов являются промежуточным звеном в формировании бронхоспазма, гиперсекреции слизи, отека слизистой оболочки. Монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст относятся к антагонистам лейкотриеновых рецепторов (АЛТР). Прием всех этих препаратов осуществляется перорально 1 или 2 раза в день [201–203].

АЛТР способны уменьшать симптомы и частоту обострений БА. Также известны их физиологические преимущества (улучшение показателей спирометрии и параметров воспаления ДП) [202]. Для некоторых фенотипов пациентов с непереносимостью к НПВП («аспириновая астма») назначение АЛТР может давать очень хороший эффект [204, 205]. Несмотря на то, что АЛТР применяются в терапии разнообразных симптомов БА, они менее эффективны, чем низкие дозы иГКС. Основная роль АЛТР – дополнение к иГКС или иГКС + ДДБА. Причем добавление АЛТР к этой терапии обычно приводит к снижению дозы ГКС и/или улучшению контроля заболевания [206–211]. Применение АЛТР является важным аспектом противовоспалительной терапии. По данным недавних клинических исследований, добавление АЛТР в схему терапии курильщиков с БА приводит к ряду преимуществ, возможно, по причине недостаточных терапевтических ответов на иГКС в этой группе больных [212].

В нашей стране наибольшее распространение получил монтелукаст. Он является эффективным

противовоспалительным препаратом, позволяющим достигать контролируемого течения БА в комбинации с иГКС или в виде дополнения к терапии иГКС + ДДБА. Особую эффективность препарат демонстрирует при аспириновой, «холодовой», аллергической БА и БА физического усилия, а также при сочетании БА и аллергического ринита [206]. Все это позволило расширить показания к применению АЛТР, что нашло свое отражение в рекомендациях последней редакции GINA. В настоящее время опубликованы данные популяционных и когортных исследований, в которых показана эффективность монтелукаста как при более тяжелых формах БА в комбинации с иГКС и иГКС + ДДБА, так и при сочетании БА и аллергического ринита [213–215].

Сразу после внедрения АЛТР в реальную клиническую практику были описаны случаи возникновения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА, ранее – синдром Чарджа–Стросс) у очень небольшого количества пациентов. Было установлено, что во всех рассматриваемых случаях возникновение этого синдрома стало следствием отмены терапии системными стероидами, что привело к манифестации легочного васкулита, который ранее расценивался как вариант течения БА. Как полагает большинство исследователей, имевшийся у пациентов ЭГПА маскировался приемом преднизолона и был установлен в результате снижения дозы данного препарата или его полной отмены после начала терапии АЛТР [216].

Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ)

Теофиллин – это хорошо известный ингибитор ФДЭ с умеренными противовоспалительными свойствами. Из-за своего узкого терапевтического индекса теофиллин в лечении БА широко не применяется. Тем не менее открытие дополнительных противовоспалительных свойств, которые, возможно, опосредуются деацетилированием гистонов, привело к всплеску интереса к нему [217]. Добавление теофиллина к существующей схеме лекарственных препаратов для трудно поддающейся лечению БА улучшает контроль над симптомами заболевания. Связанные с дозой побочные эффекты, например, анорексия, сердцебиение, аритмия и судороги, требуют тщательного клинического и лабораторного контроля. Были разработаны новые специфические ингибирующие ФДЭ-4 препараты, профиль безопасности которых лучше, чем у теофиллина. Рофлумиласт, направленный на устранение воспалительных процессов при ХОБЛ, оказался эффективным в улучшении ОФВ₁ при БА [218–220], но так и не был рекомендован для лечения БА.

Таргетная терапия БА

При тяжелой неконтролируемой БА на ступенях IV и V рекомендуется определять эндотип или фенотип заболевания для выбора таргетной (целевой) терапии. Для этого врачам важно научиться

определять Т2- и не Т2-эндотипы БА. Большинство из имеющихся на сегодняшний день таргетных или генно-инженерных биологических препаратов назначаются только при Т2-эндотипе (реслизумаб, меполизумаб, дупилумаб и бенрализумаб) [221]. И лишь один препарат, недавно зарегистрированный в России, предназначен для лечения тяжелой БА вне зависимости от ее фенотипа – тезепелумаб. Подробное описание таргетных препаратов будет представлено в следующей главе.

Макролиды

Как было показано в ряде исследований, макролиды эффективны в подгруппе пациентов с БА с микоплазменной инфекцией ДП, подтвержденной с помощью полимеразной цепной реакции [222, 223]. Данные положительные результаты вызвали интерес в отношении более широкого использования макролидов для плохо поддающейся лечению БА. Дополнительные рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали разнонаправленные эффекты макролидов, вызывающие улучшение состояния больных БА [224–226]. В последние годы макролиды оказались вновь на повестке дня в качестве потенциального лечения для пациентов с тяжелой незозинофильной БА. Было продемонстрировано уменьшение числа обострений у пациентов с незозинофильной БА при длительном лечении макролидами; однако такие результаты отмечались только в подгрупповом анализе [226–228]. Таким образом, роль макролидов до сих пор остается спорной. В строгих рекомендациях макролиды пока не рассматриваются в схемах лечения пациентов с БА.

Другие виды терапии

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) может быть терапией выбора у детей старше 5 лет, подростков и взрослых с аллергическим фенотипом БА, например, БА с аллергическим риноконъюнктивитом. В настоящее время существует два метода АСИТ: подкожная АСИТ (ПКИТ) и сублингвальная АСИТ (СЛИТ).

СЛИТ и ПКИТ могут быть применены у пациентов с легкой и среднетяжелой БА, ассоциированной с аллергическим риноконъюнктивитом, при условии, что БА контролируется проводимой фармакотерапией. Начиная с 2017 г., GINA рекомендует проведение АСИТ в структуре ступенчатой терапии БА (рис. 2). Рекомендовано назначение СЛИТ больным БА с сенсibilизацией аллергенами клещей домашней пыли и аллергическим ринитом, отмечающим обострения, несмотря на проведение базисной терапии иГКС, обеспечивающей уровень ОФВ₁ > 70%_{долж.}. В результате АСИТ ожидаются умеренный клинический эффект в отношении симптомов БА и стероид-спарринговый эффект. В настоящее время АСИТ не может быть рекомендована в качестве монотерапии БА, в случае если астма является единственным клиническим проявлением респираторной аллергии [229–232].

Немедикаментозное лечение

Считается, что БГР является ключевым фактором патогенеза БА. Многочисленные исследования выявили рост массы гладкой мускулатуры ДП в случаях фатальной и нефатальной БА. Клеточный механизм увеличения массы гладких мышц при БА представляет собой баланс между гипертрофией гладкой мускулатуры и ее пролиферацией. *L. Benayoun et al.* [233] обнаружили, что у пациентов с умеренной степенью БА наблюдался увеличенный диаметр клеток гладких мышц дыхательных путей по сравнению с контрольной группой. Увеличение массы гладких мышц коррелирует с тяжестью астмы, что позволяет сделать предположение о ключевой роли гипертрофии гладкой мускулатуры в развитии БГР. Однако *P.G. Woodruff et al.* [234] показали, что гиперплазия гладких мышц наблюдается при БА легкой либо умеренной степени без изменения клеточного размера или экспрессии генов.

