

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР)

УДК 616.248–053.2/5–08

Поступила 3.11.2014 г.



Т.И. Елисева, к.м.н., доцент кафедры детских болезней¹;

И.И. Балаболкин, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии²

¹Институт Федеральной службы безопасности Российской Федерации, Н. Новгород, 603163, Казанское шоссе, 2;

²Научный центр здоровья детей РАН, Москва, 119991, Ломоносовский проспект, 2

Бронхиальная астма принадлежит к числу наиболее распространенных аллергических заболеваний у детей. Это хроническое воспалительное заболевание респираторного тракта, в котором участвуют многие клетки врожденной и адаптивной иммунной системы совместно с эпителиальными клетками, вызывая основные клинические синдромы, характерные для данного заболевания. Целью терапии бронхиальной астмы на настоящем этапе является достижение контроля над симптомами и течением заболевания, что реализуется в ходе проведения базисной противовоспалительной терапии с привлечением различных групп фармакологических средств: ингаляционных глюкокортикостероидов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, кромонов, бета-2-агонистов и теофиллинов длительного действия, системных глюкокортикостероидов и анти-IgE-терапии. Однако, несмотря на наличие широкого спектра подходов к проведению противовоспалительной базисной терапии БА, сложность достижения контроля заболевания у значительной доли пациентов остается проблемой, что свидетельствует о необходимости поиска новых терапевтических подходов. В этой связи для оптимизации патогенетической терапии бронхиальной астмы в настоящее время проводится работа по совершенствованию противовоспалительных препаратов имеющихся классов и их сочетаний. Кроме того, ведется поиск принципиально новых подходов к терапии астмы, в том числе с учетом фенотипов и эндотипов болезни, включая создание и внедрение в практику лекарственных препаратов антицитокинового и антимиediatorного действия. Возможно, что по мере детализации знаний о молекулярных характеристиках эндотипов астмы и внедрения в практику биомаркеров, позволяющих диагностировать фенотипы и эндотипы болезни, а также мониторировать уровень контроля, будет реализован персонализированный подход в назначении индивидуальной терапии каждому конкретному пациенту.

Ключевые слова: бронхиальная астма; дети; контроль бронхиальной астмы; базисная противовоспалительная терапия бронхиальной астмы.

English

Modern Technologies of Bronchial Asthma Control in Children (Review)

T.I. Eliseeva, PhD, Associate Professor, Department of Children Diseases¹;

I.I. Balabolkin, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Department of Pulmonology and Allergology²

¹Institute of Federal Security Service of Russian Federation, 2 Kazanskoe Shosse, Nizhny Novgorod, 603163, Russian Federation;

²Scientific Children Health Centre of the Russian Academy of Sciences, 2 Lomonosovsky Avenue, Moscow, 119991, Russian Federation

Bronchial asthma ranks among the most common allergic diseases in children. It is chronic inflammatory disease of the respiratory tract, in which many cells of innate and adaptive immune system participate together with epithelial cells causing the main clinical syndromes typical for the disease. Currently, bronchial asthma therapy aims at obtaining the control over the symptoms and course of asthma by providing an anti-inflammatory baseline therapy using different groups of pharmaceuticals: inhaled glucocorticosteroids, leukotriene receptor antagonists, cromones, beta-2-agonists and long-acting theophyllines, systemic glucocorticosteroids and anti-IgE-therapy. However, despite a wide range of approaches to anti-inflammatory baseline therapy, it is still a problem to obtain the disease control in most patients indicating the necessity for searching new therapeutic approaches. In this regard, to optimize pathogenetic therapy of bronchial asthma, the work is being currently carried out to improve the existing anti-inflammatory drugs and their combinations. Moreover, there is a search for crucially new approaches to asthma treatment with due consideration of the disease phenotypes and endotypes including development and practical application of pharmaceutical drugs with anti-cytokine and anti-mediator effects. Probably, as far as the knowledge of molecular characteristics of asthma endotypes is being refined, and there being introduced the biomarkers enabling to diagnose asthma phenotypes and endotypes and monitor asthma control, there will be implemented an individual approach in individual therapy administration.

Key words: bronchial asthma; children; bronchial asthma control; baseline anti-inflammatory therapy of bronchial asthma.

Для контактов: Елисева Татьяна Ивановна, e-mail: eliseevati@yandex.ru

По данным эпидемиологических исследований, бронхиальной астмой (БА) страдает 5–10% детского населения [1]. БА — хроническое воспалительное заболевание респираторного тракта, в котором участвуют многие клетки врожденной и адаптивной иммунной системы совместно с эпителиальными клетками, вызывая основные клинические синдромы, характерные для данного заболевания [2, 3]. Существует мнение, что БА гетерогенна. Выделяют различные ее фенотипы и эндотипы, которые определяются особенностями взаимодействия генетических и средовых факторов, различаются возрастом начала заболевания, клиническими проявлениями, спектром биомаркеров, прогнозом и ответом на традиционные и новые терапевтические воздействия [4–7]. При этом продемонстрировано, что фенотипы астмы, диагностированные с учетом преваляирования тех или иных воспалительных клеточных популяций в мокроте, в течение 12-месячного периода наблюдения не были стабильными [8].

Иммунологические механизмы, лежащие в основе БА, преимущественно опосредованы Т-лимфоцитами-хелперами 2-го типа (Th2), ассоциированы с гиперпродукцией иммуноглобулинов Е и формированием эозинофильного варианта воспаления в респираторном тракте [2]. Однако некоторые аспекты эозинофильного воспаления могут быть ассоциированы с активацией лимфоидных клеток 2-го типа врожденного иммунитета (innate lymphoid cells 2 — ILC-2), действующих совместно с базофилами [9]. Кроме того, для некоторых фенотипов БА характерно преимущественно нейтрофильное воспаление, контролируемое подмножеством Th17 хелперных Т-клеток [10–12].

У большинства детей формирование БА связано с Th2-вариантом иммунного ответа, атопией, врожденной склонностью к гиперпродукции общего и специфического IgE, снижением функциональной активности Т-рег-клеток (Th3, Tr1, CD4⁺, CD25⁺) и дисбалансом Th1/Th2 [4, 13–16]. Взаимодействие на поверхности тучных клеток и базофилов специфических IgE с причинно-значимыми аллергенами индуцирует высвобождение преформированных и синтезируемых *de novo* медиаторов, вызывающих развитие острого воспаления бронхов, сопровождающегося миграцией клеток в слизистую оболочку дыхательных путей и формированием клеточного инфильтрата, включающего эозинофилы, базофилы, Th2-лимфоциты с участием макрофагов, моноцитов, дендритных, тучных и эпителиальных клеток, тромбоцитов, нейтрофилов, фибробластов [17]. Выделяемые тучными клетками, эозинофилами, базофилами, Th2-лимфоцитами провоспалительные цитокины способствуют формированию хронического воспаления. Миграция провоспалительных клеток из сосудистого русла в межклеточное пространство происходит под влиянием хемокинов и адгезивных молекул [2].

Персистенцию аллергического воспаления в дыхательных путях при БА способствуют длительная экспозиция причинно-значимых аллергенов, наличие у больного высокого индекса атопии, высвобождение нервными клетками воспалительных нейрокинов (суб-

станции Р, нейрокинов А и В), наслоение вирусной, бактериальной или атипичной (хламидийной, микоплазменной) инфекций [18–22].

Так как астма характеризуется рецидивирующей переменчивой обструкцией дыхательных путей, уровень контроля данного заболевания можно оценить, опираясь на выраженность его симптомов, значения параметров внешнего дыхания, результаты функциональных тестов, отражающих переменчивость проходимость бронхов и бронхиальную гиперреактивность [23, 24]. В связи с тем, что центральное место в патогенезе астмы занимает воспаление дыхательных путей, его мониторинг должен стать составной частью планов ведения пациентов. В настоящее время наиболее изученным биомаркером воспаления при БА является уровень оксида азота и его метаболитов в выдыхаемом воздухе [25–28]. Активно в этой связи изучаются также клеточный состав индуцированной мокроты, компоненты конденсата выдыхаемого воздуха (рН, лейкотриены, альдегиды и другие параметры) [29–35]. Новым аналитическим методом детекции биомаркеров в конденсате выдыхаемого воздуха является метаболомика [36]. Биомаркеры могут быть использованы также для диагностики основных фенотипов и эндотипов астмы. Так, например, уровни Fe_{no}, сыровороточного периостина, эозинофильного нейротоксина и остеопонтина могут быть использованы для диагностики и мониторинга Th2-зависимого эозинофильного варианта воспаления при БА [37, 38].

Персистенция аллергического воспаления в дыхательных путях лежит в основе неконтролируемого течения БА. Достижение у больного полного контроля над течением астмы является главной целью проводимого лечения при данном заболевании [23]. В связи с тем, что воспаление дыхательных путей — это основное патогенетическое звено, определяющее течение БА, возникает необходимость проведения противовоспалительной терапии в качестве базисного лечения [39]. Для достижения и поддержания контроля над симптомами и течением БА в настоящее время используются следующие группы фармакологических средств: ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), антагонисты лейкотриеновых рецепторов, кромоны, бета-2-агонисты и теофиллины длительного действия [40, 41]. При тяжелой и резистентной к указанным фармакологическим препаратам астме применяются системные ГКС и анти-IgE-терапия [42]. Кроме того, для патогенетической терапии БА в настоящее время разрабатываются и иные лекарственные препараты — антицитокинового и антимиediatorного действия [43].

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды обладают высоким противовоспалительным и противоаллергическим действием, связанным с их способностью активировать противовоспалительные гены и подавлять многие из провоспалительных генов, которые были инициированы в процессе воспаления (табл. 1). В результате наблюдаются ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов,

Таблица 1

Влияние глюкокортикостероидов на транскрипцию генов, имеющих отношение к астме [45]

Повышение транскрипции (трансактивация)	Снижение транскрипции (транспрессия)
Липокортин-1 (Lipocortin-1) β2-адренорецепторы (β2-adrenoreceptors) Секреторный белок, ингибирующий лейкоциты (Secretory leukocyte inhibitory protein) IκB-α — ингибитор NF-κB (Inhibitor of NF-κB) Противовоспалительные цитокины	Провоспалительные цитокины (Inflammatory cytokines): ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ-15, ФНО-α, GM-CSF, SCF, TSLP Хемокины (Chemokines): CCL1, CCL5, CCL11, CXCL8 Провоспалительные ферменты (Inflammatory enzymes): индуцибельная синтаза оксида азота iNOS (Inducible nitric oxide synthase); индуцибельная фосфолипаза A2 — cPLA2 (Inducible phospholipase) Провоспалительные пептиды (Inflammatory peptides): Endothelin-1 Молекулы адгезии (Adhesion molecules): ICAM-1, VCAM-1

липидных медиаторов (лейкотриенов, простагландинов), торможение участия эозинофилов в развитии аллергического воспаления и экскреции эозинофильных медиаторов [44–46].

При БА назначаются прежде всего ингаляционные ГКС, что позволяет нивелировать возникновение системных побочных эффектов, свойственных этим препаратам. В результате лечения ими на 5–7-й день от начала терапии у большинства пациентов с недостаточным уровнем контроля БА отмечается исчезновение бронхообструктивного синдрома. К 3-й неделе лечения наблюдаются нормализация или значительное улучшение функции внешнего дыхания, снижение неспецифической бронхиальной гиперреактивности. Терапия стартовой дозой ингаляционных ГКС проводится, как правило, в течение 3 мес и затем, при отсутствии симптомов, их суточная доза постепенно снижается до поддерживающей, предупреждающей обострение астмы. Поддерживающую дозу больные могут получать в течение нескольких лет. Применение ингаляционных ГКС повышает качество жизни больных БА.

