© Балаболкин И.И., 2008

И.И. Балаболкин

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Бронхиальная астма (БА) — распространенное аллергическое заболевание в детском возрасте. Патогенетическую основу его составляет аллергическое воспаление дыхательных путей, ассоциированное с бронхиальной гиперреактивностью (БГР). У детей преобладающей является атопическая форма этого заболевания [1]. Высоким фактором риска возникновения ее является семейное предрасположение к возникновению аллергических реакций и болезней. Исследование генома путем позиционного клонирования и исследования кандидатных генов позволили установить генетические локусы, связанные с повышенным риском возникновения БА в определенных популяциях [2]. Атопия и БГР являются определяющими развитие БА факторами.

Сенсибилизация к экзогенным аллергенам — аэроаллергенам жилищ (домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, тараканов, эпидермальных аллергенов), спор плесневых грибов, пыльцы растений, пищевых и лекарственных антигенов — играет определяющую роль в инициировании аллергического процесса при БА. Гиперпродукции общего и специфических IgE способствует наличие у большинства таких больных атопии, как врожденной склонности к повышенному синтезу IgE, связанному с дисбалансом Th2/Th1-цитокинового профиля, характеризуемого усилением продукции Th2-лимфоцитами IL4, IL5, IL9, IL13, снижением продукции цитокинов, вырабатываемых Th1-клетками, и изменением активности дендритных клеток. В иммунологической стадии аллергических реакций, протекающих по немедленному типу (I тип иммунопатологических реакций по Gell и Coombs), специфические IgE фиксируются на поверхности тучных клеток, базофилов, эозинофилов, моноцитов и Т-лимфоцитов.

В патогенезе неатопической (не IgE-опосредуемой) БА могут иметь значение аллергические реакции, связанные с пролиферацией антиген-специфических лимфоцитов и проявляемые гиперчувствительностью замедленного типа на воздействие инфекционных агентов, химических соединений. В развитии неатопической БА могут иметь значение первичная гиперреактивность бронхов, гастроэзофагеальный рефлюкс.

При атопической БА взаимодействие специфических IgE с причинно-значимыми аллергенами на поверхности тучных клеток, базофилов, эозинофилов вызывает высвобождение ими различных провоспалительных медиаторов и хемотаксических факторов, опосредующих развитие ранней фазы острой аллергической реакции в бронхах в виде бронхоспазма, отека слизистой оболочки, гиперсекреции слизи.

В позднюю фазу аллергической реакции происходит процесс миграции провоспалительных клеток из кровеносного русла и инфильтрация бронхов тучными клетками, эозинофилами, лимфоцитами и нейтрофилами. Тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты экскретируют такие обладающие бронхоконстрикторным действием медиаторы, как LTC_4, LTD_4, FAT, гистамин, серотонин. Персистенции аллергического воспаления при БА способствует замедление апоптоза эозинофилов, Т-лимфоцитов, связанное с избыточной продукцией провоспалительными клетками GM-CSF, IL5, ICAM-1 [3], наличием атопии другой локализации (атопического дерматита, аллергического ринита, пищевой аллергии) [4].

Аллергическое воспаление дыхательных путей индуцирует БГР, которая может обусловить возникновение обострения БА на физическую нагрузку, стресс, изменение метеоситуации и экологической ситуации.

В патогенезе БА существенную роль играют вирусные инфекции. Они могут инициировать ее возникновение и последующее обострение.

Наиболее часто обострение БА вызывают вирусы гриппа, РС-вирусы, риновирусы, вирусы парагриппа, аденовирусы, возможно обострение БА при наслоении хламидийной и микоплазменной инфекций. Существует связь между развитием бактериальной сенсибилизации и возникновением БА [1]. Инфекционные агенты могут повреждать дыхательный эпителий, вызывать развитие воспаления, индуцировать гиперпродукцию IgE и БГР [5].