Бронхиальная термопластика — это процедура лечения БА, направленная на уменьшение повышенной массы гладкой мускулатуры ДП. В ходе термопластики контролируемая тепловая энергия поступает в стенку ДП, тем самым снижая массу гладких мышц. В исследованиях термопластики у пациентов с умеренно тяжелой БА снижалась реактивность ДП к действию вдыхаемого бронхоконстриктора и повышалась функция легких [236]. Лечение приводило к улучшению симптоматики и качества жизни, сокращению использования лекарственных препаратов для облегчения симптомов у пациентов с умеренной или тяжелой БА [237].

Данное лечение требует проведения серии из 3 бронхоскопий, что подвергает пациентов определенному риску. Долгосрочные исследования демонстрируют устойчивое улучшение течения БА, снижение числа обострений и сокращение использования лекарственных средств, а также отсутствие долгосрочных побочных эффектов [238, 239]. Несмотря на это, в 2014 г. в соответствии с совместными рекомендациями ERS и ATS по лечению тяжелой БА было рекомендовано отказаться от широкого использования бронхиальной термопластики. Кроме того, было высказано предположение о том, что данная процедура должна быть рекомендована в контексте клинических испытаний либо в большом научно-исследовательском центре в сочетании с регистром, направленным на выявление предикторов ответа. Пока собрано недостаточно данных о долгосрочной безопасности этой методики, а также отсутствуют строгие показания к ее применению.

Оценка эффективности терапии

Оценка состояния пациентов с БА включает 5 основных шагов: определение интенсивности лечения на основе выраженности симптоматики; применение лекарственных препаратов, направленных на облегчение состояния; оценку последних обострений; исследование функции легких; оценку риска будущих

неблагоприятных исходов. Существует несколько различных проверенных инструментов для оценки течения БА, в т. ч. Опросники ASQ, ACT, тест GINA. Все они полезны, поскольку помогают в постановке целей контроля БА и в коррекции проводимой терапии, если необходимо.

Функция легких

Функциональное исследование легких является важной частью оценки течения БА как для постановки первоначального диагноза, так и в качестве критерия эффективности проводимой терапии. ОФВ₁, соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, а также ПСВ необходимы не только для диагностики, но и контроля заболевания. Измерение данного параметра является важной составной частью контроля БА, однако клиническая ценность ограничена сопротивлением пациента относительно домашнего контроля и в связи со сложностью постоянного фиксирования данных.

Биомаркеры

Вероятно, роль исследования биомаркеров в диагностике и лечении БА будет только возрастать. Значимость показателя эозинофилии в сыворотке крови и мокроте играет важную роль в определении конкретных методов лечения. В настоящее время признаны 2 типа воспаления при БА, определяемых на основании присутствия либо отсутствия воспаления по типу T2:

- 1) фенотип с высоким уровнем T2, который характеризуется наличием эозинофилов периферической крови и мокроты, повышенными показателями FeNO и/или ростом маркеров T2-воспаления (например, периостина в сыворотке крови);
- 2) фенотип с низким уровнем T2, который характеризуется отсутствием какого-либо из указанных маркеров высокого статуса T2. По сути, низкий фенотип T2 не обладает какими-либо известными биомаркерами; поэтому и сам фенотип, и определение биомаркеров, несомненно, требуют дополнительного изучения.

Содержание эозинофилов в сыворотке крови может быть индикатором реакции организма на различные методы лечения. Большое число эозинофилов в мокроте позволяет прогнозировать реакцию на ИГКС и повышенный риск будущих обострений после уменьшения их дозы [240, 241]. Тем не менее в клинической практике определение содержания эозинофилов в сыворотке крови, мокроте, а также FeNO в выдыхаемом воздухе может представлять сложности как в исполнении, так и интерпретации. Поэтому эти маркеры чаще применяются в области клинических исследований.

Литература

1. Hippocrates. The sacred disease. In: The genuine works of Hippocrates. New York: Dover, 1868. 355–370.
2. Гармаш В.Я., Куликов С.А. История развития представлений о бронхиальной астме. Наука мо-

- лодых (*Eruditio Juvenium*) 2018; 6(2): 298–307. doi: 10.23888/HMJ201862298-307.
3. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192(6): 660–668. doi: 10.1164/rccm.201504-0763PP.
4. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov; 120(5 Suppl): S94–138. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.043.
5. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med*. 2013; 19(8): 977–979. doi: 10.1038/nm.3300.
6. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012 May 4; 18(5): 716–25. doi: 10.1038/nm.2678.
7. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008; 372(9643): 1107–1119. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
8. Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev*. 2011; 242(1): 220–232. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x.
9. Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2014. <https://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217>.
10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf>.
11. Yunginger JW, Reed CE, O’Connell EJ et al. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964–1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(4): 888–94. doi: 10.1164/ajrccm/146.4.888.
12. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF Jr et al.; Global Initiative for Asthma. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46(1): 1–17. doi: 10.1002/ppul.21321.
13. Herr M, Just J, Nikasinovic L et al. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(2): 389–396.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.054.
14. Maiello N, Comberiati P, Giannetti A et al. New Directions in Understanding Atopic March Starting from Atopic Dermatitis. *Children (Basel)* 2022; 9(4): 450. doi: 10.3390/children9040450.
15. Behniafard N, Modarresi SZ, Nafei Z, Vakili M. Association Between Pet Keeping and Current Asthma Among Adolescents Living in Yazd; Evidence from Global Asthma Network (GAN) 2020 Cross-sectional Study. *Arch Iran Med* 2023; 26(12): 695–700. doi: 10.34172/aim.2023.102.
16. Bousquet J, Chané P, Lacoste JY et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323(15): 1033–1039. doi: 10.1056/NEJM199010113231505.
17. Listyoko AS, Okazaki R, Harada T et al. Exploring the association between asthma and chronic comorbidities: impact on clinical outcomes. *Front Med (Lausanne)* 2024; 11: 1305638. doi: 10.3389/fmed.2024.1305638.
18. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979; 300(12): 633–637. doi: 10.1056/NEJM197903223001201.
19. Abouzgheib W, Pratter MR, Bartter T. Cough and asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2007; 13(1): 44–48. doi: 10.1097/MCP.0b013e328011391c.
20. Todokoro M, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Childhood cough variant asthma and its relationship to classic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90(6): 652–659. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61871-6.
21. Todokoro M, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Childhood cough variant asthma and its relationship to classic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90(6): 652–659. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61871-6.
22. Kupczyk, M, B Dahlen, PJ Sterk et al. 2014. “Stability of Phenotypes Defined by Physiological Variables and Biomarkers in Adults with Asthma.” *ALLERGY* 69 (9): 1198–1204. doi: 10.1111/all.12445.
23. Herr M, Just J, Nikasinovic L, et al: Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 130(2): 389–396, e4, 2012.
24. Grote M., Vrtala S., Niederberger V. et al. Expulsion of allergen-containing materials from hydrated rye grass (*Lolium perenne*) pollen revealed by using immunogold field emission scanning and transmission electron microscopy. *J. Allergy Clin. Immunol* 2000, 105(27): 1140–1145.
25. Cloosterman SG, Schermer TR, Bijl-Hofland ID et al. Effects of house dust mite avoidance measures on Der p 1 concentrations and clinical condition of mild adult house dust mite-allergic asthmatic patients, using no inhaled steroids. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(10): 1336–1346. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00627.x.
26. Vallance G, McSharry C, Wood S, Thomson NC. House dust mite control measures in the treatment of asthma. *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2(4): 347–54. doi: 10.2147/tcrm.2006.2.4.347.
27. Li Y, Sun X, Yang L. Structure/epitope analysis and IgE binding activities of three cyclophilin family proteins from *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Sci Rep*. 2023; 13(1): 13630. doi: 10.1038/s41598-023-40720-6. PMID: 37604978; PMCID: PMC10442367.
28. Brannan JD, Turton JA. The inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *Phys Sportsmed* 2010; 38(4): 67–73. doi: 10.3810/psm.2010.12.1827. PMID: 21150144.
29. Serafino-Agrusa L, Spatafora M, Scichilone N. Asthma and metabolic syndrome: Current knowledge and future perspectives. *World J Clin Cases*. 2015; 3(3): 285–292. doi: 10.12998/wjcc.v3.i3.285.

30. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED et al.; American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(1): 59–99. doi: 10.1164/rccm.200801-060ST. PMID: 19535666.
31. Ma L, Tibble H. Primary care asthma attack prediction models for adults: a systematic review of reported methodologies and outcomes. *J Asthma Allergy* 2024; 17: 181–194. doi: 10.2147/JAA.S445450.
32. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians consensus statement. *Chest* 134(3 Suppl): 1S–41S, 2008.
33. Lee KM, Lee S, Kim YJ et al. Occupational asthma related to indoor air pollution in a worker at an indoor air gun shooting range: a case report. *Ann Occup Environ Med* 2023; 35: e13. doi: 10.35371/aem.2023.35.e13.
34. Чучалин А.Г., Солдатов Д.Г., Кусакина И.А. Синдром реактивной дисфункции дыхательных путей. *Терапевтический архив* 1994; 66(4): 88–91.
35. Aquilina NJ, Delgado-Saborit JM, Meddings C, Baker S, Harrison RM, Jacob P 3rd, Wilson M, Yu L, Duan M, Benowitz NL. Environmental and biological monitoring of exposures to PAHs and ETS in the general population. *Environ Int* 2010; 36(7): 763–71. doi: 10.1016/j.envint.2010.05.015.
36. Blames J, Becklake M, Blanc P et al. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5): 787–797. doi: 10.1164/rccm.167.5.787.
37. King DK, Thompson BT, Johnson DC. Wheezing on maximal forced exhalation in the diagnosis of atypical asthma. Lack of sensitivity and specificity. *Ann Intern Med* 1989 15; 110(6): 451–5. doi: 10.7326/0003-4819-110-6-451.
38. Novey H. Asthma without wheezing. *West J Med* 1991; 154(4): 459–60.
39. Virchow JC Jr. Asthma bronchiale: extrinsisch, intrinsisch oder gemischtförmig? [Bronchial asthma: extrinsic, intrinsic or mixed?]. *Wien Med Wochenschr*. 1996; 146(15): 415–418. German.
40. Marogna M, Spadolini I, Massolo A. Rhinitis and asthma co-morbidity in respiratory allergy due to house dust mite: results of an observational open controlled parallel group study in real-life setting. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005; 37(4): 135–142.
41. van Kampen V, Deckert A, Hoffmeyer F et al. Symptoms, spirometry, and serum antibody concentrations among compost workers exposed to organic dust. *J Toxicol Environ Health A* 2012; 75(8-10): 492–500. doi: 10.1080/15287394.2012.674918.
42. Porsbjerg C, Lange P, Ulrik CS. Lung function impairment increases with age of diagnosis in adult onset asthma. *Respir Med* 2015; 109(7): 821–827. doi: 10.1016/j.rmed.2015.04.012.
43. Tepper RS, Wise RS, Covar R et al. Asthma outcomes: pulmonary physiology. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(3 Suppl): S65-87. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.986.
44. Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol* (1985) 2008; 104(2): 394-403. doi: 10.1152/jappphysiol.00329.2007.
45. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26(2): 319–338.
46. Drazen JM. Physiologic basis and interpretation of common indices of respiratory mechanical function. *Environ Health Perspect* 1976; 16: 11-6. doi: 10.1289/ehp.761611.
47. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004; 59(11): 922–924.
48. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 948–68. doi: 10.1183/09031936.05.00035205.
49. Watanabe N, Makino S, Kihara N, Fukuda T. [Study of personal best value of peak expiratory flow in patients with asthma--comparison of the highest value of daily PEF under good control and the highest value of daily PEF obtained after using repeated inhaled beta2-agonist during high-dose inhaled steroid treatment]. *Are-rugi* 2008; 57(12): 1284-92. Japanese.
50. Degens P, Merget R. Reference values for spirometry of the European Coal and Steel Community: time for change. *Eur Respir J* 2008; 31(3): 687-8; author reply 688-9. doi: 10.1183/09031936.00145507.
51. Lutchen KR, Jensen A, Atileh H et al. Airway constriction pattern is a central component of asthma severity: the role of deep inspirations. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(2): 207-15. doi: 10.1164/ajrcm.164.2.2008119.
52. Henderson AC, Ingenito EP, Atileh H et al. How does airway inflammation modulate asthmatic airway constriction? An antigen challenge study. *J Appl Physiol* (1985) 2003; 95(2): 873-82; discussion 863. doi: 10.1152/jappphysiol.00075.2003.
53. Marseglia GL, Cirillo I, Vizzaccaro A et al. Role of forced expiratory flow at 25–75% as an early marker of small airways impairment in subjects with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28(1): 74-8. doi: 10.2500/aap.2007.28.2920.
54. Chiang CH, Hsu K. Residual abnormalities of pulmonary function in asymptomatic young adult asthmatics with childhood-onset asthma. *J Asthma* 1997; 34(1): 15-21. doi: 10.3109/02770909709071199.
55. Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft DW. Physiologic measures: pulmonary function tests. *Asthma outcome*. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(2 Pt 2): S9-18; discussion S19-20. doi: 10.1164/ajrccm/149.2_Pt_2.S9.