Для проведения базисной противовоспалительной терапии при БА у детей в настоящее время используются следующие ингаляционные ГКС: беклометазона дипропионат, будесонид, циклесонид, флутиказона пропионат, мометазона фураат. Эти препараты обладают высоким сродством к глюкокортикостероидным рецепторам, способны достигать высоких и длительно со-

храняющихся терапевтических концентраций в тканях при местном использовании, быстро инактивируются за счет биотрансформации в печени после системной абсорбции. Наличие высокой местной противовоспалительной активности и низкой системной биодоступности является важным фактором эффективности и безопасности ингаляционных ГКС [45]. В табл. 2 представлены эквивалентные суточные дозы таких препаратов для детей с БА.

Беклометазона дипропионат — ингаляционный ГКС, обладающий значительной противовоспалительной активностью при наличии небольшого системного действия. Более 40 лет используется в терапии БА и продемонстрировал клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности у детей и взрослых с хронической персистирующей астмой [47, 48]. Беклометазона дипропионат представляет собой пролекарство, которое в легких гидролизуется до беклометазона монопропионата, а он в свою очередь гидролизуется до беклометазона. Суточная доза беклометазона дипропионата составляет 200–1200 мкг и вводится в 3–4 приема.

Беклометазона дипропионат является действующей субстанцией в аэрозоли «Кленил с Джет-системой». Джет-система повышает депозицию аэрозоля в легких и снижает отложение его частиц в ротоглотке, что позволяет уменьшить риск развития орофарингеального кандидоза, кашля, осиплости голоса и системное воздействие препарата. Одна ингаляционная доза содержит 200 или 250 мкг беклометазона дипропионата. Детям 6–12 лет назначается по 250 мкг 2 раза в сутки, у детей старше 12 лет при легкой БА суточная доза составляет 200–600 мкг за 2 ингаляции, при астме средней тяжести — 600–1000 мкг за 2–4 ингаляции, при тяжелой астме — 1000–2000 мкг за 2–4 ингаляции [49].

Кленил УДВ представляет собой препарат на основе беклометазона дипропионата для небулайзерной терапии БА, выпускается в виде суспензии в ампулах, содержащих 800 мкг беклометазона дипропионата. Детям старше 6 лет препарат на-

Таблица 2

Эквивалентные суточные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов для детей с бронхиальной астмой

Ингаляционные ГКС	Суточная доза, мкг		
	низкая	средняя	высокая
Беклометазона дипропионат	100–250	250–500	>500
Будесонид	100–200	200–600	>600
Флутиказона пропионат	100–200	200–400	>400
Циклесонид	100	≥200	>400
Мометазона фураат	80–160	160–320	≥320

значается по половине одноразовой ампулы для небулизации в дозе 400 мкг 1–2 раза в день [48].

Будесонид, уже 35 лет использующийся для терапии астмы, является единственным негалогенизированным ингаляционным ГКС. Препарат на 90% метаболизируется в печени и выводится из организма в виде неактивных продуктов обмена. В клетках при взаимодействии будесонида с жирными кислотами образуются комплексы, которые представляют собой внутриклеточные депо препарата [50].

Пульмикорт Турбухалер — это порошок будесонида, доставляемый в бронхи с помощью турбухалера. Одна ингаляционная доза Пульмикорта Турбухалера содержит 200 мкг препарата. Пульмикорт Турбухалер назначают детям старше 7 лет в суточной дозе 400–800 мкг в 2–4 приема.

Для лечения обострений БА у детей широкое применение находит суспензия Пульмикорта на основе будесонида, выпускаемая в небулах (для небулайзерной терапии). Используется также аналог Пульмикорта — **Буденит Стери-Неб**, дозированная суспензия. Для лечения детей с БА доза Пульмикорта в суспензии подбирается индивидуально, для детей в возрасте 6 мес и старше начальная доза этого препарата составляет 0,25–0,5 мг/сут. При необходимости доза может быть увеличена до 1 мг/сутки.

Бенакорт — отечественный глюкокортикостероидный препарат на основе будесонида. Препарат представляет собой порошок в ингаляторе циклохалер, содержащем 400 доз будесонида. В качестве наполнителя используется бензоат натрия, обладающий противогрибковой активностью [51]. Другой формой Бенакорта является порошок для ингаляций в виде капсул (200 доз). Применяется у детей старше 7 лет в суточной дозе 400–800 мкг в 2–3 приема [52].

Флутиказона пропионат обладает выраженной противовоспалительной активностью [53]. Терапия этим ингаляционным ГКС в течение 6 мес и более дает возможность добиться контроля над БА и достичь клинической ремиссии болезни.

Фликсотид — дозированный аэрозоль для ингаляций, выпускается во флаконах, 60 (120) ингаляционных доз по 125/250 мкг препарата, а также в виде порошка в ротодисках, в которых одна ингаляционная доза препарата может содержать 50, 100, 250 и 500 мкг флутиказона пропионата. В зависимости от тяжести течения БА Фликсотид назначается детям старше 4 лет в суточной дозе 100–500 мкг в 2 приема.

Циклесонид является экстрамелкодисперсным ингаляционным ГКС. Депозиция циклесонида происходит как в центральных, так и в периферических отделах бронхов. По своему механизму действия препарат является пролекарством, которое активируется в эндотелиальных клетках дыхательных путей с образованием активного метаболита дезциклесонида, имеющего в 100 раз большее сродство к глюкокортикостероидным рецепторам по сравнению с циклесонидом. Лечение циклесонидом способствует улучшению контроля БА, препарат обладает высокой клинической эффективностью.

Альвеско выпускается в виде аэрозольных упаковок с содержанием 40, 80 и 160 мкг в 1 ингаляционной дозе. Применяется при БА у детей с шестилетнего возраста. Доза препарата в зависимости от тяжести БА составляет 80–300 мкг [54, 55].

Мометазона фураат — ГКС, обладающий самой высокой аффинностью к глюкокортикостероидным рецепторам по сравнению с другими ГКС для ингаляционного применения при БА, что наряду с продолжительным периодом полужизни коррелирует с высоким уровнем терапевтической эффективности и безопасности.

Преимуществом **Асманекса Твистхейлер** является возможность применения препарата 1 раз в день, что способствует повышению приверженности больных лечению. Форма выпуска препарата в разных дозах (200 и 400 мкг) соответствует требованиям, предъявляемым к ступенчатой терапии БА, и позволяет повышать или снижать дозу в соответствии с характеристиками достигаемого контроля астмы [56].

Терапия низкими и средними дозами ингаляционных ГКС сводит к минимуму возможность возникновения системных побочных эффектов. Однако при терапии ингаляционными ГКС следует учитывать рост ребенка и рекомендовать использовать минимальные эффективные дозы препаратов у всех детей с БА [57]. Ингаляционные ГКС являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами, обеспечивающими достижение и поддержание контроля над симптомами и течением большинства случаев БА. Однако встречаются случаи стероидорезистентности, что требует увеличения доз препаратов и сопряжено с повышением риска формирования нежелательных побочных эффектов.

Понимание молекулярных механизмов действия ГКС позволяет детализировать причины формирования глюкокортикостероидной резистентности [58]. В настоящее время установлено, что врожденная стероидорезистентность, связанная с мутациями в генах, кодирующих глюкокортикостероидные рецепторы, встречается при БА очень редко [59, 60]. Чаще наблюдается приобретенная стероидорезистентность, которая при астме обусловлена главным образом модификацией глюкокортикостероидных рецепторов: под влиянием Th2-провоспалительных цитокинов, продуктов нитрозилирующего и оксидативного стресса, микробных и грибковых суперантигенов, а также деградацией их под влиянием протеаз [61]. Проблему стероидорезистентности в настоящее время пытаются решить двояко. С одной стороны, продолжается интенсивное изучение фенотипов и эндотипов БА с целью определения когорт пациентов, у которых патогенетические особенности заболевания обуславливают исходную резистентность к ГКС (например, Th17-опосредованные, преимущественно нейтрофильные варианты воспаления при БА) [62]. С другой стороны, интенсивно разрабатываются подходы к увеличению противовоспалительной активности ГКС, снижению вероятности нежелательных побочных эффектов данных препаратов. Эта работа осуществляется по трем направлениям.

1. Комбинированная терапия — добавление к ингаляционным ГКС второго препарата для того, чтобы преодолеть стероидорезистентность и уменьшить дозы ГКС, необходимые для достижения клинического эффекта. Такими свойствами обладают пролонгированные бета-2-агонисты. В настоящее время в клинической разработке имеются и новые препараты, такие как селективные ингибиторы p38-МАРК (митогенактивированной протеинкиназы) [63]. Ингибитор p38-МАРК оказывает влияние на транскрипцию генов, кодирующих синтез многих провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, RANTES и эотаксин, и тем самым на патогенез астмы. Некоторые проявления стероидорезистентности могут быть нивелированы малыми дозами теофиллина [64]. В качестве перспективных направлений рассматривается и применение антиоксидантов [61].

2. Создание пропрепаратов (по типу циклесонида, превращаемого в легких в его активную форму — С21-де-метилпропионил-циклесонид, что сопровождается низкой орально-глоточной абсорбцией), а также препаратов с высоким сродством к глюкокортикостероидным рецепторам, что позволяет вводить препараты 1 раз в день (циклесонид, флутиказона фуруат, мометазона фуруат) [65].

3. Разработка диссоциированных ГКС, которые оказывали бы различные по силе эффекты на процессы трансрепрессии и трансактиваии генов, что позволило бы модулировать и нежелательные побочные эффекты данных препаратов [45].

Фиксированные комбинации ГКС и бета-2-агонистов длительного действия

Одним из способов повышения эффективности ингаляционных ГКС и преодоления стероидорезистентности при БА является использование комбинированной терапии. Наибольшее практическое применение в этой связи получили фиксированные комбинации ГКС и бета-2-агонистов длительного действия: флутиказона пропионат и сальметерола ксинафоат (Серетид, Тевакомб), будесонид и формотерола фумарат (Симбикорт), беклометазона дипропионат и формотерола фумарат (Фостер). Комбинированная терапия сочетаниями препаратов такого рода является более эффективным методом лечения детей с тяжелым и среднетяжелым течением БА по сравнению с изолированным использованием ингаляционных ГКС.

Флутиказона пропионат + сальметерола ксинафоат (оригинальная комбинация — Серетид, GlaxoSmithKline, Великобритания) выпускается в форме порошкового ингалятора — Серетид Мультидиск, каждая доза которого содержит 50 мкг сальметерола ксинафоата и 100, 250 и 500 мкг флутиказона пропионата, и в форме дозированного аэрозольного ингалятора (без фреона), каждая доза которого содержит 25 мкг сальметерола ксинафоата и 50, 125 и 250 мкг флутиказона пропионата. Применяется в режиме стабильного дозирования с четырех лет жизни. Доза Серетида определяется возрастом ребенка и тяжестью

БА. Эффективность лечения проявляется уменьшением симптомов и обострений БА, достижением у ряда больных клинической ремиссии. Отмечается хорошая переносимость препарата.