Патофизиологическую основу БА составляет нарушение бронхиальной проходимости по обструктивному типу, характеризуемое развитием учащенного затрудненного свистящего дыхания, сопровождаемого удлинением выдоха, спастическим кашлем и имеющего обратимый характер. У большинства заболевших БА детей возникновение первых симптомов ее приходится на ранний и дошкольный возраст. По степени тяжести и частоте обострений болезни выделяют интермиттирующую БА, легкую персистирующую БА, персистирующую БА средней тяжести и тяжелую персистирующую БА. Фактором риска развития тяжелого течения БА является наличие высокого атопического индекса у больного: высокий уровень общего и специфических IgE, высокий уровень содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов, наличие других сопутствующих аллергических заболеваний.

Использование классификации БА на основе оценки тяжести ее течения позволяет осуществить дифференцированный подход к проводимому лечению при этом заболевании.

В пересмотренном варианте «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (2006) [6] на основе оценки состояния больных выделяют контролируемую, частично контролируемую и неконтролируемую БА. По замыслу авторов, использование этой классификации позволит сконцентрировать усилия врачей на реализации терапевтических программ, направленных на достижение полного контроля за течением БА. Между тем в педиатрии в лечении любых патологических процессов всегда учитывается тяжесть развившегося заболевания. Игнорирование этого положения может вести к шаблонному назначению фармакотерапии при БА, с чем нельзя согласиться.

Современный подход к терапии БА у детей базируется на реализации следующих направлений лечения:

1) элиминация специфических и неспецифических триггерных факторов болезни;

2) реализация базисных (противовоспалительных) программ, направленных на достижение контроля за течением БА и клинической ремиссии болезни;

3) купирование возникших острых симптомов БА;

4) проведение аллергенспецифической иммунотерапии;

5) осуществление реабилитационных программ.

Устранение триггерных факторов. Осуществление комплекса санитарно-гигиенических мер, направленных на снижение концентрации причинно-значимых аллергенов в жилых помещениях (аллергенов домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae,* тараканов, эпидермальных аллергенов, спор плесневых грибов) способствует снижению частоты обострений БА и предупреждению дальнейшей сенсибилизации организма. Устранение домашних животных из квартир и связи обострений БА с экспозицией к ним может способствовать снижению частоты возникновения симптомов БА, уменьшению проявлений сопутствующего аллергического ринита и более легкому течению указанных патологических процессов. Поскольку количество клещей домашней пыли содержится больше во влажных жилых помещениях, следует стремиться к снижению влажности воздуха за счет использования соответствующей вентиляции и деувлажнителей. Снижению экспозиции к аллергенам микроклещей домашней пыли способствует также использование поливиниловых покрытий для матрасов и регулярное кипячение постельного белья.

При пыльцевой БА ограничивают пребывание на улице в период цветения соответствующих растений, исключают из употребления продукты, которые содержат перекрестно-реагирующие аллергены (яблоки, морковь, мед, орехи и др.). При пищевой БА следует придерживаться строгого соблюдения гипоаллергенной диеты. В случаях выявления сенсибилизации к аллергенам спор плесневых грибов осуществляют удаление очагов плесени в квартире, по возможности ограничивают пребывание ребенка в сырых местах, в регионах с влажным климатом, не применяют антибиотики пенициллинового ряда, производимые из грибов *Penicillinum*. Исключаются из применения лекарственные препараты, на которые ранее было отмечено возникновение побочных явлений. В связи с тем, что аллергены пера птиц и сухого корма для рыб обладают выраженным сенсибилизирующим действием, не рекомендуется содержание птиц и аквариумов в жилых помещениях. Обязательным требованием является прекращение курения в семье, поскольку табачный дым является одним из сильных домашних и средовых факторов риска развития БА в любом детском возрасте [7].

Позитивное влияние на здоровье детей, страдающих БА, может оказать сбалансированное питание и избежание ожирения. При достаточном контроле воспаления и симптомов БА полезными могут быть регулярные занятия спортом.

Фармакотерапия, направленная на достижение ремиссии БА. Ведущим патогенетическим звеном БА является воспаление дыхательных путей, в связи с этим важная роль в комплексе противорецидивных лечебных мероприятий отводится противовоспалительной терапии. Основу ее составляет «ступенчатый подход», который предусматривает снижение или увеличение количества средств противовоспалительной направленности с учетом выраженности клинических

проявлений БА и тяжести ее течения. Показанием к осуществлению коррекции противовоспалительной терапии служит сохранение клинической ремиссии болезни не менее 3 месяцев или отсутствие положительной динамики в течении БА от назначенных препаратов.

