

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

## REVIEWS OF LITERATURE

УДК 616.248-053.2

## БРОНХІАЛЬНА АСТМА У ДІТЕЙ: НОВІ КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

<sup>1</sup>В.Г. Майданник, <sup>2</sup>Л.В. Беш, <sup>3</sup>О.К. Колоскова, <sup>4</sup>О.І. Сміян  
<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,  
<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького,  
<sup>3</sup>Буковинський національний медичний університет,  
<sup>4</sup>Сумський державний університет

**Bronchial asthma in children: new clinical guidelines****<sup>1</sup>Maidannyk V.G., <sup>2</sup>Besh L.V., <sup>3</sup>Koloskova O.K., <sup>4</sup>Smiyan O.I.****<sup>1</sup>O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine****<sup>2</sup>Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine****<sup>3</sup>Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine****<sup>4</sup>Sumy State University, Sumy, Ukraine**

The article discusses in detail the current clinical guidelines for children with asthma proposed during 2017 by the Global Initiative for Asthma, experts from the Japanese Society for Pediatric Allergy and Clinical Immunology, as well as the Union of Pediatricians of Russia and the Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists.

**Бронхіальна астма у дітей: нові клінічні рекомендації****<sup>1</sup>Майданник В.Г., <sup>2</sup>Беш Л.В., <sup>3</sup>Колоскова О.К., <sup>4</sup>Сміян О.І.****<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,****<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Д.Галицького,****<sup>3</sup>Буковинський національний медичний університет,****<sup>4</sup>Сумський державний університет**

В статті детально розглянуті сучасні клінічні рекомендації з бронхіальної астми у дітей, які були запропоновані протягом 2017 року Глобальною ініціативою з астми (Global Initiative for Asthma), експертами Японського товариства з педіатричної алергії і клінічної імунології (Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology), а також Союзу педіатрів Росії та Російської асоціації алергологів і клінічних імунологів

**Адреса для кореспонденції:**

**Майданник Віталій Григорович** – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; 01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

Проблема бронхіальної астми у дітей є надзвичайно актуальною. Причому захворювання, розпочавшись у дітей, часто продовжує тривати і в зрілому віці. Лікування бронхіальної астми потребує тільки оптимального дотримання всіх компонентів терапії, що дозволяє досягти ремісії, попередити прогресування захворювання та поліпшити якість життя.

**Мета даної роботи** – ознайомити лікарів-педіатрів із сучасними клінічними рекомендаціями щодо діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей, котрі були опубліковані протягом 2017 року.

**Визначення.** Останнім часом експерти мають практично однозначний підхід до визначення бронхіальної астми як нозології. Так, експерти Global Initiative for Asthma (GINA) вважають, що бронхіальна астма є неоднорідним захворюванням, яке зазвичай характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. Воно визначається наявністю таких симптомів як хрипи, задишка, сухість і кашель, що змінюються з плином часу та за інтенсивністю разом із обмеженням потоку повітря [1].

За визначенням експертів Союзу педіатрів Росії та Російської асоціації алергологів і клінічних імунологів, бронхіальна астма – це гетерогенне захворювання, яке характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів і діагностується за наявністю респіраторних симптомів свистячого дихання, задишки, утруднення в грудях або кашлю, варіабельних за тривалістю і інтенсивністю, в поєднанні з оборотною обструкцією дихальних шляхів [2].

На наш погляд, бронхіальну астму у дітей необхідно розглядати як захворювання, в основі якого лежить хронічне алергічне запалення бронхів за участі цілого ряду клітин, зокрема еозинофілів, нейтрофілів, мастоцитів, лімфоцитів та різних медіаторів. Це супроводжується гіперреактивністю дихальних шляхів, рецидивними нападами утрудненого дихання або задухи, скованості у грудній клітці, кашлю, особливо вночі та вранці у результаті поширеної бронхіальної обструкції, зумовленої бронхоспазмом, гіперсекрецією слизу, набряком стінки бронхів. При цьому бронхіальна обструкція (під впливом лікування або спонтанно) зворотна [3].

**Епідеміологія бронхіальної астми у дітей.** Бронхіальна астма – одне з найпоширеніших хронічних захворювань і у всьому світі налічується близько 334 мільйонів хворих [4], причому 14% з них є діти [5]. Показники захворюваності на бронхіальну астму варіюють у різних країнах та популяціях і становлять від 1 до 18% (рис. 1). У дітей цей показник коливається в межах 5-10% у популяції і залежить від статево-вікових характеристик. Глобальна поширеність бронхіальної астми у дорослих становить в середньому 4,3% (95%ДІ 4,2-4,4), з великою різницею між країнами. Так, найвища поширеність в розвинених країнах, наприклад, в Австралії (21,0%) і найнижча в країнах, що розвиваються, наприклад, Китай (0,2%) [6]. Більша від-

мінність спостерігається при бронхіальній астмі у дітей. Зокрема, симптоми бронхіальної астми спостерігалися починаючи від 2,8% (Індонезія) до 37,6% (Коста-Ріка) у дітей віком 6-7 років, а також з 3,4% (Албанія) до 31,2% (острів Мен) у дітей у віці 13-14 років [7].

Звертає увагу, що поширеність бронхіальної астми у дітей суттєво залежить від віку. Так, у віці 4 років поширеність бронхіальної астми коливається від 1,72% у Німеччині до 13,48% в Англії [8]. За результатами дослідження ISAAC оцінка глобальної поширеності бронхіальної астми у дітей, що серед вікової групи 6-7 років становить 10,8%, при низьких показниках у Північній та Східній Європі (4,5%) та найвищих показників у Північній Америці (20,0%) та Океанії (29,2%). Аналогічні дані спостерігаються у 13-14-річних дітей, цифри яких свідчать про невелике збільшення з віком ~2% у більшості країн, крім Західної Європи (9,1% серед 6-7-річних до 16,3% серед 13-14-річні) [9, 10].