56. Wanger J, Clausen JL, Coates A et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26(3): 511-22. doi: 10.1183/09031936.05.00035005.
57. Tantucci C, Bottone D, Borghesi A et al. Methods for Measuring Lung Volumes: Is There a Better One? *Respiration* 2016; 91(4): 273-80. doi: 10.1159/000444418.
58. Flesch JD, Dine CJ. Lung volumes: measurement, clinical use, and coding. *Chest* 2012; 142(2): 506-510. doi: 10.1378/chest.11-2964.
59. Vaz Fragoso CA, Cain HC, Casaburi R et al. Spirometry, Static Lung Volumes, and Diffusing Capacity. *Respir Care* 2017; 62(9): 1137-1147. doi: 10.4187/respcare.05515.
60. Saydain G, Beck KC, Decker PA et al. Clinical significance of elevated diffusing capacity. *Chest* 2004; 125(2): 446-52. doi: 10.1378/chest.125.2.446.
61. Enright Md P. Office-based DLCO tests help pulmonologists to make important clinical decisions. *Respir Investig* 2016; 54(5): 305-11. doi: 10.1016/j.resinv.2016.03.006.
62. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16: 53-83.
63. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL et al. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(1): 309-29. doi: 10.1164/ajrccm.
64. Dell SD, Bola SS, Foty RG et al. Provocative dose of methacholine causing a 20% drop in FEV₁ should be used to interpret methacholine challenge tests with modern nebulizers. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(3): 357-63. doi: 10.1513/AnnalsATS.201409-433OC.
65. Holzer K, Brukner P, Douglass J: Evidence-based management of exercise-induced asthma. *Curr Sports Med Rep* 2002; 1(2): 86-92.
66. Milgrom H, Taussig LM. Keeping children with exercise-induced asthma active. *Pediatrics* 1999; 104(3): e38. doi: 10.1542/peds.104.3.e38.
67. Benckhuijsen J, van den Bos JW, van Velzen E, et al: Differences in the effect of allergen avoidance on bronchial hyperresponsiveness as measured by methacholine, adenosine 5'-monophosphate, and exercise in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22(3): 147-153.
68. Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ Prim Care Respir Med* 2018; 28(1): 31. doi: 10.1038/s41533-018-0098-2.
69. Pigakis KM, Stavrou VT, Pantazopoulos I et al. Exercise-Induced Bronchospasm in Elite Athletes *Cureus* 2022; 14(1): e20898. doi: 10.7759/cureus.20898.
70. Qi GS, Zhou ZC, Gu WC et al. Detection of the airway obstruction stage in asthma using impulse oscillometry system. *J Asthma* 2013; 50(1): 45-51. doi: 10.3109/02770903.2012.743154.
71. Song TW, Kim KW, Kim ES et al. Correlation between spirometry and impulse oscillometry in children with asthma. *Acta Paediatr* 2008; 97(1): 51-4. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00526.x. Erratum in: *Acta Paediatr*. 2008 Apr; 97(4): 520. PMID: 18076725.
72. Jiang LF, Wang H, Yin KS et al. [Impulse oscillometry for estimation of airway obstruction]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2008; 31(12): 912-4. Chinese.
73. Komarow HD, Skinner J, Young M et al. A study of the use of impulse oscillometry in the evaluation of children with asthma: analysis of lung parameters, order effect, and utility compared with spirometry. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47(1): 18-26. doi: 10.1002/ppul.21507.74. Teculescu DB. Density dependence of forced expiratory flows. Methodological aspects. *Bull Eur Physiopathol Respir* 198; 21(2): 193-204. English, French.75. Teculescu DB, Préfaut C. Why did density dependence of maximal expiratory flows not become a useful epidemiological tool? *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23(6): 639-48. English, French.76. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004; 59(11): 922-4. doi: 10.1136/thx.2004.023077.
77. Watanabe N, Makino S, Kihara N, Fukuda T. [Study of personal best value of peak expiratory flow in patients with asthma--comparison of the highest value of daily PEF under good control and the highest value of daily PEF obtained after using repeated inhaled beta2-agonist during high-dose inhaled steroid treatment]. *Are-rugi* 2008; 57(12): 1284-92. Japanese.
78. Siroux V, Basagaña X, Boudier A, Pin I, Garcia-Aymerich J, Vesin A, Slama R, Jarvis D, Anto JM, Kauffmann F, Sunyer J. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J*. 2011; 38(2): 310-7. doi: 10.1183/09031936.00120810.
79. Szefer SJ, Wenzel S, Brown R et al. Asthma outcomes: biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129 (3 Suppl): S9-23. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.979.
80. Corren J. Asthma phenotypes and endotypes: an evolving paradigm for classification. *Discov Med* 2013; 15(83): 243-9.
81. Kim MA, Shin YS, Pham le D, Park HS. Adult asthma biomarkers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb; 14(1): 49-54. doi: 10.1097/ACI.000000000000028. PMID: 24300416.
82. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(2): 355-60. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
83. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012; 67(7): 835-46. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x.
84. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(1): 57-65. doi: 10.1038/nri3786.
85. Mormile M, Mormile I, Fuschillo S et al. Eosinophilic Airway Diseases: From Pathophysiological

cal Mechanisms to Clinical Practice. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(8): 7254. doi: 10.3390/ijms24087254.

86. Busse WW, Kraft M, Rabe KF et al. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation. *Eur Respir J* 2021; 58(2): 2003393. doi: 10.1183/13993003.03393-2020.

87. Petsky HL, Kynaston JA, Turner C et al. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005603. doi: 10.1002/14651858.CD005603.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 24; 8: CD005603.

88. Crespo A, Giner J, Torrejón M et al. Clinical and inflammatory features of asthma with dissociation between fractional exhaled nitric oxide and eosinophils in induced sputum. *J Asthma* 2016; 53(5): 459-64. doi: 10.3109/02770903.2015.1116086.

89. Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P et al. Effect of Dupilumab on blood eosinophil counts in patients with asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, atopic dermatitis, or eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10(10): 2695-2709. doi: 10.1016/j.jaip.2022.05.019.

90. Caminati M, Olivieri B, Dama A et al. Dupilumab-induced hypereosinophilia: review of the literature and algorithm proposal for clinical management. *Expert Rev Respir Med* 2022; 16(7): 713-721. doi: 10.1080/17476348.2022.2090342.

91. Cutroneo PM, Arzenton E, Furci F et al. Safety of Biological Therapies for Severe Asthma: An Analysis of Suspected Adverse Reactions Reported in the WHO Pharmacovigilance Database. *BioDrugs* 2024 Mar 15. doi: 10.1007/s40259-024-00653-6.

92. Ortega H, Llanos JP, Lafeuille MH et al. Effects of systemic corticosteroids on blood eosinophil counts in asthma: real-world data. *J Asthma* 2019; 56(8): 808-815. doi: 10.1080/02770903.2018.1502301.

93. Domínguez-Ortega J, Delgado Romero J, Muñoz Gall X et al. Uso de glucocorticoides sistémicos para el tratamiento del asma grave: Consenso multidisciplinar español [Use of systemic glucocorticoids for the treatment of severe asthma: Spanish Multidisciplinary Consensus]. *Open Respir Arch* 2022; 4(4): 100202. Spanish. doi: 10.1016/j.opresp.2022.100202.

94. Del Pozo V, Bobolea I, Rial MJ et al. Expert consensus on the use of systemic glucocorticoids for managing eosinophil-related diseases. *Front Immunol* 2024; 14: 1310211. doi: 10.3389/fimmu.2023.1310211.

95. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012; 67(3): 199-208. doi: 10.1136/thx.2010.135574.

96. Ali H, Douwes J, Burmanje J et al. Sputum inflammatory, neural, and remodeling mediators in eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023; 130(6): 776-783.e3. doi: 10.1016/j.anai.2023.03.015.