В настоящее время для достижения клинической ремиссии БА у детей и поддержания ее используют следующие медикаментозные средства:

- ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГК);
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- β_2-агонисты длительного действия;
- дюрантные теофиллины;
- анти-IgE антитела;
- кромолин натрия (недокромил натрия);
- системные (оральные) глюкокортикостероиды.

В настоящее время среди педиатров, аллергологов и пульмонологов нет единства в отношении стратегии лечения БА у детей, объема и характера проводимой при ней противовоспалительной терапии. В 1997 г. в России была принята Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». Согласно положениям этой программы, у детей с легким и среднетяжелым течением БА применяются нестероидные противовоспалительные средства — кромогликат натрия (интал) и недокромил натрия (тайлед). У всех больных с тяжелым течением болезни и у пациентов со среднетяжелой БА, у которых не удается достигнуть клинической ремиссии, используются ИГК.

По рекомендациям GINA (2002) использование ИГК для проведения противовоспалительной терапии рекомендуется уже при среднетяжелой и при легкой персистирующей БА. GINA (2002) фактически содержит рекомендации по переводу всех больных персистирующей БА на лечение ИГК, при этом для усиления эффективности противовоспалительной терапии в указанном консенсусе рекомендуется использовать дюрантные β_2-агонисты, теофиллины и антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

В новой версии GINA (2006) ставится целью достижение полного контроля за течением БА у детей и взрослых за счет проведения противовоспалительной терапии ИГК, при этом в качестве альтернативы кромонам у больных с легким течением болезни предлагается назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

В то же время выполненными ранее исследованиями была показана терапевтическая эффективность при БА у детей интала [1, 8, 9] и тайледа [1, 10–12], при этом благоприятное влияние их на течение БА проявлялось не только уменьшением частоты и выраженности ее симптомов, но и достижением у ряда больных клинической ремиссии болезни при длительном лечении ими. Эффективность лечения кромонами была доказана и слепым плацебо контролируемым исследованием. Все это свидетельствует о возможности применения кромонов в лечении атопической БА у детей.

Характер и объем проводимой при БА у детей базисной (противовоспалительной) терапии зависит от возраста больных, тяжести течения болезни и активности воспалительного процесса в дыхательных путях.

У детей раннего возраста в связи с наличием анатомо-физиологических особенностей органов дыхания (наличие обильной сети кровеносных и лимфатических сосудов, узость просвета бронхов, лабильность метаболических процессов в легких) обострение БА сопровождается значительным отеком слизистой оболочки бронхов с обильным выделением жидкого секрета в просвет бронхов и превалированием экссудативного компонента воспаления, что в ряде случаев может быть причиной быстрого развития дыхательной недостаточности. Обострение БА у них может вызываться аэроаллергенами жилищ, пищевыми аллергенами, острыми респираторными заболеваниями.

У детей раннего возраста БА сравнительно редко является персистирующей (возникновение свистящих хрипов в течение большинства дней недели); чаще она является интермиттирующей в виде повторных легких или тяжелых эпизодов бронхиальной обструкции, иногда требующих госпитализации больных и применения глюкокортикостероидов.

У детей дошкольного возраста отличительным для БА признаком является обычно наличие продолжительной до 1 года персистенции симптомов, связанной с наслоением вирусной инфекции, физической нагрузкой, экспозицией к аллергенам.

У большинства детей школьного возраста БА имеет черты, свойственные атопическому заболеванию, при этом персистирование болезни больше всего связано с экспозицией к экзогенным аллергенам и с присоединением острой респираторной инфекции.

В подростковом возрасте может иметь начало как атопическая, так и неатопическая БА. Эффективность лечения в этом возрасте может снижать курение подростков и нерегулярность приема ими лекарственных средств.