Будесонид + формотерола фумарат (оригинальная комбинация — Симбикорт Турбухалер, Astra Zeneca, Швеция) — препарат для ингаляционного применения у детей с 6 лет жизни. Больным 6–12 лет препарат рекомендован в режиме 80/4,5 мкг/дозу по 1–2 ингаляции 2 раза в сутки, детям 12 лет и старше — 160/4,5 мкг/дозу по 1–2 ингаляции 2 раза в сутки. При терапии Симбикортом Турбухалером возможен гибкий режим дозирования с увеличением дозы в период обострения (до 2 ингаляций 2 раза в сутки) и снижением до поддерживающей дозы (по 1 ингаляции 1 раз в сутки) при стабильном состоянии больных. Наблюдается хорошая переносимость препарата.

Беклометазона дипропионат + формотерола фумарат (оригинальная комбинация — Фостер, Chiesi, Италия) представляет собой фиксированную комбинацию 100 мкг экстремелкодисперсного беклометазона дипропионата и 6 мкг формотерола фумарата в разовой дозе в дозированном аэрозольном ингаляторе технологии «Модулит». Препарат применяется у детей старше 12 лет по 1–2 ингаляции 2 раза в день. Лечение способствует уменьшению частоты симптомов БА и количества ее обострений, отмечена хорошая переносимость препарата [66–68].

В последние годы на фармацевтическом рынке появились новые комбинированные препараты (табл. 3).

Флутиказона фуруат + вилантерола трифенатат — это комбинация ингаляционного ГКС и бета-2-агониста ультрадлительного действия (оригинальная комбинация — Breo Ellipta, GlaxoSmithKline, Великобритания) с введением один раз в день. Проведены клинические исследования III фазы у подростков в возрасте от 12 лет и старше и у взрослых пациентов с астмой. Эффективность однократного применения 100/25 мкг препарата в день сопоставима с результатами применения 250/50 мкг флутиказона пропионата + сальметерола дважды в день у больных с персистирующей астмой, не контролируемой ингаляционными ГКС в средних дозах после 24 нед лечения [71].

Мометазона фуруат + формотерола фумарат — оригинальная комбинация Zenheyl, 3M Health Care Ltd. (США); Organon (Ирландия). В дозировках 100/5 и 200/5 мкг 2 раза в день рекомендован для лечения БА у подростков и взрослых [72].

Флутиказона пропионат + формотерола фумарат — оригинальная комбинация Flutiform, SkyePharma (Швейцария). Продемонстрировано, что в дозе 250/10 мкг обеспечивает более высокую эффективность по сравнению с монотерапией флутиказоном пропионатом для контроля среднетяжелой и тяжелой БА, с профилем безопасности, аналогичным монотерапии флутиказоном пропионатом [69, 70].

Назначение ингаляционных ГКС и комбинированных препаратов целесообразно прежде всего при персистирующей среднетяжелой или тяжелой БА. Их приме-

Таблица 3

Некоторые из новых лекарственных средств для терапии бронхиальной астмы ([43] с изменениями)

Терапевтический класс, наименование препарата	Производитель	Литература
Глюкокортикостероид + бета-2-агонист длительного действия (corticosteroids + long-acting β2-agonists)		
Fluticasone furoate + formoterol fumarate	SkyePharma, Швейцария	[69, 70]
Fluticasone furoate + vilanterol trifenate	Theravance Inc. (США); GlaxoSmithKline (Великобритания)	[71]
Mometasone furoate + indacaterol maleate	Novartis Pharma AG (Великобритания)	[72]
Ингаляционные холинолитики длительного действия (inhaled long-acting anticholinergics)		
Tiotropium bromide	Boehringer Ingelheim (Германия); Pfizer (США)	[73]
Aclidinium bromide	Forest Laboratories Netherlands B. (Нидерланды); Almirall Hermal GmbH (Германия); Almirall Prodesfarma (Испания)	[74]
Umeclidinium bromide	Theravance Inc. (США); GlaxoSmithKline (Великобритания)	[75, 76]
Ингаляционные холинолитики длительного действия + глюкокортикостероиды (inhaled long-acting anticholinergics + corticosteroids)		
Umeclidinium bromide + fluticasone furoate	GlaxoSmithKline (Великобритания)	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/compounds
Антицитокиновая и антимиediatorная терапия		
Мишень — ИЛ-5:		
Reslizumab	Teva (Израиль)	[77]
Benralizumab	MedImmune, LLC (США)	[78]
Mepolizumab	GlaxoSmithKline (Великобритания)	[79]
Мишень — ИЛ-13:		
Tralokinumab	MedImmune, LLC (США)	[80, 81]
Lebrikizumab	Genentech Inc. (США)	[81]
Мишень — ИЛ-4/ИЛ-13:		
Dupilumab	Sanofi (Франция); Regeneron (США)	[82]
Антагонисты рецепторов		
Мишень — рецептор CRTH2:		
OC000459	Oxagen Ltd. (Великобритания)	[83, 84]

нение при легкой персистирующей форме астмы эффективно, но не всегда является столь необходимым, поскольку достичь контроля течения можно и нестероидной противовоспалительной терапией (кромона, антагонисты лейкотриеновых рецепторов).

Предполагают, что в некоторых случаях альтернативой бета-2-агонистам длительного действия при БА могут быть антихолинергические средства длительного действия, в том числе в сочетании с ингаляционными ГКС. Данная идея в настоящее время вызывает большой интерес [85–87]. В этой связи активно изучаются антихолинергические средства длительного действия.

Тиотропия бромид, в том числе в сочетании с ингаляционными ГКС, находится в III фазе клинических исследований возможностей применения для лечения детской и подростковой астмы. У взрослых пациентов с астмой введение в терапию данного препарата было

связано со значительным снижением частоты развития обострений [73].

Умеклидиниума бромид находится в настоящее время на этапе II фазы клинических исследований возможности использования для лечения астмы в качестве как монотерапии, так и варианта комбинированного с ингаляционными ГКС лечения [75, 76].

Аклидиниума бромид — проводимые исследования свидетельствуют о бронходилатирующем и противовоспалительном эффекте [74].

Нестероидные противовоспалительные препараты

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов имеют широкое применение в лечении БА у детей.

Монтелукаст натрия (*Сингуляр, Монтелар, Монте-ласт, Синглон*) ингибирует цистеиниловые лейкотри-

новые рецепторы, применяется у детей с 2 лет. Доза его в 2–5 лет составляет 4 мг в жевательной таблетке, в 6–14 лет — 5 мг в жевательной таблетке 1 раз в сутки, для детей 15 лет и старше — 1 таблетка, покрытая оболочкой, 10 мг в сутки. Этот препарат предупреждает возникновение дневных и ночных симптомов БА, снижает частоту ее обострений при аспириновой, вирусиндуцированной астме и астме физического усилия, уменьшает проявления сопутствующего аллергического ринита, персистирующего и интермиттирующего [88, 89]. Монтелукаст натрия используется в качестве монотерапии для контроля легкой астмы; в комбинации с ингаляционными ГКС может быть эффективным при среднетяжелой и тяжелой астме, позволяя снизить дозу ГКС. Препарат также применяется на этапе отмены или снижения дозы ГКС для сохранения достигнутого контроля БА. Переносимость монтелукаста натрия хорошая, сравнительно редко отмечаются головная боль, тошнота [90].

Теофиллин используется для лечения заболеваний дыхательных путей уже более 100 лет. Первоначально он применялся как бронхолитическое средство, но относительно высокие дозы, необходимые для купирования бронхиальной обструкции данным препаратом, вызывают нежелательные побочные эффекты, поэтому его использование с данной целью сократилось. Однако при более низких концентрациях для теофиллина свойственны противовоспалительные эффекты, обусловленные ингибированием PDE4 и активацией гистондеацетилазы-2, в результате чего происходит выключение активированных воспалительных генов. Благодаря этому механизму теофиллин уменьшает стероидорезистентность, что может иметь особое значение у пациентов с тяжелой астмой. Препараты метилксантинового ряда ингибируют A1-рецепторы к аденозину, вызывая бронходилатирующий эффект, тормозят высвобождение тучными клетками и базофилами медиаторов воспаления, усиливают апоптоз эозинофилов, ингибируя развитие воспаления в дыхательных путях. В настоящее время в терапии БА используются преимущественно небольшие дозы медленно высвобождаемых теофиллинов (Неотеопек А, Теопэк, Вентакс, Теотард, Этифиллин и др.). У детей с БА пролонгированные теофиллины могут быть назначены с противовоспалительной целью в невысоких дозах как компонент базисной терапии в течение 1–2 мес. Терапия дюранными теофиллинами способствует урежению приступов астмы, повышению толерантности к физической нагрузке, снижению у некоторых больных дозы ингаляционных ГКС. Переносимость теофиллинов в данных дозах у большинства детей хорошая. В единичных случаях отмечаются нарушение сна, тахикардия, тошнота, рвота, головные боли из-за ингибирования фосфодиэстеразы, при более высоких концентрациях наблюдаются сердечные аритмии [64].

У детей с тяжелым течением БА при недостаточной эффективности лечения ингаляционными ГКС и длительного действия бета-2-агонистами дополнительное назначение монтелукаста натрия и дюранных теофил-

линов позволяет повысить эффективность терапии и достичь контроля заболевания.

Рофлумиласт — ингибитор фосфодиэстеразы 4 — одобрен для применения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Его потенциальные противовоспалительные эффекты были продемонстрированы в небольшом рандомизированном плацебоконтролируемом клиническом исследовании у пациентов с мягкой аллергической астмой [91].

Кромоны (кромоглициевая кислота и недокромил натрия) способны при экспозиции с причинно-значимым аллергеном предотвращать развитие бронхоспазма, ранней и поздней фазы аллергической реакции, тормозить повышение реактивности бронхов, эффективны преимущественно у детей с легким течением БА [92]. Данная группа препаратов мало влияет на уже развившееся обострение заболевания [93].

Кромогликат натрия выпускается как в виде дозированных аэрозолей, так и в виде 2% раствора по 2 мл для ингаляций через небулайзер. Кратность ингаляций препаратов кромоглициевой кислоты составляет 4 раза в день. Для базисной терапии целесообразно длительное, не менее 3 мес применение препарата. При легкой астме кромогликат натрия используют для профилактики сезонных обострений заболевания и для предупреждения обострений БА при физическом напряжении. Препарат хорошо переносится. Побочные явления редки, проявляются в основном местной реакцией в виде раздражения верхних дыхательных путей, кашля, редко — бронхоспазма [94].

Недокромил натрия (Тайлед) подавляет высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток, эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и тромбоцитов, тормозит развитие бронхоспазма, поздние аллергические реакции, снижает неспецифическую гиперреактивность бронхов и частоту обострений БА. Препарат выпускается в виде дозированного аэрозоля, применяется у детей старше 2 лет по 2 мг (1 ингаляционная доза) 2–4 раза в сутки [93].