97. Plavsic A, Nikolic BB, Milenkovic B et al. Asthma Inflammatory Phenotypes: How Can We Distinguish Them? *J Clin Med* 2024; 13(2): 526. doi: 10.3390/jcm13020526.

98. Stewart L, Katial RK. Exhaled nitric oxide. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32(3): 347-62. doi: 10.1016/j.iac.2012.06.005.

99. Travers J, Marsh S, Aldington S et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(3): 238-42. doi: 10.1164/rccm.200609-1346OC.

100. Tsai YG, Chio CP, Yang KD et al. Long-term PM_{2.5} exposure is associated with asthma prevalence and exhaled nitric oxide levels in children. *Pediatr Res* 2024 Jan 23. doi: 10.1038/s41390-023-02977-5.

101. Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11(11): CD011439. doi: 10.1002/14651858.CD011439.pub2.

102. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(1): 454-7. doi: 10.1164/ajrccm.153.1.8542158.

103. Zitt M. Clinical applications of exhaled nitric oxide for the diagnosis and management of asthma: a consensus report. *Clin Ther* 2005; 27(8): 1238-50. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.07.005.

104. Sehra S, Yao W, Nguyen ET et al. Periostin regulates goblet cell metaplasia in a model of allergic airway inflammation. *J Immunol* 2011; 186(8): 4959-66. doi: 10.4049/jimmunol.1002359.

105. Sehra S, Yao W, Nguyen ET et al. Periostin regulates goblet cell metaplasia in a model of allergic airway inflammation. *J Immunol* 2011; 186(8): 4959-66. doi: 10.4049/jimmunol.1002359.

106. Sánchez-García S., Habernau Mena A., Quirce S. Biomarkers in inflammometry pediatric asthma: utility in daily clinical practice. *Eur Clin Respir J.* 2017; 4(1): 43-8. doi: 10.1080/20018525.2017.1356160.

107. Obtulowicz K, Kapusta M, Antoszczyk G. Układ dopełniacza u chorych z astma oskrzelowa IgE-zależna i IgE-niezależna [Complement system in patients with IgE related and non IgE related bronchial asthma]. *Przegl Lek.* 2002; 59(6): 430-2. Polish.

108. Vülcheva T, Mustakov B. Spetsifichna bronkhialna khiperreaktivnost i serumni IgE antitela pri bolni ot bronkhialna astma s bitova senzibilizatsiia [Specific bronchial hyperreactivity and serum IgE antibodies in patients with bronchial asthma and household sensitization]. *Vutr Boles* 1988; 27(1): 83-6. Bulgarian.

109. Cardona V., Demoly P., Dreborg S. et al. Current practice of allergy diagnosis and the potential impact of regulation in Europe. *Allergy* 2018; 73(2): 323-27. doi: 10.1111/all.13306.

110. Nam Y.H., Lee S.K. Comparison between skin prick test and serum immunoglobulin E by CAP system to inhaled allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118(5): 608-13. doi: 10.1016/j.anai.2017.03.005.

111. Platts-Mills TA, Chapman MD, Pollart S et al. Specific allergens evoking immune reactions in the lung: relationship to asthma. *Eur Respir J Suppl* 1991; 13: 68s-77s.
112. Schoos AM, Chawes BL, Følsgaard NV et al. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. *Allergy* 2015; 70(1): 41-8. doi: 10.1111/all.12523.
113. Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy* 2020; 75(2): 311-325. doi: 10.1111/all.13985.
114. Xie Y, Abel PW, Casale TB, Tu Y. Th17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149(2): 467-479. doi: 10.1016/j.jaci.2021.12.769.
115. Walker C, Gupta S, Hartley R et al. Computed tomography scans in severe asthma: utility and clinical implications. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18(1): 42-47.
116. Awadh N, Müller NL, Park CS et al. Airway wall thickness in patients with near fatal asthma and control groups: assessment with high resolution computed tomographic scanning. *Thorax* 1998; 53(4): 248-53. doi: 10.1136/thx.53.4.248.
117. Little SA, Sproule MW, Cowan MD et al. High resolution computed tomographic assessment of airway wall thickness in chronic asthma: reproducibility and relationship with lung function and severity. *Thorax* 2002; 57(3): 247-53. doi: 10.1136/thorax.57.3.247.
118. Aysola RS, Hoffman EA, Gierada D et al. Airway remodeling measured by multidetector CT is increased in severe asthma and correlates with pathology. *Chest* 2008; 134(6): 1183-1191.
119. Wu SM, Li CE, Cai RP et al. [Airway remodeling assessed by high-resolution computed tomography in patients with asthma: relationship to biological markers in induced sputum]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2012; 35(12): 892-6. Chinese. PMID: 23328178.
120. Liu L, Li G, Sun Y, Li J, Tang N, Dong L. Airway wall thickness of allergic asthma caused by weed pollen or house dust mite assessed by computed tomography. *Respir Med* 2015; 109(3): 339-46. doi: 10.1016/j.rmed.2014.11.011.
121. Gross KM, Ponte CD. New strategies in the medical management of asthma. *Am Fam Physician* 1998; 58(1): 89-100, 109-12.
122. Kallstrom TJ. Evidence-based asthma management. *Respir Care* 2004; 49(7): 783-92.
123. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007.
124. Elward KS, Pollart SM. Medical Therapy for Asthma: Updates from the NAEPP Guidelines. *Am Fam Physician*. 2010; 82(10): 1242-51. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jun; 121(6): 1330.
125. Courtney AU, McCarter DF, Pollart SM. Childhood asthma: treatment update. *Am Fam Physician* 2005; 71(10): 1959-68.
126. Balachandran A, Shivbalan S, Subramanyam L. Drug therapy of childhood asthma. *Indian J Pediatr* 2001; 68 (Suppl 4): S12-6.
127. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Ephedra. 2018 Feb 10. PMID: 31644021.
128. Shore SA, Moore PE. Regulation of beta-adrenergic responses in airway smooth muscle. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 137(2-3): 179-95. doi: 10.1016/s1569-9048(03)00146-0.
129. Barnes PJ. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3): 838-60. doi: 10.1164/ajrccm.152.3.7663795.
130. Johnson M. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 Pt 3): S146-53. doi: 10.1164/ajrccm.158.supplement_2.13tac110.
131. Sears MR. The evolution of beta2-agonists. *Respir Med*. 2001 Aug; 95 Suppl B: S2-6. doi: 10.1053/rmed.2001.1138. PMID: 11534892.
132. Sears MR, Lötvall J. Past, present and future-beta2-adrenoceptor agonists in asthma management. *Respir Med* 2005; 99(2): 152-70. doi: 10.1016/j.rmed.2004.07.003.
133. Wang HC, Djajalaksana S, Sharma L et al. Evaluation of short-acting Beta-2-agonist prescriptions and associated clinical outcomes: Findings from the SABA use IN Asthma (SABINA) study in Asia. *World Allergy Organ J* 2023; 16(10): 100823. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100823.
134. Anderson GP. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective beta2-adrenoceptor agonist bronchodilator. *Life Sci* 1993; 52(26): 2145-60. doi: 10.1016/0024-3205(93)90729-m.
135. Anderson GP. Long acting inhaled beta-adrenoceptor agonists the comparative pharmacology of formoterol and salmeterol. *Agents Actions Suppl* 1993; 43: 253-69. doi: 10.1007/978-3-0348-7324-6_22.
136. Lötvall J. Pharmacological similarities and differences between beta2-agonists. *Respir Med* 2001; 95 Suppl B: S7-11. doi: 10.1053/rmed.2001.1139.
137. Cates CJ, Wieland LS, Oleszczuk M, Kew KM. Safety of regular formoterol or salmeterol in adults with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014(2): CD010314. doi: 10.1002/14651858.CD010314.pub2.
138. Cates CJ, Oleszczuk M, Stovold E, Wieland LS. Safety of regular formoterol or salmeterol in children with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10(10): CD010005. doi: 10.1002/14651858.CD010005.pub2.
139. Moore RH, Khan A, Dickey BF. Long-acting inhaled beta2-agonists in asthma therapy. *Chest* 1998; 113(4): 1095-108. doi: 10.1378/chest.113.4.1095.
140. Lipworth BJ, Aziz I. A high dose of albuterol does not overcome bronchoprotective subsensitivity in asthmatic subjects receiving regular salmeterol or formoterol.