Современный подход к лечению интермиттирующей БА строится на использовании в период обострения ингаляционных β_2-агонистов быстрого действия, в случае тяжелых обострений — и системных глюкокортикостероидов. В клинических условиях таким больным нередко назначается небулайзерная комбинированная терапия беродуалом и пульмикортом. После снятия острых проявлений острой БА при функциональном исследовании легких у них обнаруживают в ряде случаев нарушение вентиляционной функции легких по обструктивному типу и БГР, что косвенно свидетельствует скорее всего о наличии воспаления в слизистой оболочке бронхов. В связи с этим такие

больные нуждаются в проведении превентивной противовоспалительной терапии (кромоны, монтелукаст натрия, при тяжелом обострении интермиттирующей БА не исключается применение короткого курса лечения ИГК).

Дискуссионным является вопрос о характере противовоспалительной терапии, которую следует проводить при персистирующей БА легкого течения. Персистирующая БА у детей в большинстве случаев начинается в дошкольном возрасте. Согласно рекомендациям GINA (2002) при этом клиническом варианте БА рекомендуется применение ИГК. По нашему мнению, противовоспалительную терапию при БА легкого течения следует начинать с назначения препаратов кромонового ряда, обладающих значительной противовоспалительной активностью. Достаточно эффективна при БА у детей небулайзерная терапия раствором кромогексала. В настоящее время нет доказательств целесообразности ранней терапии детей с БА легкого течения ИГК. Остается малоисследованным вопрос безопасности применения ИГК у детей раннего возраста, недостаточно изучено потенциальное влияние этих препаратов на рост, метаболизм костной ткани и состояние функции коры надпочечников. Альтернативой препаратам кромонового ряда у детей с легким течением БА могут быть антилейкотриеновые препараты — монтелукаст натрия (сингуляр) и зафирлукаст натрия (аколат). На фоне терапии антилейкотриеновыми препаратами наблюдается снижение БГР, уменьшение выраженности и частоты обострений БА, снижение потребности в β_2-адреномиметиках. Лечение монтелукастом натрия эффективно при пыльцевой БА.

При кашлевой БА, представляющей собой вариант легкой персистирующей БА, у детей эффективным может быть применение теофиллинов длительного действия, обладающих противовоспалительным и бронхоспазмолитическим действием. Их позитивное влияние на течение кашлевой БА подтверждает прекращение спастического кашля и улучшение вентиляционной функции легких.

При персистирующей БА средней тяжести на начальном этапе болезни лечение целесообразно начинать с назначения кромонов (кромогликат натрия, недокромил натрия). Альтернативным подходом в лечении среднетяжелой БА может быть назначение антилейкотриеновых препаратов (монтелукаст натрия, зафирлукаст натрия). В случае неэффективности лечения кромонами и антилейкотриеновыми препаратами у детей со среднетяжелой БА следует переходить на лечение ИГК.

Глюкокортикостероиды обладают наибольшей противовоспалительной активностью. Введение в практику ингаляционных форм глюкокротикостероидов дало возможность снизить частоту побочных эффектов при лечении ими. Противовоспалительный эффект ИГК связан с их ингибирующим влиянием на клетки воспаления и их медиаторы, с их ингибирующим воздействием на синтез цитокинов, метаболизм арахидоновой кислоты, продукцию лейкотриенов и простагландинов, с предотвращением ими миграции и активации провоспалительных клеток.

В терапии детей с БА используют следующие ИГК: беклометазона пропионат (бекотид, беклазон легкое дыхание, беклоджет), будесонид (пульмикорт, бенакорт), флутиказона пропионат (фликсотид). В таблице приведена суточная доза используемых ИГК.

ИГС следует назначать больным с нестабильным состоянием БА, у которых потребность принимать β_2-агонисты короткого действия составляет 2–3 раза в день и больше является обычной. ИГС позволяют сократить дозу используемых системных глюкокортикостероидов у больных с глюкокортикоидзависимым течением БА.

При тяжелой, плохо контролируемой БА доза ИГС должна быть не менее 800 мкг/сут. В случаях недостаточности контроля БА с использованием этой дозы ИГС противовоспалительная терапия усиливается назначением антагонистов лейкотриеновых рецепторов, β_2-агонистов длительного действия. Назначение оральных глюкокортикостероидов в виде регулярного лечения может потребоваться у детей с тяжелой БА, у которых комбинированная терапия ИГК, антилейкотриеновыми препаратами и дюрантными β_2-агонистами оказывается неэффективной.