Биологические методы терапии бронхиальной астмы

Анти-IgE-терапия. При тяжелом, рефрактерном к традиционной фармакотерапии течении БА эффективной может быть анти-IgE-терапия, основанная на парентеральном введении анти-IgE-антител в виде препарата **омализумаб (Ксолар)**. Омализумаб связывает свободноциркулирующие в крови IgE, снижает продукцию высокоаффинных рецепторов на мембране тучных клеток и базофилов, что приводит к уменьшению экскреции медиаторов, выраженности аллергического воспаления и обратному развитию обострения БА [95–97]. Перед началом лечения рассчитывается индивидуальная доза омализумаба с учетом уровня общего IgE в периферической крови и массы тела ребенка, препарат вводится подкожно. Омализумаб способствует снижению частоты обострений БА, количества госпитализаций и обращений за неотложной помощью, уменьшению объема базисной терапии с достижением в

большинстве случаев полного контроля болезни. После начала терапии в отдельных случаях может отмечаться головная боль, а в месте его подкожного введения — возникновение отека, эритемы, зуда. Основным показанием к назначению омализумаба является тяжелая БА у детей 6 лет и старше, рефрактерная к проводимой фармакотерапии [98].

Антицитокиновая терапия. Основываясь на традиционных сведениях о Th2-зависимом генезе астмы и эозинофильном воспалении дыхательных путей при данном заболевании, мишенями антицитокиновой терапии помимо IgE следует рассматривать также интерлейкины ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-4, ИЛ-9 [99].

Анти-интерлейкин-5-антитела. ИЛ-5 задействован в активации и созревании эозинофилов. **Меполизумаб** анти-ИЛ-5-антитела — в ходе III фазы клинического исследования DREAM, включавшем пациентов в возрасте 12–74 лет с рецидивирующим тяжелым течением БА и признаками эозинофильного воспаления, продемонстрировал эффективность терапии, в том числе в виде снижения обострений БА на 52% в год [79, 100]. В настоящее время в рамках III этапа клинических исследований проводится изучение антител к рецептору ИЛ-5 (**Benralizumab**), эффекты истощения эозинофилов наблюдаются в течение нескольких месяцев после одной инъекции данного препарата [78].

Анти-интерлейкин-13-антитела. ИЛ-13 является важным медиатором БА и воспроизводит большинство ее характеристик в экспериментальных моделях, в том числе ремоделирование, гиперпродукцию слизи, синтез IgE, рекрутирование эозинофилов и базофилов [101]. Для оценки эффективности анти-ИЛ-13-терапии используется новый сывороточный биомаркер астмы периостин, который является компонентом внеклеточного матрикса, полученного из эпителиальных клеток дыхательных путей в ответ на воздействие ИЛ-13 и ИЛ-4, высвобождение его подавляется ГКС [102, 103]. Содержание сывороточного периостина позволяет дифференцировать пациентов с «выраженным» и с «невыраженным» Th2-фенотипом БА [12, 104]. Специфические анти-ИЛ-13-антитела — препараты **Lebrikizumab**, **Tralokinumab**, **Anrukizumab** [80, 81]. **Lebrikizumab** вводят подкожно один раз в месяц. В рандомизированном многоцентровом исследовании (219 пациентов) препарат был эффективнее у пациентов с исходным более высоким уровнем периостина в сыворотке крови [80, 100, 105].

Анти-интерлейкин-4-антитела. ИЛ-4 участвует в дифференцировке Th2-клеток, переключении на синтез IgE, рекрутировании эозинофилов и тучных клеток. **Altrakcept** — растворимые рекомбинантные человеческие рецепторы к ИЛ-4, предназначенные для ингаляционной терапии. Данный препарат нейтрализует активацию иммунных и иных клеток, вызываемую ИЛ-4. Однократная ингаляция этого препарата у взрослых с умеренной астмой приводит к улучшению функции легких и снижению уровня выдыхаемого оксида азота [106]. **Pitrakinra** — антагонист гетеродимерного рецепторного комплекса — ИЛ-4R-ИЛ-13Ra — разработан для преодоления биологической избыточности ИЛ-4 и

ИЛ-13, что, возможно, компенсирует неэффективность стратегий, направленных только на учет ИЛ-4 [107]. **Pitrakinra** ингибирует аллергениндуцированные аллергические реакции и обострение заболевания у взрослых с эозинофильной астмой [108]. **AMG 317** является моноклональным антителом, направленным на рецепторы к ИЛ-4, оно блокирует связывание ИЛ-4 с его рецептором, а также ингибирует сигнал трансдукции ИЛ-13. У взрослых с умеренной и тяжелой астмой AMG 317 производит значительное клиническое улучшение только в подгруппе с отсутствием контроля заболевания [109]. **Dupilumab** — одна из последних разработок анти-ИЛ-4-терапии, воздействует на альфа-субъединицу рецептора ИЛ-4. Его применение у больных с эозинофильной астмой вследствие ингибирования как ИЛ-4 и ИЛ-13 сопровождается значительным сокращением обострений БА и улучшением функции легких у взрослых с персистирующей астмой, отменой бета-агонистов и уменьшением дозы ингаляционных ГКС [82].

OC000459 — оральная антагонист CRTH2 (хемоаттрактант рецептор-гомологичной молекулы Th2-хелперов). В рандомизированном двойном слепом исследовании (фаза II клинических исследований) у взрослых с умеренной персистирующей астмой применение оральной антагониста CRTH2 сопровождалось улучшением функции легких, купированием ночных симптомов и улучшением качества жизни по сравнению с плацебо [83, 84].

MEDI-528 — анти-ИЛ-9-антитела. Применение данного препарата продемонстрировало тенденцию к улучшению показателей контроля у взрослых с легкой и умеренной астмой, а также протективный эффект против бронхоспазма [110].

Возможными мишенями при разработке новых подходов в лечении БА являются молекулы TSLP, ИЛ-25 и ИЛ-33, которые продуцируются эпителиальными клетками дыхательных путей в ответ на воздействие аллергенов или вирусных триггеров, поэтому рассматриваются в качестве возможных мишеней при создании новых подходов в лечении астмы [103, 111].

Терапия, ориентированная на нейтрофильное воспаление. Нейтрофильное воспаление при БА ассоциировано с интерлейкинами ИЛ-17 и ИЛ-23. **Secukinumab** — анти-ИЛ-17-антитела — в настоящее время проходит II этап клинических исследований [112].

Следует отметить, что национальные и международные согласительные документы рекомендуют ступенчатый подход для достижения и поддержания контроля БА. Переход на следующую или предыдущую ступень может быть осуществлен через определенное время в зависимости от тяжести БА, на фоне оценки уровня контроля заболевания при регулярном наблюдении врача. Достижению контроля при атопической БА способствует проведение аллергенспецифической иммунотерапии причинно-значимыми аллергенами и снижение их уровня в окружении больного [15, 99, 113–115]. Осуществление мониторинга, выполняемого при БА у детей, включает исследование функций внешнего дыхания и концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе, оценку реактивности бронхов

[27, 116]. Достижению и поддержанию контроля астмы способствует реализация образовательных программ для родителей и больных астмой детей. В случае возникновения приступов БА проводится ингаляционная терапия бета-2-агонистами короткого действия или комбинированными препаратами (**Беродуал**), дозированными ингаляторами или через небулайзер. При тяжелых приступах проводится лечение ингаляционными и системными ГКС (*per os* или парентерально). При астматическом статусе эффективна инфузионная терапия Эуфиллином и ГКС.

Заключение. Несмотря на наличие широкого спектра препаратов для базисной противовоспалительной терапии и препаратов для неотложной помощи, сохраняется проблема неконтролируемого или плохо контролируемого течения бронхиальной астмы, что обуславливает потребность в разработке дополнительных диагностических и терапевтических подходов. В этой связи для оптимизации патогенетической терапии бронхиальной астмы в настоящее время проводится работа по совершенствованию противовоспалительных препаратов имеющих классов и их сочетаний. Кроме того, ведется поиск принципиально новых подходов к терапии астмы, в том числе с учетом фенотипов и эндотипов болезни, включая создание и внедрение в практику лекарственных препаратов антицитокинового и антимедиаторного действия. Есть надежда, что по мере детализации знаний о молекулярных характеристиках эндотипов астмы и внедрения в практику биомаркеров, позволяющих диагностировать фенотипы и эндотипы болезни, а также мониторировать уровень контроля, будет реализован персонализированный подход в назначении индивидуальной терапии каждому конкретному пациенту.

Литература

1. Asher M.I. The asthma epidemic — global and time trends of asthma in children. In: Global atlas of asthma. Akdis C.A., Agache I. (editors). EAACI; 2013; p. 7–9.
2. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 2014; 16(1): 45–56, <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3049>.
3. Гуцин И.С. Аллергенная проницаемость барьерных тканей — стратегическая проблема аллергологии. *Пульмонология* 2006; 3: 5–13.
4. Holgate S.T. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med* 2012; 18(5): 673–683, <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2731>.
5. Esposito S., Tenconi R., Lelii M., Preti V., Nazzari E., Consolo S., Patria M.F. Possible molecular mechanisms linking air pollution and asthma in children. *BMC Pulm Med* 2014; 14(1): 31, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-14-31>.
6. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18(5): 716–725, <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2678>.
7. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008; 372(9643): 1107–1119, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61452-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61452-x).
8. Leung T.F., Ko F.W.S., Wong G.W.K. Recent advances in asthma biomarker research. *Ther Adv Respir Dis* 2013; 7(5): 297–308, <http://dx.doi.org/10.1177/1753465813496863>.
9. Li B.W.S., Hendriks R.W. Group 2 innate lymphoid cells in lung inflammation. *Immunology* 2013; 140(3): 281–287, <http://dx.doi.org/10.1111/imm.12153>.
10. Vroman H., van den Blink B., Kool M. Mode of dendritic cell activation: the decisive hand in Th2/Th17 cell differentiation. Implications in asthma severity? *Immunobiology* 2015; 220(2): 254–261, <http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2014.09.016>.
11. Essilfie A.-T., Simpson J.L., Horvat J.C., Preston J.A., Dunkley M.L., Foster P.S., Gibson P.G., Hansbro P.M. Haemophilus influenzae infection drives IL-17-mediated neutrophilic allergic airways disease. *PLoS Pathog* 2011; 7(10): e1002244, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1002244>.
12. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F., Jia G., Abbas A.R., Ellwanger A., Koth L.L., Arron J.R., Fahy J.V. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(5): 388–395, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200903-0392oc>.
13. Mantzouranis E., Papadopoulou E., Michailidi E. Childhood asthma: recent developments and update. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20(1): 8–16, <http://dx.doi.org/10.1097/mcp.0000000000000014>.
14. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М; 2003; 320 с.
15. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. М; 2010; 228 с.
16. Kuipers H., Lambrecht B.N. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol* 2004; 16(6): 702–708, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2004.09.010>.
17. Kudo M., Ishigatsubo Y., Aoki I. Pathology of asthma. *Front Microbiol* 2013; 4: 263, <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2013.00263>.
18. Rowe R.K., Gill M.A. Asthma: the interplay between viral infections and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35(1): 115–127, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2014.09.012>.
19. Aydogan M., Ozen A., Akkoc T., Eifan A.O., Aktas E., Deniz G., Gocmen I., Bahceciler N.N., Barlan I. Risk factors for persistence of asthma in children: 10-year follow-up. *J Asthma* 2013; 50(9): 938–944, <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2013.831872>.
20. Елисеева Т.И., Балаболкин И.И., Прахов А.В. Структура сенсibilизации к аэроаллергенам у детей с бронхиальной астмой. В кн.: Актуальные вопросы педиатрии, перинатологии и репродуктологии: межвузовский сборник научных трудов. Н. Новгород; 2013; с. 31–38.
21. Елисеева Т.И., Большова Е.В., Кульгина Ю.С., Копышкина Т.М., Прахов А.В., Новикова Н.А. Антитела к Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae у детей с различным уровнем контроля бронхиальной астмы. *Медицинский альманах* 2011; 4(17): 235–238.
22. Булгакова В.А. Клиническое значение изучения маркеров активации апоптоза иммунокомпетентных клеток при атопической бронхиальной астме у детей. *Педиатрия* 2009; 87(2): 12–18.
23. GINA. Global strategy for asthma management and prevention 2014 (Revision 2014), http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf.
24. Елисеева Т.И., Балаболкин И.И., Прахов А.В. Вариабельность бронхиальной проходимости при оцен-