**Рис. 1. Поширеність бронхіальної астми у дітей віком 13-14 років (GINA, 2017) [1]**

В США за даними Центра з контролю і профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) в 2015 році 24,6 млн. (7,8%) осіб страждали на бронхіальну астму, з них 6,2 млн. (8,4%) – діти, при цьому 4,7% – пацієнти віком від 0 до 4 років; 9,8% – діти від 5 до 14 років; 9,8% – від 15 до 17 років [11].

В Японії для оцінки поширеності бронхіальної астми користуються міжнародним дослідженням астми і алергії у дітей і модифікованим виданням Американського торакального товариства - Відділ захворювань легень (ATS-DLD) [12, 13]. Поширеність бронхіальної астми, яка визначалася ATS-DLD, становить в Японії 3,2-6,5% [14]. За останні два десятиліття поширеність бронхіальної астми у школярів збільшувалася відповідно до опитування, орієнтованого на дітей в тих же початкових школах і на тій же території. Проте, недавнє дослідження показує, що поширеність астми має тенденцію до зниження (табл.1).

Рівень поширеності (в %) бронхіальної астми в Японії [14]

Територія спостереження	Вік (роки)	Метод спостереження	Рік спостереження							
			1982	1992	1994	2002	2003	2005	2008	2012
Західна територія Японії	6 - 12	ATS-DLD	3,20	4,60		6,50				4,70
Префектура Фукуока, Японія	6 - 7 13 - 14	ISAAC			17,3 13,4		18,2 13,0			
Японія	0 - 4 5 - 9 10 - 14 15 - 19	Моніторинг тенденцій поширеності					13,6 12,7 9,0 5,4			
Японія	3 - 5 6 - 7 13 - 14 16 - 17	ISAAC						13,9 8,8	19,9 13,5 9,6 8,3	
Японія	Початкова школа Молодша середня школа Старша школа	Шкільне медичне спостереження						6,8 5,1		
								3,6		

**Примітка:** ATS-DLD – Американське торакальне товариство – Відділ захворювань легень (American Thoracic Society – Division of Lung Diseases); ISAAC – Міжнародне дослідження астми і алергії у дітей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)

Одним з найважливіших висновків епідеміологічних досліджень є те, що протягом останніх десятиріч кількість смертей від бронхіальної астми в дитячому віці помітно зменшилася (рис. 2). Так, смертність від бронхіальної астми у дітей у всьому світі протягом 1990-2010 рр. коливалася від 0,0 до 0,7 на 100 000 дитячого населення [4]. Згідно зі звітом в США показник смертності від астми у дітей нещодавно склав 3,0 на 1 млн (219 пацієнтів) [11].

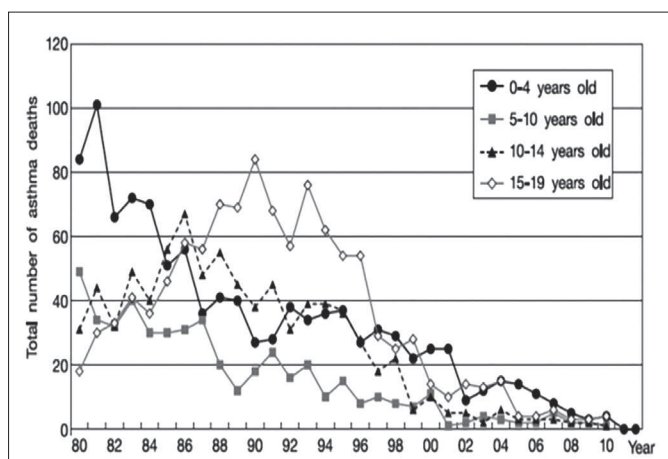


Рис. 2. Смертність від бронхіальної астми у дітей протягом 1980-2009 років [14]

Таким чином, на наш погляд, зменшення смертності від бронхіальної астми можливе при ранній і точній діагностиці, а також своєчасному та оптимальному лікуванні за умови освіченості батьків та дітей щодо профілактики загострень захворювання.

**Патофізіологія бронхіальної астми у дітей.** Патогенез бронхіальної астми складний і багатогранний. Бронхіальна астма є гетерогенним станом як у дітей, так і у дорослих. Аналіз цієї гетерогенності сприяє нашому розумінню патогенезу хвороби і розробці нових терапевтичних стратегій, особливо при важкому перебігу. Спостережувані характеристики (фенотип) астми, включаючи клінічні ознаки захворювання і їх основні механізми (ендотип), є складними і являють собою безліч взаємодій між організмом і навколишнім середовищем, які відбуваються в різних просторових і часових масштабах (тобто від

генів до клітин, від клітин до тканин, від тканин до органів). Як і астма у дорослих, бронхіальна астма у дітей патологічно характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів і ремоделюванням стінок дихальних шляхів [15].

Повногеномні дослідження асоціацій бронхіальної астми у дітей і дорослих виявили зв'язок між поліморфізмами для IL33, IL1RL1/IL18R1, HLA-DQ, SMAD3 і IL2RB [16] і локусом на хромосомі 17q21, включаючи гени ZPBP2, GSDMB і ORMDL3 [17,18]. Ці гени присутні при порушенні функції епітеліального бар'єру, а також вроджених і адаптивних імунних відповідях, що сприяють бронхіальній астмі.