Возможно проведение прерывистых курсов лечения ИГК в случаях тяжелой БА, характеризуемой сезонными обострениями. При достижении клинической ремиссии болезни осуществляется постепенное снижение дозы ИГК до поддерживающей, при этом у детей с БА отдается предпочтение минимальной эффективной дозе. Назначение препаратов кромонового ряда (кромогликата натрия, недокромила натрия), антагонистов лейкотриеновых рецепторов, препаратов теофиллинового ряда может предупредить возникновение синдрома отмены ИГК.

Проведение комбинированной терапии ИГК и β_2-агонистами длительного действия (сальмо-

Таблица

Суточные дозы ИГК для детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА

Препараты	Течение БА	
	среднетяжелое	тяжелое
Беклометазона пропионат, мкг	400–600	600–800
Флутиказона пропионат, мкг	200–400	400–600
Будесонид, мкг	400–800	800–1000

терол, формотерол) снижает риск возникновения побочных явлений и позволяет достичь клинико-функциональной ремиссии при более низкой дозе ИГК. В педиатрической практике используются два комбинированных препарата: симбикорт, содержащий будесонид и формотерол, и серетид, в состав которого входят флутиказона пропионат и сальмотерол. При тяжелой БА у детей эффективным может быть лечение симбикортом с применением режима гибкого дозирования этого препарата (применение низких доз его на фоне клинико-функциональной ремиссии и назначение более высоких доз при возникновении симптомов БА). У детей старше 12 лет при среднетяжелой и тяжелой БА повышению эффективности лечения может способствовать анти-IgE-терапия омализумабом [13].

В случаях возникновения эпизодов острой БА для купирования их используются ингаляционные β_2-агонисты быстрого действия, доставляемые либо с помощью дозированного ингалятора со спейсером (сальбутамол), либо с помощью небулайзера (растворы вентолина, беротека). Может быть использован комбинированный препарат беродуал (комбинация беротека и атровента), доставляемый больному через дозированный ингалятор или небулайзер. В случаях выраженного нарушения бронхиальной проходимости эффективным может быть небулайзерная терапия беродуалом и пульмикортом. Проведение в течение 7–10 дней небулайзерной терапии беродуалом и пульмикортом у детей раннего и дошкольного возраста с частыми обострениями БА способствует уменьшению частоты возникновения дневных и ночных симптомов БА. В случаях отсутствия должного эффекта лечения ингаляционными β_2-агонистами больной должен быть госпитализирован. Последующая терапия предусматривает назначение преднизолона per os в дозе 1–2 мг/кг массы тела в течение 3 дней. При тяжелых и затяжных приступах БА показано проведение инфузионной терапии эуфиллином и глюкокортикостероидами, оксигенотерапии.

Использование ИГК для лечения БА в раннем детском возрасте не оказывает влияния на естественное течение БА или возникновение свистящих хрипов в более позднем детском возрасте [14].

При длительном лечении ИГК и особенно при использовании их в высоких дозах возможно возникновение у отдельных больных побочных эффектов в виде орального кандидоза, небольшой задержки роста в первые недели или месяцы лечения [15], снижения функции коры надпочечников [14].

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) в настоящее время является единственным методом лечения, способным влиять на естественное течение БА у детей и предотвращать возникновение симптомов ее при контакте с экзогенными аллергенами [16]. АСИТ модифицирует иммунный ответ на причинно-значимые аллергены и способствует достижению устойчивой ремиссии болезни. При БА АСИТ проводится аллергенами, значимость которых в развитии данного заболевания доказана аллергологическим обследованием. Как метод лечения АСИТ используется при IgE-опосредуемой БА. При БА она проводится аллергенами домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, пыльцевыми, бактериальными, грибковыми аллергенами. Возможно проведение АСИТ эпидермальными аллергенами (кошки, собаки) при доказанности значимости их в развитии болезни и в случаях отказа родителей устранить животных из жилых помещений.