- ке уровня контроля бронхиальной астмы у детей. В кн.: Практические задачи и актуальные вопросы детской аллергологии и иммунологии. М; 2013; с. 19.
25. Ritz T., Trueba A.F. Airway nitric oxide and psychological processes in asthma and health: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112(4): 302–308, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2013.11.022>.
26. Turner S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8(1): 70–76, <http://dx.doi.org/10.1097/aci.0b013e3282f3b4b0>.
27. Елисеева Т.И., Геппе Н.А., Соодаева С.К. Комплексная оценка уровня контроля над бронхиальной астмой у детей на основе определения содержания метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха и спирографических параметров. *Пульмонология* 2013; 6: 51–56.
28. Волкова Л.И., Капитанова Д.В., Боярко В.В., Сапрыкина Э.В. Клеточный состав индуцированной мокроты и оксид азота в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме. *Сибирский медицинский журнал* 2007; 4: 17–21.
29. Rahman I., Kelly F. Review Biomarkers in breath condensate: a promising new non-invasive technique in free radical research. *Free Radic Res* 2003; 37(12): 1253–1266, <http://dx.doi.org/10.1080/10715760310001623331>.
30. Corradi M., Zinelli C., Caffarelli C. Exhaled breath biomarkers in asthmatic children. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2007; 6(3): 150–159, <http://dx.doi.org/10.2174/187152807781696437>.
31. Grob N.M., Aytakin M., Dweik R. Biomarkers in exhaled breath condensate: a review of collection, processing and analysis. *J Breath Res* 2008; 2(3): 1–18, <http://dx.doi.org/10.1088/1752-7155/2/3/037004>.
32. Анаев Э.Х. Исследование PH конденсата выдыхаемого воздуха при воспалительных заболеваниях легких. *Пульмонология* 2005; 5: 75–79.
33. Елисеева Т.И. Новый метод определения H₂O₂ в конденсате выдыхаемого воздуха. *Аллергология и иммунология в педиатрии* 2008; 14(3): 44.
34. Елисеева Т.И. Объективизация диагностики уровня контроля бронхиальной астмы у детей с применением рН-метрии конденсата выдыхаемого воздуха. *Современные медицинские технологии* 2010; 3: 44–47.
35. Murugan A., Prys-Picard C., Calhoun W.J. Biomarkers in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15(1): 12–18, <http://dx.doi.org/10.1097/mcp.0b013e32831de235>.
36. Luxon B.A. Metabolomics in asthma. *Adv Exp Med Biol* 2014; 795: 207–220, http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-8603-9_13.
37. Kim M.A., Shin Y.S., Pham le D., Park H.S. Adult asthma biomarkers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14(1): 49–54, <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000028>.
38. Lang J.E., Blake K.V. Role of biomarkers in understanding and treating children with asthma: towards personalized care. *Pharmgenomics Pers Med* 2013; 6: 73–84, <http://dx.doi.org/10.2147/pgpm.s30626>.
39. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Тюменцева Е.С. Терапия бронхиальной астмы у детей: современные подходы к лечению. *Медицинский совет* 2010; 1–2: 34–39.
40. Crompton G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. *Prim Care Respir J* 2006; 15(6): 326–331, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcrj.2006.09.002>.
41. Kupczyk M., Dahlén B., Dahlén S.E. Which anti-inflammatory drug should we use in asthma? *Pol Arch Med Wewn* 2011; 121(12): 455–459.
42. Olin J.T., Wechsler M.E. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. *BMJ* 2014; 349: g5517, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g5517>.
43. Wechsler M.E. Getting control of uncontrolled asthma. *Am J Med* 2014; 127(11): 1049–1059, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.05.006>.
44. Shahid S.K. Newer glucocorticosteroids and corticosteroid resistance reversal in asthma. *Pharm Pat Anal* 2013; 2(3): 373–385, <http://dx.doi.org/10.4155/ppa.13.14>.
45. Barnes P.J. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br J Pharmacol* 2011; 163(1): 29–43, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01199.x>.
46. Емельянов А.В. Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов. *Российский аллергологический журнал* 2005; 2: 3–21.
47. Brown H.M., Storey G., George W.H.S. Beclomethasone dipropionate: a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Br Med J* 1972; 1: 585–590, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.5800.585>.
48. Nicolini G., Cremonesi G., Melani A.S. Inhaled corticosteroid therapy with nebulized beclomethasone dipropionate. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23(3): 145–155, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2009.11.003>.
49. Vaghi A., Berg E., Liljedahl S., Svensson J.O. In vitro comparison of nebulised budesonide (Pulmicort Respules) and beclomethasone dipropionate (Clenil per Aerosol). *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18(2): 151–153, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2004.10.004>.
50. Ellul-Micallef R., Hansson E., Johansson S.A. Budesonide: a new corticosteroid in bronchial asthma. *Eur J Respir Dis* 1980; 61(3): 167–173.
51. Кисляк Л.В., Соколов А.С., Чучалин А.Г. Бенакорт в амбулаторном лечении больных бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2002; 1: 90–94.
52. Светлаков В.И. Бенакорт™ — первый отечественный ингаляционный глюкокортикостероид для ингаляций через небулайзер. *Пульмонология* 2005; 2: 113–116.
53. Fabbri L.M., Burge P.S., Croonenborgh L., Warlies F., Weeke B., Ciaccia A., Parker C. Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. *International Study Group. Thorax* 1993; 48(8): 817–823, <http://dx.doi.org/10.1136/thx.48.8.817>.
54. Buczyłko K. Safety and efficacy of inhaled ciclesonide in asthma. *Pol Merkur Lekarski* 2003; 14(84): 623–626.
55. Gelfand E.W., Georgitis J.W., Noonan M., Ruff M.E. Once-daily ciclesonide in children: efficacy and safety in asthma. *J Pediatr* 2006; 148(3): 377–383, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.10.028>.
56. Milgrom H. Mometasone furoate in children with mild to moderate persistent asthma: a review of the evidence. *Paediatr Drugs* 2010; 12(4): 213–221, <http://dx.doi.org/10.2165/11316220-000000000-00000>.
57. Pruteanu A.I., Chauhan B.F., Zhang L., Prietsch S.O., Ducharme F.M. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. *Evid-Based Child Health* 2014; 9(4): 931–1046, <http://dx.doi.org/10.1002/ebch.1989>.
58. Barnes P.J., Adcock I.M. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* 2009; 373(9678): 1905–1917, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60326-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60326-3).

59. Lamberts S.W. Hereditary glucocorticoid resistance. *Ann Endocrinol (Paris)* 2001; 62(2): 164–167.
60. Quax R.A., Manenshijn L., Koper J.W., Hazes J.M., Lamberts S.W.J., van Rossum E.F.C., Feelders R.A. Glucocorticoid sensitivity in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9(11): 670–686, <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2013.183>.
61. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(3): 636–645, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1564>.
62. Al-Ramli W., Hamid Q. Th-17 cell-related cytokines' potential role in the pathogenesis of severe asthma. *J Asthma* 2008; 45(s1): 41–44, <http://dx.doi.org/10.1080/02770900802594759>.
63. Duan W., Wong W.S. Targeting mitogen-activated protein kinases for asthma. *Curr Drug Targets* 2006; 7(6): 691–698, <http://dx.doi.org/10.2174/138945006777435353>.
64. Barnes P.J. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8): 901–906, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201302-0388pp>.
65. Allen A., Bareille P.J., Rousell V.M. Fluticasone furoate, a novel inhaled corticosteroid, demonstrates prolonged lung absorption kinetics in man compared with inhaled fluticasone propionate. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52(1): 37–42, <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-012-0021-x>.
66. Ильина Н.И., Павлова К.С. Эффективность и безопасность препарата Фостер у больных бронхиальной астмой в реальной клинической практике. *Российский аллергологический журнал* 2010; 5: 82–90.
67. Papi A. Inhaled BDP/formoterol extra-fine combination. Evidence and future perspectives. *Pneumologie* 2009; 63(S 02): S102–S106, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1214716>.
68. Papi A., Paggiaro P., Nicolini G., Vignola A.M., Fabbri L.M. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy* 2007; 62(10): 1182–1188, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01493.x>.
69. Pertseva T., Dissanayake S., Kaiser K. Superiority of fluticasone propionate/formoterol fumarate versus fluticasone propionate alone in patients with moderate-to-severe asthma: a randomised controlled trial. *Current Curr Med Res Opin* 2013; 29(10): 1357–1369, <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.825592>.
70. Tan R.A., Corren J. Clinical utility and development of the fluticasone/formoterol combination formulation (Flutiform®) for the treatment of asthma. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 1555–1561, <http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s36556>.
71. Woodcock A., Bleecker E.R., Lötvall J., O'Byrne P.M., Bateman E.D., Medley H., Ellsworth A., Jacques L., Busse W.W. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. *Chest* 2013; 144(4): 1222–1229, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-0178>.
72. Berger W.E., Bensch G.W., Weinstein S.F., Skoner D.P., Prenner B.M., Shekar T., Nolte H., Teper A.A. Bronchodilation with mometasone furoate/formoterol fumarate administered by metered-dose inhaler with and without a spacer in children with persistent asthma. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49(5): 441–450, <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.22850>.
73. Price D., Kaplan A., Jones R., Freeman D., Burden A., Gould S., von Ziegenweidt J., Ali M., King C., Thomas M. Long-acting muscarinic antagonist use in adults with asthma: real-life prescribing and outcomes of add-on therapy with tiotropium bromide. *J Asthma Allergy* 2015; 8: 1–13, <http://dx.doi.org/10.2147/JAA.S76639>.
74. Price D., Fromer L., Kaplan A., van der Molen T., Román-Rodríguez M. Is there a rationale and role for long-acting anticholinergic bronchodilators in asthma? *NPJ Prim Care Respir Med* 2014; 24: 14023, <http://dx.doi.org/10.1038/nppcr.2014.23>.
75. Spina D. Current and novel bronchodilators in respiratory disease. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20(1): 73–86, <http://dx.doi.org/10.1097/mcp.000000000000012>.
76. Prakash A., Babu K.S., Morjaria J.B. Profile of inhaled glycopyrronium bromide as monotherapy and in fixed-dose combination with indacaterol maleate for the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10(1): 111–123, <http://dx.doi.org/10.2147/copd.s67758>.
77. Lim H., Nair P. Efficacy and safety of reslizumab in patients with moderate to severe eosinophilic asthma. *Expert Rev Respir Med* 2015; 9(2): 135–142, <http://dx.doi.org/10.1586/17476348.2015.1000867>.
78. Lavolette M., Gossage D.L., Gauvreau G., Leigh R., Olivenstein R., Katial R., Busse W.W., Wenzel S., Wu Y., Datta V., Kolbeck R., Molfino N.A. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(5): 1086–1096, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.020>.
79. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D., Brusselle G.G., FitzGerald J.M., Chetta A., Humbert M., Katz L.E., Keene O.N., Yancey S.W., Chaney P.; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13): 1198–1207, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1403290>.
80. Corren J., Lemanske R.F., Hanania N.A., Korenblat P.E., Parsey M.V., Arron J.R., Harris J.M., Scheerens H., Wu L.C., Su Z., Mosesova S., Eisner MD, Bohem S.P., Matthews J.G. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365(12): 1088–1098, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1106469>.
81. Antohe I., Croitoru R., Antoniu S. Tralokinumab for uncontrolled asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13(2): 323–326, <http://dx.doi.org/10.1517/14712598.2012.748740>.
82. Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F., Wang L., Kirkesseli S., Rocklin R., Bock B., Hamilton J., Ming J.E., Radin A., Stahl N., Yancopoulos G.D., Graham N., Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368(26): 2455–2466, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1304048>.
83. Barnes N., Pavord I., Chuchalin A., Bell J., Hunter M., Lewis T., Parker D., Payton M., Collins L.P., Pettipher R., Steiner J., Perkins C.M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the CRTH2 antagonist OC000459 in moderate persistent asthma. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(1): 38–48, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03813.x>.
84. Pettipher R., Hunter M.G., Perkins C.M., Collins L.P., Lewis T., Baillet M., Steiner J., Bell J., Payton M.A. Heightened response of eosinophilic asthmatic patients to the CRTH2 antagonist OC000459. *Allergy* 2014; 69(9): 1223–1232, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12451>.
85. Bateman E.D., Kornmann O., Schmidt P., Pivovarova A., Engel M., Fabbri L.M. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients

- with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(2): 315–322, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.06.004>.
- 86.** Kerstjens H.A.M., Disse B., Schröder-Babo W., Bantje T.A., Gahlemann M., Sigmund R., Engel M., van Noord J.A. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(2): 308–314, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.039>.
- 87.** Kerstjens H.A.M., Engel M., Dahl R., Paggiaro P., Beck E., Vandewalker M., Sigmund R., Seibold W., Moroni-Zentgraf P., Bateman E.D. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012 Sep 27; 367(13): 1198–1207, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1208606>.
- 88.** Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Ляпунов А.А., Лукина Ф., Горюнов А.В., Гончарова Н.В., Реутова В.С. Эффективность лечения монтелукастом детей с бронхиальной астмой. *Вопросы современной педиатрии* 2006; 5(5): 35–39.
- 89.** Ciótkowski J., Mazurek H., Stasiowska B. Evaluation of step-down therapy from an inhaled steroid to montelukast in childhood asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014; 42(4): 282–228, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2013.01.005>.
- 90.** Bush A. Montelukast in paediatric asthma: where we are now and what still needs to be done? *Paediatr Respir Rev* 2015; 16(2): 97–100, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2014.10.007>.
- 91.** Gauvreau G.M., Boulet L.-P., Schmid-Wirlitsch C., Côté J., Duong M., Killian K.J., Milot J., Deschesnes F., Strinich T., Watson R.M., Bredenbröker D., O'Byrne P.M. Roflumilast attenuates allergen-induced inflammation in mild asthmatic subjects. *Respir Res* 2011; 12(1): 140, <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-12-140>.
- 92.** Геппе Н.А., Озерская И.В. Роль кромонов в лечении бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология* 2009; 1: 11–14.
- 93.** Howrylak J.A., Fuhlbrigge A.L., Strunk R.C., Zeiger R.S., Weiss S.T., Raby B.A. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(5): 1286–1300, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.006>.
- 94.** Netzer N.C., Küpper T., Voss H.W., Eliasson A.H. The actual role of sodium cromoglycate in the treatment of asthma: a critical review. *Sleep Breath* 2012; 16(4): 1027–1032, <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-011-0639-1>.
- 95.** Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И., Томилова А.Ю., Селимзянова Л.П., Промышлова Е.А. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе. *Педиатрическая фармакология* 2013; 10(4): 60–72.
- 96.** Цыпленикова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В., Сорокина Е.В. Новые возможности контроля эффективности анти-IgE-терапии при тяжелой бронхиальной астме у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2012; 3: 47–52.
- 97.** Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L., Condemi J.J., Reyes-Rivera I., Zhu J., Rosen K.E., Eisner MD, Wong D.A., Busse W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 154(9): 573–582, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002>.
- 98.** Giovannini-Chami L., Albertini M., Scheinmann P., de Blic J. New insights into the treatment of severe asthma in children. *Paediatr Respir Rev* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2014.07.006>.
- 99.** Pajno G.B., Nadeau K.C., Passalacqua G., Caminiti L., Hobson B., Jay D.C., Arasi S., Chiera F., Salzano G. The evolution of allergen and non-specific immunotherapy: past achievements, current applications and future outlook. *Expert Review of Clinical Immunology* 2015; 11(1): 141–154, <http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2015.977260>.
- 100.** Pavord I.D., Korn S., Howarth P., Bleecker E.R., Buhl R., Keene O.N., Ortega H., Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9842): 651–659, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60988-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60988-x).
- 101.** Grunig G., Warnock M., Wakil A.E., Venkayya R., Brombacher F., Rennick D.M., Sheppard D., Mohrs M., Donaldson D.D., Locksley R.M., Corry D.B. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science* 1998; 282(5397): 2261–2263, <http://dx.doi.org/10.1126/science.282.5397.2261>.
- 102.** Sidhu S.S., Yuan S., Innes A.L., Kerr S., Woodruff P.G., Hou L., Muller S.J., Fahy J.V. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF-beta activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(32): 14170–14175, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1009426107>.
- 103.** Masuoka M., Shiraishi H., Ohta S., Suzuki S., Arima K., Aoki S., Toda S., Inagaki N., Kurihara Y., Hayashida S., Takeuchi S., Koike K., Ono J., Noshiro H., Furue M., Conway S.J., Narisawa Y., Izuhara K. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *J Clin Invest* 2012; 122(7): 2590–2600, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI58978>.
- 104.** Giovannini-Chami L., Marcet B., Moreillon C., Chevalier B., Illie M.I., Lebrigand K., Robbe-Sermesant K., Bourrier T., Michiels J.F., Mari B., Crénesse D., Hofman P., de Blic J., Castillo L., Albertini M., Barbry P. Distinct epithelial gene expression phenotypes in childhood respiratory allergy. *Eur Respir J* 2012; 39(5): 1197–1205, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00070511>.
- 105.** Castro M., Mathur S., Hargreave F., Boulet L.P., Xie F., Young J., Wilkins H.J., Henkel T., Nair P.; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(10): 1125–1132, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201103-0396oc>.
- 106.** Borish L.C., Nelson H.S., Lanz M.J., Claussen L., Whitmore J.B., Agosti J.M., Garrison L. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(6): 1816–1823, <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.160.6.9808146>.
- 107.** Getz E.B., Fisher D.M., Fuller R. Human pharmacokinetics/pharmacodynamics of an interleukin-4 and interleukin-13 dual antagonist in asthma. *J Clin Pharmacol* 2009; 49(9): 1025–1036, <http://dx.doi.org/10.1177/0091270009341183>.
- 108.** Wenzel S., Wilbraham D., Fuller R., Getz E.B., Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007; 370(9596): 1422–1431, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61600-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61600-6).
- 109.** Corren J., Busse W., Meltzer E.O., Mansfield L.,

Bensch G., Fahrenholz J., Wenzel S.E., Chon Y., Dunn M., Weng H.H., Lin S.L. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4/alpha antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(8): 788–796, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200909-1448oc>.

110. Parker J.M., Oh C.K., LaForce C., Miller S.D., Pearlman D.S., Le C., Robbie G.J., White W.I., White B., Molfino N.A.; MEDI-528 Clinical Trials Group. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 14, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-11-14>.

111. Gauvreau G.M., O'Byrne P.M., Boulet L.P., Wang Y., Cockcroft D., Bigler J., FitzGerald J.M., Boedigheimer M., Davis B.E., Dias C., Gorski K.S., Smith L., Bautista E., Comeau M.R., Leigh R., Parnes J.R. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014; 2102–2110, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1402895>.

112. Reichert J.M. Antibodies to watch in 2015. *MAbs* 2015; 7(1): 1–8, <http://dx.doi.org/10.4161/19420862.2015.988944>.

113. Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П. Клиническая эффективность специфической иммунотерапии при бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение* 2010; 62(2): 72–76.

114. Балаболкин И.И., Рылеева И.В., Юхтина Н.В., Ксензова Л.Д., Капустина Е.Ю. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей с аллергическими заболеваниями и возможности повышения ее эффективности. *Педиатрия* 2006; 2: 81–85.

115. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Седова М.С., Сенцова Т.Б. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей с бронхиальной астмой и частыми острыми респираторными инфекциями. *Аллергология и иммунология* 2007; 8: 116.

116. Елисеева Т.И., Князева Е.В., Бочкова Ю.С., Кононова С.В., Геппе Н.А., Балаболкин И.И. Спирографические параметры и их изменение в тестах на вариабельность бронхиальной проходимости при оценке уровня контроля бронхиальной астмы у детей. *Современные технологии в медицине* 2013; 5(4): 94–101.

References

1. Asher M.I. *The asthma epidemic — global and time trends of asthma in children*. In: Global atlas of asthma. Akdis C.A., Agache I. (editors). EAACI; 2013; p. 7–9.

2. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 2014; 16(1): 45–56, <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3049>.

3. Gushchin I.S. Allergic permeability of barrier tissues is strategic problem of allergology. *Pul'monologiya* 2006; 3: 5–13.

4. Holgate S.T. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med* 2012; 18(5): 673–683, <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2731>.

5. Esposito S., Tenconi R., Lelii M., Preti V., Nazzari E., Consolo S., Patria M.F. Possible molecular mechanisms linking air pollution and asthma in children. *BMC Pulm Med* 2014; 14(1): 31, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-14-31>.

6. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18(5): 716–725, <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2678>.

7. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into

key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008; 372(9643): 1107–1119, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61452-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61452-x).

8. Leung T.F., Ko F.W.S., Wong G.W.K. Recent advances in asthma biomarker research. *Ther Adv Respir Dis* 2013; 7(5): 297–308, <http://dx.doi.org/10.1177/1753465813496863>.

9. Li B.W.S., Hendriks R.W. Group 2 innate lymphoid cells in lung inflammation. *Immunology* 2013; 140(3): 281–287, <http://dx.doi.org/10.1111/imm.12153>.

10. Vroman H., van den Blink B., Kool M. Mode of dendritic cell activation: the decisive hand in Th2/Th17 cell differentiation. Implications in asthma severity? *Immunobiology* 2015; 220(2): 254–261, <http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2014.09.016>.

11. Essilfie A.-T., Simpson J.L., Horvat J.C., Preston J.A., Dunkley M.L., Foster P.S., Gibson P.G., Hansbro P.M. Haemophilus influenzae infection drives IL-17-mediated neutrophilic allergic airways disease. *PLoS Pathog* 2011; 7(10): e1002244, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1002244>.

12. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F., Jia G., Abbas A.R., Ellwanger A., Koth L.L., Arron J.R., Fahy J.V. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(5): 388–395, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200903-0392oc>.