- J Allergy Clin Immunol 1999; 103(1 Pt 1): 88-92. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70530-0.
141. Zhou EH, Seymour S, Goulding MR, Kang EM, Major JM, Iyasu S. The US Food and Drug Administration's drug safety recommendations and long-acting beta2-agonist dispensing pattern changes in adult asthma patients: 2003-2012. *J Asthma Allergy*. 2017; 10: 67-74. doi: 10.2147/JAA.S124395.
142. Zhou EH, Kang EM, Seymour S, Iyasu S. Long-acting beta2-adrenergic agonist in pediatric and adolescent asthma patients, 2003–2011. *J Asthma*. 2014; 51(10): 1061-7. doi: 10.3109/02770903.2014.936452.
143. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Zhong N et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. *Trials*. 2017; 18(1): 12. doi: 10.1186/s13063-016-1731-4.
144. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED et al. Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study. *Lancet Respir Med* 2021; 9(2): 149-158. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30416-1.
145. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378(20): 1877-1887. doi: 10.1056/NEJMoa1715275.
146. Lazarus SC. On-Demand versus Maintenance Inhaled Treatment in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(20): 1940-1942. doi: 10.1056/NEJMe1802680.
147. Rajan S, Gogtay NJ, Konwar M, Thatte UM. The global initiative for asthma guidelines (2019): change in the recommendation for the management of mild asthma based on the SYGMA-2 trial – A critical appraisal. *Lung India*. 2020; 37(2): 169-173. doi: 0.4103/lungindia.lungindia_308_19. PMID: 32108606; PMCID: PMC7065541.
148. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis* 1949; 8(2): 97-104. doi: 10.1136/ard.8.2.97.
149. Palmowski Y, Buttgereit T, Buttgereit F. The 70th anniversary of glucocorticoids in rheumatic diseases: the second youth of an old friend. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(4): 580-587. doi: 10.1093/rheumatology/key169.
150. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol* 2006; 148(3): 245-54. doi: 10.1038/sj.bjp.0706736.
151. van Rensen EL, Straathof KC, Veselic-Charvat MA, Zwinderman AH, Bel EH, Sterk PJ. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 1999; 54(5): 403-8. doi: 10.1136/thx.54.5.403.
152. Dyer MJ, Halpin DM, Stein K. Inhaled ciclesonide versus inhaled budesonide or inhaled beclomethasone or inhaled fluticasone for chronic asthma in adults: a systematic review. *BMC Fam Pract* 2006; 7: 34. doi: 10.1186/1471-2296-7-34.
153. Adams N, Bestall JM, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1): CD002310. doi: 10.1002/14651858.CD002310. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD002310.
154. Adcock IM, Ito K, Barnes PJ. Glucocorticoids: effects on gene transcription. *Proc Am Thorac Soc* 1(3): 247–254, 2004.
155. Parameswaran K, Inman MD, Watson RM, Morris MM, Efthimiadis A, Ventresca PG, Lam R, O'Byrne PM, Hargreave FE. Protective effects of fluticasone on allergen-induced airway responses and sputum inflammatory markers. *Can Respir J*. 2000; 7(4): 313-9. doi: 10.1155/2000/254213.
156. Lötvall J, Palmqvist M, Arvidsson P. Comparing the effects of two inhaled glucocorticoids on allergen-induced bronchoconstriction and markers of systemic effects, a randomised cross-over double-blind study. *Clin Transl Allergy* 2011; 1(1): 12. doi: 10.1186/2045-7022-1-12.
157. Sin DD, Man J, Sharpe H et al. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292(3): 367-76. doi: 10.1001/jama.292.3.367.
158. Suissa S, Ernst P, Benayoun S et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000; 343(5): 332-6. doi: 10.1056/NEJM200008033430504.
159. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107(6): 937-44. doi: 10.1067/mai.2001.115653.
160. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA et al. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Oct; 142(4): 832-6. doi: 10.1164/ajrccm/142.4.832.
161. Martin RJ, Szeffler SJ, King TS et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Center. The Predicting Response to Inhaled Corticosteroid Efficacy (PRICE) trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(1): 73-80. doi: 10.1016/j.jaci.2006.10.035.
162. Chu R, Bajaj P. Asthma Medication in Children. 2024 Jan 11. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 28722853.
163. Skoner DP, Szeffler SJ, Welch M et al. Longitudinal growth in infants and young children treated with budesonide inhalation suspension for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(2 Pt 1): 259-68. doi: 10.1016/s0091-6749(00)90074-5. PMID: 10669845.
164. Johnson M. Molecular mechanisms of beta(2)-adrenergic receptor function, response, and regulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(1): 18-24; quiz 25. doi: 10.1016/j.jaci.2005.11.012.