Був досягнутий прогрес в розумінні гетерогенності імунології при бронхіальній астмі (рис. 3). Цитологія мокроти надає докази еозинофільного, нейтрофільного і змішаного комплексного запалення, а також деяких запальних клітин у кількох пацієнтів (пауцигранулоцити) [19]. Транскриптомні профілі бронхоскопічних зразків привели до ідентифікації молекулярних фенотипів, які відповідають імунітету високого типу 2 і астмі імунітету низького типу 2, а також іншим [20, 21]. Через обмеження вибірки проб дихальних шляхів у дітей, особливо з інвазивними процедурами, в цій віковій групі не вистачає даних [22]. Еозинофільні запалення дихальних шляхів високого типу 2 присутні приблизно у 50% дорослих пацієнтів з бронхіальною астмою, але часто дослідження з відмовою від кортикостероїдів виявляють запалення еозинофільних дихальних шляхів, припускаючи, що їх поширеність може бути недооцінена [23].

Атопія присутня у 50-60% дорослих і дітей з бронхіальною астмою [24], але частіше зустрічається при важкій астмі серед дітей [25] і серед дорослих з появою хвороби у дитинстві у порівнянні з пізнім початком хвороби. Після алергічної сенсibiлізації і подальшої стимуляції дендритними клітинами в присутності коактиваторів, таких як тимічний стромальний лімфопоетин, який синтезується в епітелії, адаптивні клітини Т-хелпери 2 продукують інтерлейкін-5, інтерлейкін-4 та інтерлейкін-13. Інтерлейкін-5 є облігатним цитокином для виживання і дозрівання еозинофілів. Накопичення еозинофілів в слизовій оболонці легень опосередковується за допомогою С-С хемокі-

нового рецептора 3 хемокінів і інших еозинофільних хемоатрактантів, таких як простагландин D2, отриманий із мастоцитів. Інтерлейкін-4 призводить до переключення ізо типу В-клітин і синтезу IgE, який зв'язується з високоафінними IgE-рецепторами мастоцитів, що призводить до активації мастоцитів після алерген-опосередкованого IgE перехресного зв'язування.

При неалергічній еозинофільній астмі вроджені лімфоїдні клітини продукують інтерлейкін-5 і інтерлейкін-13 у відповідь на простагландин D2 і аларміни інтерлейкін-33, які синтезуються в епітелії, інтерлейкін-25 і тимічний стромальний лімфопетин, що вивільняється після епітеліального пошкодження забруднюючими речовинами і мікробами.

Нееозинофільна астма була описана у дорослих і дітей [26, 27], але погано вивчена. Деякі пацієнти мають переважно нейтрофільні захворювання з вивільненням цитокінів в клітинах Т-хелперів 1, Т-хелперів 17 [28], або вроджених лімфоїдних клітинах 3-го типу, з активацією макрофагів і вивільненням нейтрофільних хемокінів, таких як хемокінові ліганди 8 з мотивом С-Х-С [29]. Проте, при бронхоектатичній хворобі, як загальній супутній патології тяжкої бронхіальної астми у дорослих, нейтрофільна відповідь може відображати бактеріальну колонізацію [30] або вплив кортикостероїдів на просування виживання нейтрофілів і пригнічення імунітету 2-го типу, що призводить до посилення імунітету 1-го або 17-го типу [31].

Механізми, залежні і незалежні від алергії, які призводять до еозинофільного запалення і неоеозинофільної астми, можуть зустрічатися у взаємодії, що призводить до змішаного гранулоцитарного запалення або змін запального профілю з плином часу. Гіперчутливість організму – це ознака, присутня в фенотипах астми з гранулоцитарним запаленням або без нього у дітей і дорослих. При астмі гладка мускулатура дихальних шляхів є гіперконтракильною, яка посилюється спільно розташованими активованими мастоцитами [32] і, можливо, механікотрансдукцією [33] незалежно від запалення дихальних шляхів.

Ремоделювання дихальних шляхів може проявлятися у ранньому дитинстві, припускаючи, що це не просто наслідок запалення [34]. Ремоделювання характеризується епітеліальним пошкодженням і ціліальною дисфункцією, гіперплазією келихоподібних клітин, підвищеною товщиною ретикулярної мембрани і ретикулярної базальної мембрани [35], збільшенням васкуляризації і субепітеліальних міофібробластів, фіброцитів, і скоротністю гладкої м'язової маси дихальних шляхів. Гладка м'язова маса дихальних шляхів є найсильнішим предиктором обмеження повітряного потоку [36].

Ці характеристики ремоделювання призводять до потовщення стінки дихальних шляхів, звуження просвіту на комп'ютерній томографії [37], і закупорювання слизу з малою облітерацією дихальних шляхів.