13. Mantzouranis E., Papadopoulou E., Michailidi E. Childhood asthma: recent developments and update. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20(1): 8–16, <http://dx.doi.org/10.1097/mcp.000000000000014>.

14. Balabolkin I.I. *Bronkhial'naya astma u detey* [Asthma in children]. Moscow; 2003; 320 p.

15. Gushchin I.S., Kurbacheva O.M. *Allergiya i allergenspetsificheskaya immunoterapiya* [Allergy and allergen-specific immune therapy]. Moscow; 2010; 228 p.

16. Kuipers H., Lambrecht B.N. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol* 2004; 16(6): 702–708, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2004.09.010>.

17. Kudo M., Ishigatsubo Y., Aoki I. Pathology of asthma. *Front Microbiol* 2013; 4: 263, <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2013.00263>.

18. Rowe R.K., Gill M.A. Asthma: the interplay between viral infections and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35(1): 115–127, <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2014.09.012>.

19. Aydogan M., Ozen A., Akkoc T., Eifan A.O., Aktas E., Deniz G., Gocmen I., Bahceciler N.N., Barlan I. Risk factors for persistence of asthma in children: 10-year follow-up. *J Asthma* 2013; 50(9): 938–944, <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2013.831872>.

20. Eliseeva T.I., Balabolkin I.I., Prakhov A.V. Struktura sensibilizatsii k aeroallergenam u detey s bronkhial'noy astmoy. V kn.: *Aktual'nye voprosy pediatrii, perinatologii i reprodokologii: mezhvuzovskiy sbornik nauchnykh trudov* [Structure of sensitization to aeroallergens in children with bronchial asthma. In: Topical issues of pediatrics, perinatology and reproductology: interuniversity collection of scientific papers]. Nizhny Novgorod; 2013; p. 31–38.

21. Eliseeva T.I., Bol'shova E.V., Kul'gina Yu.S., Konyshkina T.M., Prakhov A.V., Novikova N.A. Antibodies to Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae in children with different control level of bronchial asthma. *Meditinskiiy al'manakh* 2011; 4(17): 235–238.

22. Bulgakova V.A. Clinical value of study of

- immunocompetent cell apoptosis activation markers in atopic bronchial asthma in children. *Pediatriya* 2009; 87(2): 12–18.
23. GINA. *Global strategy for asthma management and prevention* 2014 (Revision 2014), http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf.
24. Eliseeva T.I., Balabolkin I.I., Prakhov A.V. Variabel'nost' bronkhial'noy prokhozimosti pri otsenke urovnya kontrolya bronkhial'noy astmy u detey. V kn.: *Prakticheskie zadachi i aktual'nye voprosy detskoy allergologii i immunologii* [Bronchial patency variability in bronchial asthma control assessment in children. In: Practical problems and topical issues of pediatric allergology and immunology]. Moscow; 2013; p. 19.
25. Ritz T., Trueba A.F. Airway nitric oxide and psychological processes in asthma and health: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112(4): 302–308, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2013.11.022>.
26. Turner S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8(1): 70–76, <http://dx.doi.org/10.1097/aci.0b013e3282f3b4b0>.
27. Eliseeva T.I., Geppe N.A., Soodaeva S.K. Integrated assessment of control over bronchial asthma in children based on the determination of nitric oxide metabolite content in exhaled breath condensate and spirometric parameters. *Pul'monologiya* 2013; 6: 51–56.
28. Volkova L.I., Kapitanova D.V., Boyarko V.V., Saprykina E.V. Cellular composition of induced sputum and nitric oxide in exhaled breath condensate in bronchial asthma. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2007; 4: 17–21.
29. Rahman I., Kelly F. Review Biomarkers in breath condensate: a promising new non-invasive technique in free radical research. *Free Radic Res* 2003; 37(12): 1253–1266, <http://dx.doi.org/10.1080/10715760310001623331>.
30. Corradi M., Zinelli C., Caffarelli C. Exhaled breath biomarkers in asthmatic children. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2007; 6(3): 150–159, <http://dx.doi.org/10.2174/187152807781696437>.
31. Grob N.M., Aytakin M., Dweik R. Biomarkers in exhaled breath condensate: a review of collection, processing and analysis. *J Breath Res* 2008; 2(3): 1–18, <http://dx.doi.org/10.1088/1752-7155/2/3/037004>.
32. Anaev E.Kh. The study of exhaled breath condensate PH in pulmonary inflammatory diseases. *Pul'monologiya* 2005; 5: 75–79.
33. Eliseeva T.I. A new technique for determining H₂O₂ in exhaled breath condensate. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii* 2008; 14(3): 44.
34. Eliseeva T.I. Diagnostic objectivization of bronchial asthma control level in children using pH-metry of exhaled breath condensate. *Sovremennye meditsinskie tekhnologii* 2010; 3: 44–47.
35. Murugan A., Prys-Picard C., Calhoun W.J. Biomarkers in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15(1): 12–18, <http://dx.doi.org/10.1097/mcp.0b013e32831de235>.
36. Luxon B.A. Metabolomics in asthma. *Adv Exp Med Biol* 2014; 795: 207–220, http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-8603-9_13.
37. Kim M.A., Shin Y.S., Pham le D., Park H.S. Adult asthma biomarkers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14(1): 49–54, <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.000000000000028>.
38. Lang J.E., Blake K.V. Role of biomarkers in understanding and treating children with asthma: towards personalized care. *Pharmgenomics Pers Med* 2013; 6: 73–84, <http://dx.doi.org/10.2147/pgpm.s30626>.
39. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Tyumentseva E.S. Bronchial asthma therapy in children: modern approaches to treatment. *Meditsinskiy sovet* 2010; 1–2: 34–39.
40. Crompton G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. *Prim Care Respir J* 2006; 15(6): 326–331, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcrj.2006.09.002>.
41. Kupczyk M., Dahlén B., Dahlén S.E. Which anti-inflammatory drug should we use in asthma? *Pol Arch Med Wewn* 2011; 121(12): 455–459.
42. Olin J.T., Wechsler M.E. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. *BMJ* 2014; 349: g5517, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g5517>.
43. Wechsler M.E. Getting control of uncontrolled asthma. *Am J Med* 2014; 127(11): 1049–1059, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.05.006>.
44. Shahid S.K. Newer glucocorticosteroids and corticosteroid resistance reversal in asthma. *Pharm Pat Anal* 2013; 2(3): 373–385, <http://dx.doi.org/10.4155/ppa.13.14>.
45. Barnes P.J. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br J Pharmacol* 2011; 163(1): 29–43, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01199.x>.
46. Emel'yanov A.V. Efficacy and safety of inhaled glucocorticosteroids. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal* 2005; 2: 3–21.
47. Brown H.M., Storey G., George W.H.S. Beclomethasone dipropionate: a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Br Med J* 1972; 1: 585–590, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.5800.585>.
48. Nicolini G., Cremonesi G., Melani A.S. Inhaled corticosteroid therapy with nebulized beclomethasone dipropionate. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23(3): 145–155, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2009.11.003>.
49. Vaghi A., Berg E., Liljedahl S., Svensson J.O. In vitro comparison of nebulised budesonide (Pulmicort Respules) and beclomethasone dipropionate (Clenil per Aerosol). *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18(2): 151–153, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2004.10.004>.
50. Ellul-Micallef R., Hansson E., Johansson S.A. Budesonide: a new corticosteroid in bronchial asthma. *Eur J Respir Dis* 1980; 61(3): 167–173.
51. Kislyak L.V., Sokolov A.S., Chuchalin A.G. Benacort in out-patient treatment of patients with bronchial asthma. *Pul'monologiya* 2002; 1: 90–94.
52. Svetlakov V.I. Benacort™ is the first Russian inhaled nebulized glucocorticosteroid. *Pul'monologiya* 2005; 2: 113–116.
53. Fabbri L.M., Burge P.S., Croonenborgh L., Warlies F., Weeke B., Ciaccia A., Parker C. Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. International Study Group. *Thorax* 1993; 48(8): 817–823, <http://dx.doi.org/10.1136/thx.48.8.817>.
54. Buczylo K. Safety and efficacy of inhaled ciclesonide in asthma. *Pol Merkur Lekarski* 2003; 14(84): 623–626.
55. Gelfand E.W., Georgitis J.W., Noonan M., Ruff M.E. Once-daily ciclesonide in children: efficacy and safety in asthma. *J Pediatr* 2006; 148(3): 377–383, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.10.028>.
56. Milgrom H. Mometasone furoate in children with mild to moderate persistent asthma: a review of the evidence. *Paediatr Drugs* 2010; 12(4): 213–221, <http://dx.doi.org/10.2165/11316220-000000000-00000>.
57. Pruteanu A.I., Chauhan B.F., Zhang L., Prietsch S.O.,