165. Koryakina Y, Jones SM, Cornett LE et al. Effects of the β -agonist, isoprenaline, on the down-regulation, functional responsiveness and trafficking of β_2 -adrenergic receptors with N-terminal polymorphisms. *Cell Biol Int* 2012; 36(12): 1171-83. doi: 10.1042/CBI20120134.
166. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P et al.; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007; 356(20): 2040-52. doi: 10.1056/NEJMoa063861.
167. Chippes BE, Albers FC, Reilly L et al. Efficacy and safety of as-needed albuterol/budesonide versus albuterol in adults and children aged ≥ 4 years with moderate-to-severe asthma: rationale and design of the randomised, double-blind, active-controlled MANDALA study. *BMJ Open Respir Res*. 2021; 8(1): e001077. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001077.
168. Schatz M. Another Rescue Therapy Option for Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022; 386(22): 2139-2140. doi: 10.1056/NEJMe2205717.
169. van der Valk JPMH, Rooijackers JM, den Besten LAAH et al. Werkgerelateerd astma in de klinische praktijk [Work-related asthma in clinical practice]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2022; 166: D6695. Dutch.
170. Ni CM, Greenstone IR, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2): CD005307. doi: 10.1002/14651858.CD005307. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4): CD005307.
171. Cates CJ, Karner C. 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 Syst Rev*. 2013; 2013(4): CD007313. doi: 10.1002/14651858.CD007313.pub3.
172. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20(9): 1403-18. doi: 10.1185/030079904X2051.
173. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez-Jimenez NE, Buhl R. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007; 61(5): 725-36. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01338.x.
174. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med*. 2007 Dec; 101(12): 2437-46. doi: 10.1016/j.rmed.2007.07.014. Erratum in: *Respir Med*. 2008 Jun; 102(6): 937-8.
175. Huchon G, Magnussen H, Chuchalin A et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med*. 2009; 103(1): 41-9. doi: 10.1016/j.rmed.2008.09.002.
176. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G et al. Inhaled Combination Asthma Treatment versus SYmbicort (ICAT SY) Study Group. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J*. 2007; 29(4): 682-9. doi: 10.1183/09031936.00095906. Epub 2006 Nov 15. Erratum in: *Eur Respir J*. 2007 Jun; 29(6): 1286. Erratum in: *Eur Respir J*. 2008; 32(3): 822.
177. Huchon G, Magnussen H, Chuchalin A et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med*. 2009; 103(1): 41-49. doi: 10.1016/j.rmed.2008.09.002.
178. Cates CJ, Karner C. 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 Syst Rev*. 2013; 2013(4): CD007313. doi: 10.1002/14651858.CD007313.pub3.
179. Jenkins CR, Eriksson G, Bateman ED, Reddel HK, Sears MR, Lindberg M, O'Byrne PM. Efficacy of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy compared with higher-dose budesonide as step-up from low-dose inhaled corticosteroid treatment. *BMC Pulm Med*. 2017; 17(1): 65. doi: 10.1186/s12890-017-0401-y.
180. Partridge MR, Saunders KB. Site of action of ipratropium bromide and clinical and physiological determinants of response in patients with asthma. *Thorax*. 1981; 36(7): 530-3. doi: 10.1136/thx.36.7.530.
181. Ayala LE, Ahmed T. Is there loss of protective muscarinic receptor mechanism in asthma? *Chest*. 1989 Dec; 96(6): 1285-91. doi: 10.1378/chest.96.6.1285. PMID: 2531065.
182. Haddad el-B, Rousell J. Regulation of the expression and function of the M2 muscarinic receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 1998; 19(8): 322-7. doi: 10.1016/s0165-6147(98)01231-0.
183. Cazzola M, Centanni S, Donner CF. Anticholinergic Agents. *Pulm Pharmacol Ther*. 1998; 11(5-6): 381-392. doi: 10.1006/pupt.1999.0174.
184. Amishima M, Munakata M, Nasuhara Y et al. Expression of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor immunoreactivity in the asthmatic human airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(6 Pt 1): 1907-12. doi: 10.1164/ajrccm.157.6.9609040.
185. Gosens R, Zaagsma J, Grootte Bromhaar M, Nelemans A, Meurs H. Acetylcholine: a novel regulator of airway smooth muscle remodelling? *Eur J Pharmacol*. 2004; 500(1-3): 193-201. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.07.025.
186. Barnes PJ. Tiotropium bromide. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001; 10(4): 733-40. doi: 10.1517/13543784.10.4.733.
187. Kang JY, Rhee CK, Kim JS, Park CK, Kim SJ, Lee SH, Yoon HK, Kwon SS, Kim YK, Lee SY. Effect of tiotropium bromide on airway remodeling in a chronic asthma model. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109(1): 29-35. doi: 10.1016/j.anai.2012.05.005.
188. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, Sigmund R, Seibold W, Moroni-Zentgraf P, Bateman ED. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012; 367(13): 1198-207. doi: 10.1056/NEJMoa1208606.

189. Park HW. The role of tiotropium in the management of asthma. *Asia Pac Allergy*. 2012; 2(2): 109-14. doi: 10.5415/apallergy.2012.2.2.109.
190. Rodrigo GJ. Anticholinergics for asthma: a long history. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018; 18(1): 38-43. doi: 10.1097/ACI.0000000000000408.
191. Dahl R, Engel M, Dusser D, Halpin D, Kerstjens HAM, Zaremba-Pechmann L, Moroni-Zentgraf P, Busse WW, Bateman ED. Safety and tolerability of once-daily tiotropium Respimat® as add-on to at least inhaled corticosteroids in adult patients with symptomatic asthma: A pooled safety analysis. *Respir Med*. 2016; 118: 102-111. doi: 10.1016/j.rmed.2016.07.001.
192. Mansfield L, Bernstein JA. Tiotropium in asthma: From bench to bedside. *Respir Med*. 2019; 154: 47-55. doi: 10.1016/j.rmed.2019.06.008.
193. Santamaria F, Ziello C, Lorello P, Bouchè C, Borrelli M. Update on Long-Acting Anticholinergics in Children and Adolescents With Difficult and Severe Asthma. *Front Pediatr*. 2022; 10: 896865. doi: 10.3389/fped.2022.896865.
194. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(2): 315-22. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.004.
195. Ivanova J.I., Bergman R., Birnbaum H.G., Collice G.L., Silverman R.A., McLaurin K. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(5): 1229-1235. http://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.039.
196. Hozawa S, Ohbayashi H, Tsuchiya M et al. Safety of Once-Daily Single-Inhaler Triple Therapy with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Japanese Patients with Asthma: A Long-Term (52-Week) Phase III Open-Label Study. *J Asthma Allergy*. 2021; 14: 809-819. doi: 10.2147/JAA.S305918.
197. Bernstein DI, Bateman ED, Woodcock A et al. Fluticasone furoate (FF)/vilanterol (100/2 mcg or 200/25 mcg) or FF (100 mcg) in persistent asthma. *J Asthma*. 2015; 52(10): 1073-83. doi: 10.3109/02770903.2015.1056350.
198. Kerstjens H.A.M., Maspero J., Chapman K.R. et al. 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. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(10): 1000-1012. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30190-9.
199. Gessner C., Kornmann O., Maspero J. et al. 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 IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med*. 2020; 170: 106021. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106021.
200. Virchow J.C., Kuna P., Paggiaro P., Papi A., Singh D., Corre S. et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 394(10210): 1737-1749. http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9.
201. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med*. 1999; 340(3): 197-206. doi: 10.1056/NEJM199901213400306. Erratum in: *N Engl J Med* 1999 Feb 25; 340(8): 663. Erratum in: *N Engl J Med* 1999; 341(21): 1632.
202. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax*. 2000; 55(6): 478-83. doi: 10.1136/thorax.55.6.478.
203. Niimi A. Cough, asthma, and cysteinyl-leukotrienes. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013; 26(5): 514-9. doi: 10.1016/j.pupt.2013.06.003.
204. Bisgaard H. Pathophysiology of the cysteinyl leukotrienes and effects of leukotriene receptor antagonists in asthma. *Allergy* 2001; 56 Suppl 66: 7-11. doi: 10.1034/j.1398-9995.56.s66.2.x.
205. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpiña M, Sanchis J, Sobradillo V, Valencia A, Vereá H, Viejo JL, Villasante C, Gonzalez-Esteban J, Picado C; CASIOPEA (Capacidad de Singulair Oral en la Prevencion de Exacerbaciones Asmaticas) Study Group. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax*. 2003; 58(3): 204-10. doi: 10.1136/thorax.58.3.204. Erratum in: *Thorax*. 2003 Apr; 58(4): 370.
206. Montuschi P, Sala A, Dahlén SE, Folco G. Pharmacological modulation of the leukotriene pathway in allergic airway disease. *Drug Discov Today*. 2007; 12(9-10): 404-12. doi: 10.1016/j.drudis.2007.03.004.
207. Montuschi P. Leukotrienes, antileukotrienes and asthma. *Mini Rev Med Chem*. 2008 Jun; 8(7): 647-56. doi: 10.2174/138955708784567395. Erratum in: *Mini Rev Med Chem*. 2008; 8(10): 1064.
208. Montuschi P, Peters-Golden ML. Leukotriene modifiers for asthma treatment. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40(12): 1732-41. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03630.x.
209. Lajqi N, Ilazi A, Kastrati B, Islami H. Comparison of Glucocorticoid (Budesonide) and Antileukotriene (Montelukast) Effect in Patients with Bronchial Asthma Determined with Body Plethysmography. *Acta Inform Med*. 2015; 23(6): 347-51. doi: 10.5455/aim.2015.23.347-351.
210. Bisgaard H, Skoner D, Boza ML et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44(6): 568-79. doi: 10.1002/ppul.21018.
211. Yi F, Zhan C, Liu B et al. Effects of treatment with montelukast alone, budesonide/formoterol alone and a combination of both in cough variant asthma. *Respir Res*. 2022; 23(1): 279. doi: 10.1186/s12931-022-02114-6.

212. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ et al.; National Heart Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(8): 783-90. doi: 10.1164/rccm.200511-1746OC.
213. Virchow JC, Bachert C. Efficacy and safety of montelukast in adults with asthma and allergic rhinitis. *Respir Med.* 2006; 100(11): 1952-9. doi: 10.1016/j.rmed.2006.02.026.
214. Trinh HK, Ban GY, Lee JH, Park HS. Leukotriene Receptor Antagonists for the Treatment of Asthma in Elderly Patients. *Drugs Aging.* 2016; 33(10): 699-710. doi: 10.1007/s40266-016-0401-2.
215. Paggiaro P, Bacci E. Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2011; 2(1): 47-58. doi: 10.1177/2040622310383343.
216. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP, Pauwels RA, Kips JC, Drazen JM. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest.* 2000; 117(3): 708-13. doi: 10.1378/chest.117.3.708.
217. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(8): 901-6. doi: 10.1164/rccm.201302-0388PP.
218. Bateman ED, Izquierdo JL, Harnest U et al. Efficacy and safety of roflumilast in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96(5): 679-86. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61065-4. PMID: 16729780.
219. van Schalkwyk E, Strydom K, Williams Z et al. Roflumilast, an oral, once-daily phosphodiesterase 4 inhibitor, attenuates allergen-induced asthmatic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116(2): 292-8. doi: 10.1016/j.jaci.2005.04.023.
220. Karish SB, Gagnon JM. The potential role of roflumilast: the new phosphodiesterase-4 inhibitor. *Ann Pharmacother.* 2006; 40(6): 1096-104. doi: 10.1345/aph.1E651.
221. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma *Allergy.* 2020; 75(5): 1023-1042. doi: 10.1111/all.14221.
222. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin. *Chest.* 2002; 121(6): 1782-8. doi: 10.1378/chest.121.6.1782.
223. Patel KK, Vicencio AG, Du Z et al. Infectious Chlamydia pneumoniae is associated with elevated interleukin-8 and airway neutrophilia in children with refractory asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29(12): 1093-8. doi: 10.1097/inf.0b013e3181eae6dc.
224. Johnston SL, Blasi F, Black PN et al.; TELICAST Investigators. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med.* 2006; 354(15): 1589-600. doi: 10.1056/NEJMoa044080.
225. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB; TELICAST Investigators. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med.* 2006; 354(15): 1589-600. doi: 10.1056/NEJMoa044080.
226. Hahn DL, Plane MB, Mahdi OS, Byrne GI. Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma. *PLoS Clin Trials.* 2006; 1(2): e11. doi: 10.1371/journal.pctr.0010011.
227. Undela K, Goldsmith L, Kew KM, Ferrara G. Macrolides versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 11(11): CD002997. doi: 10.1002/14651858.CD002997.pub5.
228. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013; 68(4): 322-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202698.
229. Trebuchon F, Lhéritier-Barrand M, David M, Demoly P. Characteristics and management of sublingual allergen immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma induced by house dust mite allergens. *Clin Transl Allergy.* 2014; 4: 15. doi: 10.1186/2045-7022-4-15.
230. Virchow JC, Backer V, Kuna P et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(16): 1715-25. doi: 10.1001/jama.2016.3964.
231. Tsabouri S, Mavroudi A, Feketea G, Guibas GV. Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy in Allergic Asthma in Children. *Front Pediatr.* 2017 Apr 21; 5: 82. doi: 10.3389/fped.2017.00082.
232. Virchow JC, Pfaar O, Lommatzsch M. Allergen immunotherapy for allergic asthma. *Allergol Select.* 2024; 8: 6-11. doi: 10.5414/ALX02451E.
233. Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC et al. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 May 15; 167(10): 1360-8. doi: 10.1164/rccm.200209-1030OC.
234. Woodruff PG, Dolganov GM, Ferrando RE et al: Hyperplasia of smooth muscle in mild to moderate asthma without changes in cell size or gene expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(9): 1001–1006.
235. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 May 1; 173(9): 965-9. doi: 10.1164/rccm.200507-1162OC.
236. Cox G, Thomson NC, Rubin AS et al.; AIR Trial Study Group. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med.* 2007 Mar 29; 356(13): 1327-37. doi: 10.1056/NEJMoa064707.
237. Macklem PT. Bronchial thermoplasty. *N Engl J Med.* 2007 Jun 28; 356(26): 2744; author reply 2745. doi: 10.1056/NEJMc071166.
238. Thomson NC, Bicknell S, Chaudhuri R. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012 Jun; 12(3): 241-8. doi: 10.1097/ACI.0b013e32835335ca.
239. Thomen RP, Sheshadri A, Quirk JD, Kozlowski J, Ellison HD, Szczesniak RD, Castro M, Woods JC. Regional ventilation changes in severe asthma after

bronchial thermoplasty with (3)He MR imaging and CT. *Radiology*. 2015 Jan; 274(1): 250-9. doi: 10.1148/radiol.14140080.

240. Patsky HL, Kynaston JA, Turner C, Li AM, Cates CJ, Lasserson TJ, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18; (2): CD005603. doi: 10.1002/14651858.CD005603.pub2.

241. Patsky HL, Cates CJ, Li A, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4): CD006340. doi: 10.1002/14651858.CD006340.pub3.

Информация об авторах

Княжеская Надежда Павловна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>)

Солдатов Дмитрий Германович — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического

факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Фомина Дарья Сергеевна — к. м. н., доцент, врач аллерголог-иммунолог; доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения Москвы»; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: daria_fomina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>)