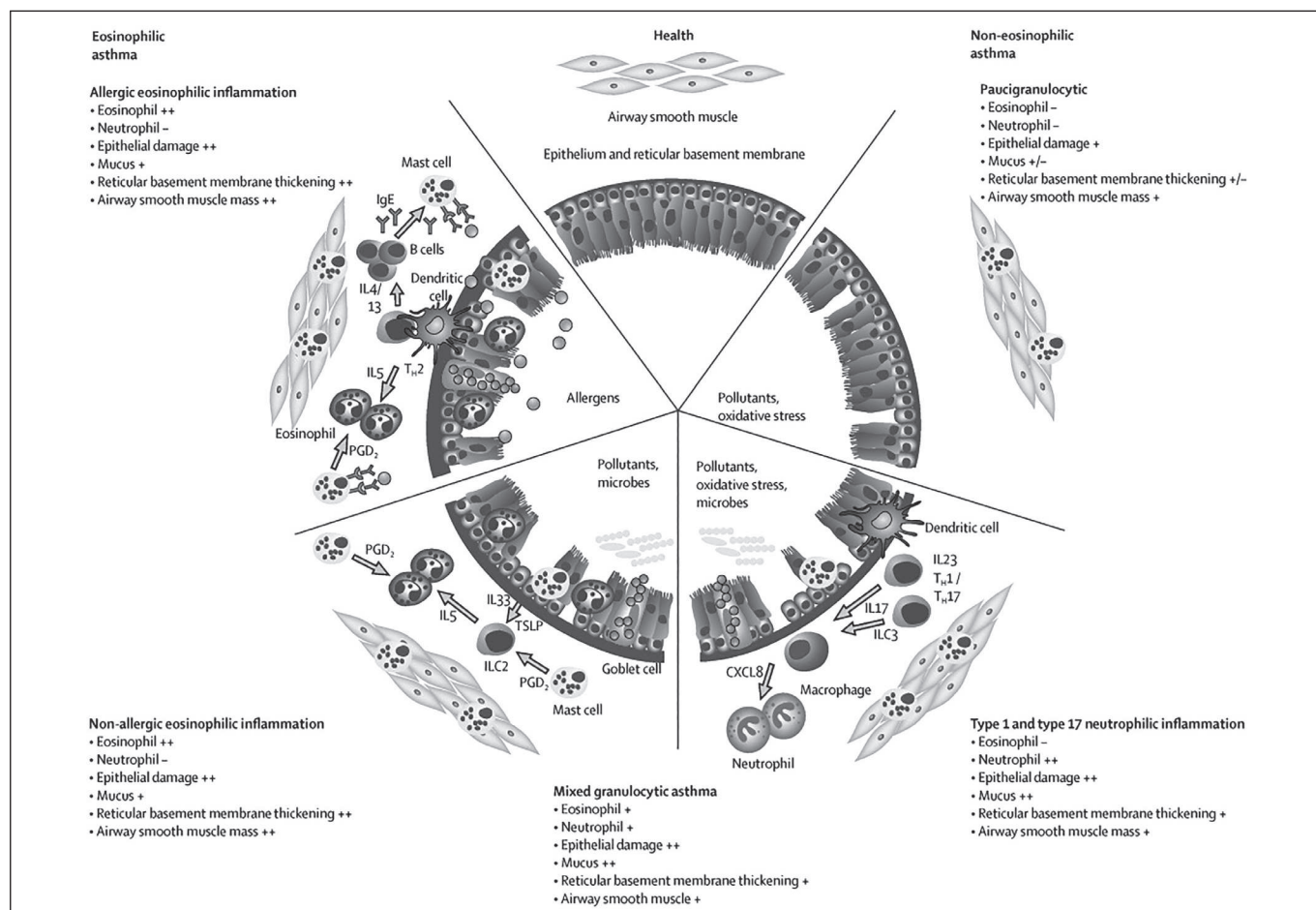


Рис. 3. Механізми і характерні патологічні особливості імунопатології астми [19]

**Примітки:** IL - інтерлейкін; TH - Т-хелпери; PDG2 - простагландин D2; TSLP - тимічний стромальний лімфопетин; ILC2 - вроджені лімфоїдні клітини типу 2; CXCL8 - хемокіновий ліганд з мотивом С-Х-С8; ILC3 - вроджені лімфоїдні клітини типу 3.



Таким чином, хронічне запалення дихальних шляхів викликано активацією еозинофілів, мастоцитів і лімфоцитів, і пошкодженням слизової оболонки дихальних шляхів. Точка зору, що бронхіальна астма є умовою хронічного запалення, має важливе значення для лікування астми і контролю над її перебігом. Слід принципово розуміти необхідність протизапальних препаратів для основної терапії стійкої астми. Багато аспектів ремоделювання стінок дихальних шляхів, які можуть впливати на прогнозування подальшого перебігу астми, досі невідомі, включаючи причини, час настання хвороби і наслідки протизапального лікування. Гіперчутливість дихальних шляхів, яка є клінічною характеристикою бронхіальної астми, посилюється пошкодженням епітелію дихальних шляхів через їх запалення. Гіперчутливість дихальних шляхів можна оцінити за реакцією пацієнта на неспецифічні подразники, такі як інгаляційний гістамін або метахолін. Астма фізичного зусилля також пов'язана з гіперчутливістю дихальних шляхів.

**Клінічні форми бронхіальної астми.** Існує два типи бронхіальної астми у дітей: atopічна астма і неатопічна астма. Більшість випадків астми у дітей є atopічними, коли пацієнти демонструють підвищені рівні імуноглобуліну E (IgE) через домашніх пилових кліщів.

Алергічна бронхіальна астма: найбільш легко розпізнається фенотип, який часто починається в дитинстві, пов'язаний з наявністю алергічних захворювань (атопічний дерматит, алергічний риніт, харчова або медикаментозна алергія) у пацієнта або родичів. Дослідження індукованої мокроти до лікування у хворих з цим фенотипом БА часто виявляє еозинофільні запалення дихальних шляхів. Пацієнти з фенотипом алергічної БА зазвичай добре відповідають на терапію інгаляційними кортикостероїдами (ІГКС.)

Неалергічна бронхіальна астма не пов'язана з алергією. Профіль запалення дихальних шляхів у хворих з даними фенотипом може бути еозинофільним, нейтрофільним, змішаним або малогранулоцитарним. Ці пацієнти можуть не дуже добре відповідати на терапію ІГКС.

Алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт та atopічний дерматит є поширеними співіснуючими алергічними захворюваннями, викликаними тим же механізмом, що і бронхіальна астма. Слід зазначити, що рівень ускладнень цих алергічних захворювань становить  $\geq 30\%$  [39].