- Ducharme F.M. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. *Evid-Based Child Health* 2014; 9(4): 931–1046, <http://dx.doi.org/10.1002/ebch.1989>.
58. Barnes P.J., Adcock I.M. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* 2009; 373(9678): 1905–1917, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60326-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60326-3).
59. Lamberts S.W. Hereditary glucocorticoid resistance. *Ann Endocrinol (Paris)* 2001; 62(2): 164–167.
60. Quax R.A., Manenshijn L., Koper J.W., Hazes J.M., Lamberts S.W.J., van Rossum E.F.C., Feelders R.A. Glucocorticoid sensitivity in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9(11): 670–686, <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2013.183>.
61. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(3): 636–645, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1564>.
62. Al-Ramli W., Hamid Q. Th-17 cell-related cytokines' potential role in the pathogenesis of severe asthma. *J Asthma* 2008; 45(s1): 41–44, <http://dx.doi.org/10.1080/02770900802594759>.
63. Duan W., Wong W.S. Targeting mitogen-activated protein kinases for asthma. *Curr Drug Targets* 2006; 7(6): 691–698, <http://dx.doi.org/10.2174/138945006777435353>.
64. Barnes P.J. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8): 901–906, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201302-0388pp>.
65. Allen A., Bareille P.J., Rousell V.M. Fluticasone furoate, a novel inhaled corticosteroid, demonstrates prolonged lung absorption kinetics in man compared with inhaled fluticasone propionate. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52(1): 37–42, <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-012-0021-x>.
66. Il'ina N.I., Pavlova K.S. Efficacy and safety of Foster in patients with bronchial asthma in real clinical practice. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal* 2010; 5: 82–90.
67. Papi A. Inhaled BDP/formoterol extra-fine combination. Evidence and future perspectives. *Pneumologie* 2009; 63(S 02): S102–S106, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1214716>.
68. Papi A., Paggiaro P., Nicolini G., Vignola A.M., Fabbri L.M. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy* 2007; 62(10): 1182–1188, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01493.x>.
69. Pertseva T., Dissanayake S., Kaiser K. Superiority of fluticasone propionate/formoterol fumarate versus fluticasone propionate alone in patients with moderate-to-severe asthma: a randomised controlled trial. *Current Curr Med Res Opin* 2013; 29(10): 1357–1369, <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.825592>.
70. Tan R.A., Corren J. Clinical utility and development of the fluticasone/formoterol combination formulation (Flutiform®) for the treatment of asthma. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 1555–1561, <http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s36556>.
71. Woodcock A., Bleecker E.R., Lötvall J., O'Byrne P.M., Bateman E.D., Medley H., Ellsworth A., Jacques L., Busse W.W. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. *Chest* 2013; 144(4): 1222–1229, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-0178>.
72. Berger W.E., Bensch G.W., Weinstein S.F., Skoner D.P., Prenner B.M., Shekar T., Nolte H., Teper A.A. Bronchodilation with mometasone furoate/formoterol fumarate administered by metered-dose inhaler with and without a spacer in children with persistent asthma. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49(5): 441–450, <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.22850>.
73. Price D., Kaplan A., Jones R., Freeman D., Burden A., Gould S., von Ziegenweidt J., Ali M., King C., Thomas M. Long-acting muscarinic antagonist use in adults with asthma: real-life prescribing and outcomes of add-on therapy with tiotropium bromide. *J Asthma Allergy* 2015; 8: 1–13, <http://dx.doi.org/10.2147/JAA.S76639>.
74. Price D., Fromer L., Kaplan A., van der Molen T., Román-Rodríguez M. Is there a rationale and role for long-acting anticholinergic bronchodilators in asthma? *NPJ Prim Care Respir Med* 2014; 24: 14023, <http://dx.doi.org/10.1038/npjpcrm.2014.23>.
75. Spina D. Current and novel bronchodilators in respiratory disease. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20(1): 73–86, <http://dx.doi.org/10.1097/mcp.000000000000012>.
76. Prakash A., Babu K.S., Morjaria J.B. Profile of inhaled glycopyrronium bromide as monotherapy and in fixed-dose combination with indacaterol maleate for the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10(1): 111–123, <http://dx.doi.org/10.2147/copd.s67758>.
77. Lim H., Nair P. Efficacy and safety of reslizumab in patients with moderate to severe eosinophilic asthma. *Expert Rev Respir Med* 2015; 9(2): 135–142, <http://dx.doi.org/10.1586/17476348.2015.1000867>.
78. Laviolette M., Gossage D.L., Gauvreau G., Leigh R., Olivenstein R., Katial R., Busse W.W., Wenzel S., Wu Y., Datta V., Kolbeck R., Molfino N.A. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(5): 1086–1096, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.020>.
79. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D., Brusselle G.G., FitzGerald J.M., Chetta A., Humbert M., Katz L.E., Keene O.N., Yancey S.W., Chanez P.; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13): 1198–1207, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1403290>.
80. Corren J., Lemanske R.F., Hanania N.A., Korenblat P.E., Parsey M.V., Arron J.R., Harris J.M., Scheerens H., Wu L.C., Su Z., Mosesova S., Eisner MD, Bohen S.P., Matthews J.G. Lebrizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365(12): 1088–1098, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1106469>.
81. Antohe I., Croitoru R., Antoniu S. Tralokinumab for uncontrolled asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13(2): 323–326, <http://dx.doi.org/10.1517/14712598.2012.748740>.
82. Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F., Wang L., Kirkesseli S., Rocklin R., Bock B., Hamilton J., Ming J.E., Radin A., Stahl N., Yancopoulos G.D., Graham N., Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368(26): 2455–2466, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1304048>.
83. Barnes N., Pavord I., Chuchalin A., Bell J., Hunter M., Lewis T., Parker D., Payton M., Collins L.P., Pettipher R., Steiner J., Perkins C.M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the CRTH2 antagonist OC000459 in moderate persistent asthma. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(1): 38–48, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03813.x>.
84. Pettipher R., Hunter M.G., Perkins C.M., Collins L.P., Lewis T., Baillet M., Steiner J., Bell J., Payton M.A. Heightened response of eosinophilic asthmatic patients to the CRTH2

- antagonist OC000459. *Allergy* 2014; 69(9): 1223–1232, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12451>.
- 85.** Bateman E.D., Kornmann O., Schmidt P., Pivovarova A., Engel M., Fabbri L.M. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(2): 315–322, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.06.004>.
- 86.** Kerstjens H.A.M., Disse B., Schröder-Babo W., Bantje T.A., Gahlemann M., Sigmund R., Engel M., van Noord J.A. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(2): 308–314, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.039>.
- 87.** Kerstjens H.A.M., Engel M., Dahl R., Paggiaro P., Beck E., Vandewalker M., Sigmund R., Seibold W., Moroni-Zentgraf P., Bateman E.D. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012 Sep 27; 367(13): 1198–1207, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1208606>.
- 88.** Balabolkin I.I., Smirnov I.E., Lyapunov A.A., Lukina F., Goryunov A.V., Goncharova N.V., Reutova V.S. Montelukast therapy efficacy in children with bronchial asthma. *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2006; 5(5): 35–39.
- 89.** Ciólkowski J., Mazurek H., Stasiowska B. Evaluation of step-down therapy from an inhaled steroid to montelukast in childhood asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014; 42(4): 282–228, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2013.01.005>.
- 90.** Bush A. Montelukast in paediatric asthma: where we are now and what still needs to be done? *Paediatr Respir Rev* 2015; 16(2): 97–100, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2014.10.007>.
- 91.** Gauvreau G.M., Boulet L.-P., Schmid-Wirlitsch C., Côté J., Duong M., Killian K.J., Milot J., Deschesnes F., Strinich T., Watson R.M., Bredenbröker D., O'Byrne P.M. Roflumilast attenuates allergen-induced inflammation in mild asthmatic subjects. *Respir Res* 2011; 12(1): 140, <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-12-140>.
- 92.** Geppe N.A., Ozerskaya I.V. Role of cromones in bronchial asthma and allergic rhinitis therapy in children. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2009; 1: 11–14.
- 93.** Howrylak J.A., Fuhlbrigge A.L., Strunk R.C., Zeiger R.S., Weiss S.T., Raby B.A. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(5): 1286–1300, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.006>.
- 94.** Netzer N.C., Küpper T., Voss H.W., Eliasson A.H. The actual role of sodium cromoglycate in the treatment of asthma: a critical review. *Sleep Breath* 2012; 16(4): 1027–1032, <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-011-0639-1>.
- 95.** Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Alekseeva A.A., Efendieva K.E., Levina Yu.G., Voznesenskaya N.I., Tomilova A.Yu., Selimzyanova L.R., Promyslova E.A. Children asthma: key principles of obtaining control in recent times. *Pediatricskaya farmakologiya* 2013; 10(4): 60–72.
- 96.** Tsyplenkova S.E., Mizernitsky Yu.L., Sokolova L.V., Sorokina E.V. New opportunities of monitoring the efficiency of anti-IgE therapy for severe asthma in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2012; 3: 47–52.
- 97.** Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L., Condemi J.J., Reyes-Rivera I., Zhu J., Rosen K.E., Eisner MD, Wong D.A., Busse W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 154(9): 573–582, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002>.
- 98.** Giovannini-Chami L., Albertini M., Scheinmann P., de Blic J. New insights into the treatment of severe asthma in children. *Paediatr Respir Rev* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2014.07.006>.
- 99.** Pajno G.B., Nadeau K.C., Passalacqua G., Caminiti L., Hobson B., Jay D.C., Arasi S., Chiera F., Salzano G. The evolution of allergen and non-specific immunotherapy: past achievements, current applications and future outlook. *Expert Review of Clinical Immunology* 2015; 11(1): 141–154, <http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2015.977260>.
- 100.** Pavord I.D., Korn S., Howarth P., Bleeker E.R., Buhl R., Keene O.N., Ortega H., Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9842): 651–659, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60988-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60988-x).
- 101.** Grunig G., Warnock M., Wakil A.E., Venkayya R., Brombacher F., Rennick D.M., Sheppard D., Mohrs M., Donaldson D.D., Locksley R.M., Corry D.B. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science* 1998; 282(5397): 2261–2263, <http://dx.doi.org/10.1126/science.282.5397.2261>.
- 102.** Sidhu S.S., Yuan S., Innes A.L., Kerr S., Woodruff P.G., Hou L., Muller S.J., Fahy J.V. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF-beta activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(32): 14170–1475, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1009426107>.
- 103.** Masuoka M., Shiraishi H., Ohta S., Suzuki S., Arima K., Aoki S., Toda S., Inagaki N., Kurihara Y., Hayashida S., Takeuchi S., Koike K., Ono J., Noshiro H., Furue M., Conway S.J., Narisawa Y., Izuohara K. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *J Clin Invest* 2012; 122(7): 2590–2600, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI58978>.
- 104.** Giovannini-Chami L., Marcet B., Moreilhon C., Chevalier B., Illie M.I., Lebrigand K., Robbe-Sermesant K., Bourrier T., Michiels J.F., Mari B., Crénesse D., Hofman P., de Blic J., Castillo L., Albertini M., Barbry P. Distinct epithelial gene expression phenotypes in childhood respiratory allergy. *Eur Respir J* 2012; 39(5): 1197–1205, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00070511>.
- 105.** Castro M., Mathur S., Hargreave F., Boulet L.P., Xie F., Young J., Wilkins H.J., Henkel T., Nair P.; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(10): 1125–1132, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201103-0396oc>.
- 106.** Borish L.C., Nelson H.S., Lanz M.J., Claussen L., Whitmore J.B., Agosti J.M., Garrison L. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(6): 1816–1823, <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.160.6.9808146>.
- 107.** Getz E.B., Fisher D.M., Fuller R. Human pharmacokinetics/pharmacodynamics of an interleukin-4 and interleukin-13 dual antagonist in asthma. *J Clin Pharmacol* 2009; 49(9): 1025–1036, <http://dx.doi.org/10.1177/0091270009341183>.
- 108.** Wenzel S., Wilbraham D., Fuller R., Getz E.B., Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007; 370(9596):

1422–1431, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61600-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61600-6).

109. Corren J., Busse W., Meltzer E.O., Mansfield L., Bensch G., Fahrenholz J., Wenzel S.E., Chon Y., Dunn M., Weng H.H., Lin S.L. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4R α antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(8): 788–796, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200909-1448oc>.

110. Parker J.M., Oh C.K., LaForce C., Miller S.D., Pearlman D.S., Le C., Robbie G.J., White W.I., White B., Molfino N.A.; MEDI-528 Clinical Trials Group. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 14, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-11-14>.

111. Gauvreau G.M., O'Byrne P.M., Boulet L.P., Wang Y., Cockcroft D., Bigler J., FitzGerald J.M., Boedigheimer M., Davis B.E., Dias C., Gorski K.S., Smith L., Bautista E., Comeau M.R., Leigh R., Parnes J.R. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses.

N Engl J Med 2014; 2102–2110, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1402895>.

112. Reichert J.M. Antibodies to watch in 2015. *MAbs* 2015; 7(1): 1–8, <http://dx.doi.org/10.4161/19420862.2015.988944>.

113. Demko I.V., Sobko E.A., Ishenko O.P., Solov'eva V.A. Clinical efficiency of specific immunotherapy in bronchial asthma. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2010; 62(2): 72–76.

114. Balabolkin I.I., Ryleeva I.V., Yukhtina N.V., Ksenzova L.D., Kapustina E.Yu. Allergen-specific immune therapy in children with allergic diseases and possibilities of efficiency improvement. *Pediatriya* 2006; 2: 81–85.

115. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Sedova M.S., Sentsova T.B. Allergen-specific immune therapy in children with bronchial asthma and frequent acute respiratory infections. *Allergologiya i immunologiya* 2007; 8: 116.

116. Eliseeva T.I., Knyazeva E.V., Bochkova Y.S., Kononova S.V., Geppe N.A., Balabolkin I.I. Spirographic parameters and their change in bronchial patency variability tests in control level assessment of bronchial asthma in children. *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2013; 5(4): 94–101.