АСИТ детям с БА проводят с 5-летнего возраста. Эффективной она может быть и у детей в возрасте от 3 до 5 лет. АСИТ проводится в период ремиссии болезни. Наиболее эффективна АСИТ при БА легкого и среднетяжелого течения, возможно проведение ее и у больных с тяжелым течением болезни. При проведении АСИТ детям с тяжелым течением БА клинический эффект отмечен в 65,4%, в то время как при легком и среднетяжелом течении болезни — в 85,7% и 81,5% наблюдений соответственно [15]. Парентеральная АСИТ аллергенами домашней пыли, микроклещей домашней пыли, пыльцевыми и эпидермальными аллергенами эффективна у 79,2% детей с БА после первого года лечения и у 86% больных после повторных курсов лечения. При проведении лечения неинвазивным методом АСИТ (сублингвальным и эндоназальным методом) клинический эффект был достигнут у 76,9% детей после первого курса и у 82,4% больных после повторных курсов сублингвальной иммунотерапии; у 72,4% и у 78,6% детей — после интраназальной иммунотерапии. АСИТ, проведенная интраназальным методом, позволила достичь клинического улучшения у 76% детей. Более высокая эффективность АСИТ регистрируется у больных БА детей с моновалентной сенсибилизацией.

Проведение АСИТ при БА детям, у которых был отмечен сопутствующий аллергический ринит, способствовало у 77,9% больных уменьшению проявлений аллергического ринита. АСИТ способствовала урежению интеркуррентных острых респираторных заболеваний у детей с атопической БА.

Повышению эффективности лечебных программ для детей, страдающих БА, способствует реализация образовательных программ по этому заболеванию для детей и родителей. Увеличение уровня знаний о характере болезни у ребенка и планируемом лечении, направленном на снятие ее симптомов и предупреждение обострений, о важности соблюдения лечебного режима, устранении провоцирующих обострение астмы триггерных факторов способствует взаимопониманию между

родителями, ребенком и лечащим врачом и медицинским персоналом [17].

Осуществление для больных БА гипоаллергенного режима, лечение выявленных нарушений со стороны других органов и систем, проведение реабилитационных мероприятий (дыхательная гимнастика, массаж, занятия лечебной гимнастикой, спортом), реализация лечебных программ способствуют поддержанию ремиссии болезни и улучшению качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балаболкин И.И.* Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003.

2. *Ober C, Hoffian S.* Asthma genetic 2006: the long and winding road to gene discovery genes. Immun. 2006; 7: 95–100.

3. *Druilhe A, Letuves, Pretolani M.* Eosinophil apoptosis in asthma. Patol. Biol. 2000; 48 (6): 566–573.

4. *Castro-Rodriquez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD.* A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 1403–1406.

5. *Балаболкин И.И.* Вирусная инфекция и бронхиальная астма. В кн.: Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003: 66–74.

6. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. М.: Атмосфера, 2007.

7. *Martinez FD, Wright AL, Paussing LM et al.* Asthma and wheezing in the first six years of life. N. England J. Med. 1995; 332: 133–138.

8. *November E, Frongia G, Veneruso G et al.* Inhabation of exercise-induced asthma by nedocromil sodium and sodium cromoglycate in children. Ped. Allergy Immunol. 1994; 5: 107–110.

9. *Konig P, Shaffer J.* Long-term outcome in children with asthma treated with cromolyn sodium. Am. J. Resp. Crit. Care Med 1994; 149: 210.

10. *Armenio L, Baldini G, Badare M.* Double blind, placebo controlled study of nedocromil sodium in asthma. Arch. Dis. Child. 1993; 68: 193–197.

11. *Holgate S.* The efficacy and therapeutic position of nedocromil sodium. Respiratory Medicine. 1996; 90: 391–394.

12. *Жерносек В.Ф., Василевский И.В., Дюбкова Т.П.* Бронхиальная астма у детей. Минск: Полибич, 1999.

13. *Walker S, Monteil M, Phelan K et al.* Anti-IgE for chronic asthma in adults and in children. Cochraine Database Syst. Rev. 2006; CD 003559.

14. *Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al.* Effects of glucocorticoids on the hypotalamic–pituitary–adrenal axis in children and adults. Immunol. Allergy Clin. North Am. 2005; 25: 541–555.

15. Детская аллергология. Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

16. *Abramson MJ, Pay RM, Weiner JM.* Allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst. Rev. 2003; CD 001186.

17. *Wolf FM, Guevara JP, Crum CM et al.* Educational interventions for asthma in children. Cochraine Database Syst. Rev 2003; CD 000326.