Показник ремісії нижчий у пацієнтів з більш важкою формою астми. Ремісія визначається як безсимптомний стан без будь-якого лікування і, таким чином, відрізняється від лікування. Статус ремісії, що триває протягом 5 років або довше, вважається клінічним одужанням. Крім того, якщо дихальні функції і гіперчутливість дихальних шляхів повертаються до нормальних рівнів, стан визначається як функціональне

одужання.

**Діагностика та диференціальна діагностика бронхіальної астми у дітей.** Типовими симптомами астми є задишка, що супроводжується свистом/хрипами, кашлем і стисненням у грудях. Експіраторна задишка виникає головним чином під час загострення астми. Проте, оскільки симптоми прогресують, може виникнути інспіраторна задишка. Якщо такі симптоми повторюються, доцільно діагностувати симптоматичну астму. Тим не менш, у деяких пацієнтів при обстеженні присутні помилкові симптоми. У табл. 2 наведені фізіологічні та імунологічні дослідження і тести на алергію, які можуть підтвердити точність діагностики.

Таблиця 2  
Перелік ознак для діагностики бронхіальної астми [14, з доповненнями]

№ п/п	Характеристика
1.	Анамнез: Повторювані респіраторні симптоми (свистяче дихання, кашель, задишка, утруднення або закладеність в грудях); Зазвичай відзначаються вночі або рано вранці; Провокуються фізичним навантаженням, вірусною інфекцією, тютюновим димом, пилом, контактом з тваринами (домашніми вихованцями), цвіллю, вогкістю, змінами погоди, стресом (сміхом, плачем), алергенами; Атопія в анамнезі (атопічний дерматит, харчова алергія, алергічний риніт); Астма або алергічні хвороби в сімейному анамнезі
2.	Фізикальне обстеження: Аускультация легень – свистячі хрипи, подовжений видих; Симптоми (ознаки) інших atopічних хвороб (алергічний риніт або/і atopічний дерматит)
3.	Оцінка респіраторних функцій: Спірограма, крива потік-об'єм; Максимальна об'ємна швидкість (PER); Реактивність і оборотність $\beta_2$ - стимуляторів
4.	Тест на гіперчутливість дихальних шляхів: порогові величини ацетилхоліну і гістаміну, ЕКГ з навантаженням
5.	Дані, що вказують на запалення дихальних шляхів: еозинофіли, мастоцити (базофіли)
6.	IgE: загальний рівень IgE в сироватці крові, специфічні IgE-антитіла, негайна реакція на шкірі і тест на інгаляційні антигени
7.	Дослідження для виключення альтернативних діагнозів (рентгенографія органів грудної клітки та ін.)

Диференціальна діагностика бронхіальної астми у дітей наведена у табл. 3. Диференціальну діагностику слід застосувати у дітей з симптомами задишки, особливо з наявністю сухих хрипів. У немовлят накопичення секретії в нижніх дихальних шляхах у результаті таких захворювань, як бронхіт, бронхіоліт або пневмонія, може викликати рецидив задишки. Крім того, рецидив задишки спостерігається у дітей з ускладненням таких умов, як вроджені аномалії (наприклад, судинне кільце), синдром нерухомих вій, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба і вроджена хвороба серця.

Таблиця 3  
Диференціальна діагностика бронхіальної астми [14]

Аномалії	Інфекційні захворювання	Інші
Судинна патологія грудної клітки Вроджені вади серця Аномалії дихальних шляхів Ларингомаляція Бронхомаляція Трахеомаляція Імуноглобуліновий синдром	Назофарингіт, синусит Круп (гострий ларингіт) Бронхіт Бронхіоліт Пневмонія Бронхоектазія Туберкульоз легенів	Гіперчутливий пневмоніт Бронхіальні антигени Психогенний кашель Дисфункція голосових зв'язок Стиснення дихальних шляхів Набряк легенів Алергічний бронхолегеневий аспергільоз Кістозний фіброз Саркоїдоз Легенева емболія

**Інтенсивність загострення бронхіальної астми у дітей.** Важливим показником для оцінки інтенсивності загострення бронхіальної астми у дітей є наявність утрудненого дихання зі свистячим подовженим видихом, який чути на відстані. Це так зване wheezing-дихання.

На думку японських спеціалістів, інтенсивність загострення бронхіальної астми підрозділяється на чотири варіанти: легке, середнє і тяжке загострення, а також дихальна недостатність [14]. Це базується на ступенях порушення дихання і діяльності в повсякденному житті, таких як харчування, комунікація, сон і фізична активність (табл. 4).

Але, на наш погляд, використання поняття «легкої» бронхіальної астми не можна вважати вдалим. Це пов'язано з тим, що використання поняття «легка астма» дещо націлює лікаря на недостатній обсяг терапевтичних заходів. Нам здається, що «легкої» бронхіальної астми у дітей не буває. Зазвичай, бронхіальна астма має або середньотяжкий або тяжкий перебіг. Нам здається, що краще позначити варіанти перебігу бронхіальної астми як три ступені тяжкості, наприклад 1, 2 та 3 ступенів, враховуючи реакцію на лікування (табл. 4).

Бронхіальна астма 1 ступеня тяжкості діагностується на підставі клініко-функціональних показників у пацієнтів, стан яких добре контролюється застосуванням терапії препаратами кроку 1. При 2 ступені тяжкості симптоми бронхіальної астми добре контролюються препаратом кроків 2 і 3, а при 3 ступені тяжкості для контролю симптомів потрібна терапія кроків 4-5 ступенів або тим, у кого астма носить неконтрольований характер, незважаючи на адекватно призначену терапію.

Важливо відзначити, що інтенсивність загострення бронхіальної астми визначаються насиченістю киснем ( $SpO_2$ ), виміряного з використанням імпульсного оксиметру, і максимальною швидкістю видиху (PEF), виміряною спірометром. Проте, оскільки  $SpO_2$  широко варіюється серед дітей раннього віку в порівнянні зі школярами, слід бути обережними при використанні  $SpO_2$  для оцінки інтенсивності загострення у цієї категорії дітей.

Таблиця 4

Інтенсивність загострення бронхіальної астми [14 Arakawa et al., 2017, зі змінами]

Компоненти		1 ступінь	2 ступінь	3 ступінь	Дихальна недостатність
Стан дихання	Свистячі хрипи (Wheezing-дихання)	Легкі	Виражені	Помітні	Скорочено або виключено Reduced or eliminated
	Скоротливе дихання Retractive breathing	Не виражене	Виражено	Помітне	Помітне
	Подовжений видих	(-)	(+)	Виражений	Помітний
	Ортопноє	Може лежати	Краще сидіти	Нахиляється вперед	
	Ціаноз	(-)	(-)	Можливий (+)	(+)
	Частота дихання	Трохи підвищена	Підвищена	Підвищена	Невизначена
Відчуття задишки	Під час відпочинку	(-)	(+)	Помітно	Помітно
	Під час ходи	Поспіхом (+)	Помітно під час ходи	Труднощі під час ходи	Не може ходити
Повсякденне життя	Комунікація	Паузи після речення	Паузи після фраз	Паузи після кожного слова	Неможлива
	Харчування	Майже нормально	Трохи важко	Важко	Неможливо
	Сон	Може спати	Просипається час від часу	Порушений	Порушений
Порушена свідомість	Збудження	(-)	Трохи збуджений	Збуджений	Спантичений
	Знижений рівень свідомості	(-)	(-)	Трохи знижений	(+)
PEF (максимальна швидкість видиху)	До $\beta_2$ інгаляції	>60%	30–60%	<30%	Не вимірювалося
	Після $\beta_2$ інгаляції	>80%	50–80%	<50%	Не вимірювалося
$SpO_2$ (кімнатне повітря)	$\geq 96\%$	92–95%	$\leq 91\%$	<91%	
$PaCO_2$	<41 мм рт.ст.	<41 мм рт.ст.	<41–60 мм рт.ст.	>60 мм рт.ст.	

**Примітки:** Нормальна частота дихання: <2 міс <60/хв; 2-12 міс <50/хв; 1-5 років <40/хв; 6-8 років <30/хв.

**Лікування активного загострення в амбулаторних умовах.** В амбулаторних умовах необхідно оцінити інтенсивність, тривалість і причину загострення. Це необхідно для того, щоб визначити план лікування.

**Стратегія лікування 1 ступеня тяжкості бронхіальної астми.** За рекомендаціями японських спеціалістів [14], в даній ситуації терапевтичний ефект отримують інгаляційними  $\beta_2$ -агоністами (сальбутамол або прокатерол: 0,1-0,3 мл дітям раннього віку або 0,3-0,5 мл школярям або підліткам, розведеним в 2 мл фізіологічного розчину або динатрію кромоглікату, 1 ампула = 2 мл). Препарати можна вводити з використанням небулайзера. Коли кашель і хрипи зникають, а показники  $SpO_2$  або PEF становлять  $\geq 97\%$  або  $\geq 80\%$  від прогнозованих і/або особистих значень відповідно, через 15-30 хвилин після інгаляції пацієнт може повернутися додому. Якщо незначний кашель і хрипи залишаються навіть після інгаляції, через 20-30 хвилин вводять додатковий інгаляційний  $\beta_2$ -агоніст. Якщо є неадекватна реакція або навіть загострення симптомів у відповідь на  $\beta_2$ -агоніст, слід провести додаткове лікування, еквівалентне для загострення 2 ступеня. Необхідно зазначити, що відповідно до вказаних рекомендацій при 1 ступені тяжкості загострення зазвичай реагує на інгаляцію  $\beta_2$  вдома [14].

**Стратегія лікування 2 ступеня тяжкості бронхіальної астми.** Експерти японського керівництва [14] вважають, що при вказаному ступені тяжкості дитина має бути госпіталізована та їй необхідно ввести інгаляційний  $\beta_2$ -агоніст з використанням небулайзера на основі кисню у пацієнтів з  $< 95\% SpO_2$ . Пацієнти з недостатньою реакцією можуть знову отримати інгаляцію через 20-30 хвилин.

Інгаляцію можна повторювати до трьох разів. Коли після початкового лікування отримано сприятливу відповідь, пацієнт повинен спостерігатися протягом додаткової години. Якщо симптоми відсутні, пацієнту даються вказівки про майбутнє лікування і його відпускають додому. Якщо ремісія не буде досягнута після двох або більше інгаляцій з  $\beta_2$ -агоністами, необхідно проводити додаткове лікування. Дітей раннього віку слід лікувати після госпіталізації. Додаткове лікування загострення 2 ступеня тяжкості включає введення стероїдів і/або еуфілінів, хоча еуфіліни слід використовувати з обережністю, щоб запобігти побічним ефектам. Якщо додаткове лікування призводить до несприятливих реакцій або посилює симптоми, пацієнт повинен отримувати лікування після госпіталізації [14].

Стероїди вводять перорально або внутрішньовенно. Навіть у пацієнтів з 2 ступенем тяжкості внутрішньовенний стероїд слід розглядати для раннього лікування, якщо вони є пацієнтами на етапі кроку 3 або вище для ступінчастого лікування, з історією госпіталізації через загострення астми протягом минулого року або з історією ендотрахеальної інтубації для лікування надзвичайно тяжкого загострення бронхіальної астми [14].

Еуфілін не рекомендується для пацієнтів, котрим складно ліквідувати певні ознаки при лікуванні еуфіліном і препарат не застосовується пацієнтам із загостренням 2 ступеня тяжкості віком 2-15 років. Зокрема, еуфілін не рекомендується застосовувати пацієнтам в анамнезі з судомами або ускладненнями ЦНС. Слід бути обережним під час лікування наступних пацієнтів, у яких неможливо швидко виміряти рівень сироваткового теофіліну [14].

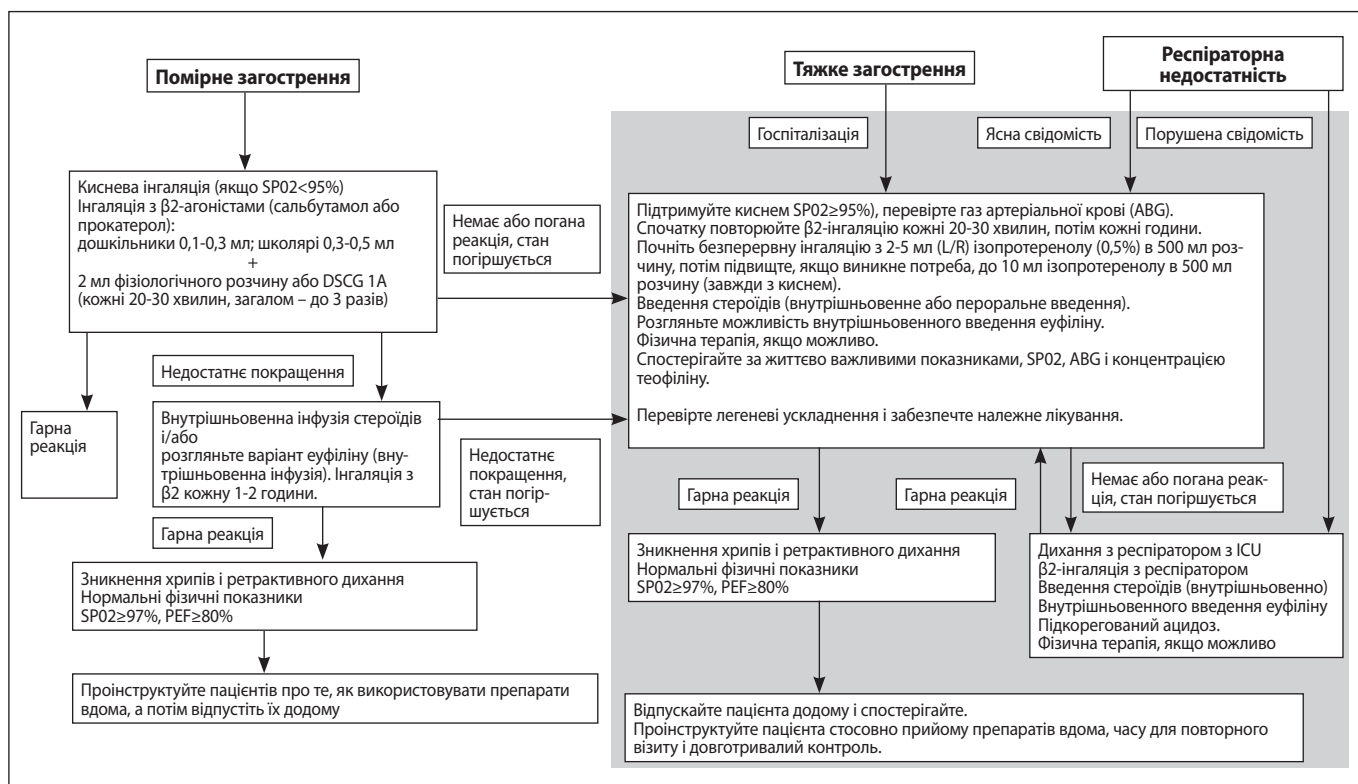


Рис. 4. Лікування активного загострення у лікарні (2-15 років)

Необхідно звернути увагу, що в японському керівництві показаннями до госпіталізації є діти віком молодше 2 років, а також із загостренням бронхіальної астми 1 та 2 ступеня тяжкості, дихальною недостатністю, з відсутнім покращенням після амбулаторного лікування протягом 2 годин, з наявністю ускладнень (пневмонія, ателектаз і т.д.) [14].

**Стратегія лікування 3 ступеня тяжкості бронхіальної астми.** Інгаляційний  $\beta_2$ -агоніст вводять за допомогою небулайзера разом з кисневою інгаляцією. Початкова трансфузія проводиться разом з внутрішньовенним введенням стероїдів (табл. 5). Еуфілін можна вводити одночасно. Проте, слід обережно застосовувати у пацієнтів у віці 0-2 років. Якщо симптоми помітно покращуються, пацієнт спостерігається кожні 4-6 години, отримуючи інгаляційні  $\beta_2$ -агоністи і підтримуючі трансфузії. Якщо потрібно, надається одночасне повторне введення глюкокортикостероїдів та безперервній інфузії еуфіліну. Якщо загострення не покращиться через 30 хвилин після початку лікування, будуть розглянуті додаткові методи лікування. Може бути проведена безперервна інгаляція з ізопротеренолом [39, 40, 41]. Під час цієї процедури слід контролювати такі параметри, як артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, частота дихання і  $SpO_2$ . Безперервна інгаляція зазвичай дуже ефективна, і її вплив може спостерігатися протягом 30 хв. Періодично проводиться внутрішньовенне введення глюкокортикостероїдів і може бути зупинене протягом декількох днів після відновлення (табл. 5).

Таблиця 5

Формули для глюкокортикостероїдів

	Внутрішньовенна ін'єкція			
	Початкова доза		Підтримуюча доза	
	2-15 років	<2 років	2-15 років	<2 років
Гідрокортизон	5-7 мг/кг	5 мг/кг	5-7 мг/кг кожні 6 годин	5 мг/кг кожні 6-8 годин
Преднізолон	1-1,5 мг/кг	0,5-1 мг/кг	0,5 мг/кг кожні 6 годин	0,5-1 мг/кг кожні 6-12 годин (макс.: 2 мг/кг/доба)
Метилпреднізолон	1-1,5 мг/кг	0,5-1 мг/кг	1-1,5 мг/кг кожні 6 годин	0,5-1 мг/кг кожні 6-12 годин

**Лікування дихальної недостатності.** Пацієнти з дихальною недостатністю потребують інтенсивної терапії у реанімаційних відділеннях. Дихальна недостатність призводить до полегшення і зникнення хрипів, а також викликає тяжкий ціаноз. Крім того, це може супроводжуватися нетриманням сечі і калу й порушенням свідомості. Для оцінки стану дихання потрібен аналіз артеріальної крові, а також слід ретельно оцінити наявність ускладнень (таких як підшкірна емфізема, медіастинальна емфізема, ателектаз, пневмонія і пневмоторакс) для запобігання лікуванню. Хоча

немає певних ознак для штучної вентиляції, її слід враховувати, коли наявна одна або кілька з наступних ознак: 1) зниження дихальних шумів і хрипів за наявності ціанозу; 2) порушення свідомості, що приводить до сонливості або коми; 3) <60 мм рт.ст.  $PaO_2$  (<90%  $SpO_2$ ) навіть після достатнього вдихання кисню; і 4) підвищений рівень  $PaCO_2$  ( $\geq 65$  мм рт.ст. або  $\geq 5$  мм рт.ст./год) [14].

**Ускладнення при активному загостренні астми.** Синдром витоку повітря, такий як медіастинальна емфізема, підшкірна емфізема і пневмоторакс, є серйозним ускладненням з активним загостренням [14]. Пацієнти з пневмотораксом скаржаться на біль в грудях, який погіршується при напрузі і глибокому диханні. Часто спостерігаються кашель і задишка. Витік повітря зазвичай засвоюється спонтанно. При активному загостренні астми часто виникає обструкція дихальних шляхів разом зі звуженням дихальних шляхів, гіперсекрецією слизу і набряком підслизової оболонки, що призводить до ателектазу в бронхах і альвеолах легень. На рентгенограмі грудної клітки ателектаз найчастіше спостерігається в правій середній долі у вигляді силуету. Комп'ютерна томографія більш корисна для діагностики. Лікування загострення астми є найвищим пріоритетом. Постуральний дренаж, фізична терапія і застосування відхаркувальних засобів можуть бути корисними [14].

Важливо визначити рівні контролю бронхіальної астми за наявними симптомами, втручанням в повсякденну діяльність і частотою використання інгаляцій  $\beta_2$ -агоністів (табл. 6).

Таблиця 6

Рівні контролю бронхіальної астми

Компоненти контролю	Класифікація контролю астми		
	Хороший контроль	Частковий контроль	Поганий контроль
Незначні симптоми	Відсутні	$\geq 1$ /місяць $\leq 1$ /тиждень	$\geq 1$ /тиждень
Виразені симптоми	Відсутні	Відсутні	$\geq 1$ /місяць
Втручання в нормальну діяльність	Відсутні	Відсутні	$\geq 1$ /місяць
Використання SABA для контролю симптомів	Відсутні	$\geq 1$ /місяць $\leq 1$ /тиждень	$\geq 1$ /тиждень

**Довготривале медикаментозне лікування бронхіальної астми у дітей.** Відповідно до рекомендацій японських експертів [14], довгострокові лікарські засоби (controllers – контролери) постійно використовуються для зменшення та усунення симптомів астми, покращення якості життя і нормалізації та підтримки функції дихання. Контролери з протизапальним ефектом включають інгаляційні кортикостероїди (ICS), антагоністи лейкотрієнових рецепторів (LTRA) і теофілін. Пероральні стероїди для довгострокового лікування повинні бути обмежені найбільш важкими випадками через системні побічні ефекти. ICS зазвичай використовуються для пацієнтів з рівнем тяжкості, який вище, ніж



легкий стійкий, тому що у ICS є сильний протизапальний ефект при відносно низьких системних побічних ефектах.  $\beta_2$ -агоністи тривалої дії (LABA) одночасно використовуються з ICS для довгострокового лікування. Не слід використовувати LABA окремо [42].

**Інгаляційні кортикостероїди** сильно пригнічують запалення дихальних шляхів і грають важливу роль в довгостроковому контролі над астмою. Нейтралізація запалення дихальних шляхів за допомогою ICS призводить до поліпшення суб'єктивних симптомів, функції дихання і гіперчутливості дихальних шляхів. Госпіталізація через гостре загострення і смертність від астми також знижується [43, 44, 45]. Проте, не було отримано жодних даних про зміну природної динаміки розвитку астми в результаті постійного використання ICS протягом тривалих періодів [46, 47]. Комбінація препаратів ICS і LABA може використовувати для дітей у віці  $\geq 5$  років. Залежно від віку пацієнта і/або методів інгаляції слід обирати відповідний лікарський препарат, щоб максимізувати ефективність інгаляції ліками.

**Антагоністи лейкотрієнових рецепторів (LTRA)** інгібують бронхоспазм і запалення дихальних шляхів [48] та ефективні для довгострокового лікування. У багатьох випадках LTRA покращують дихальну функцію і зменшують частоту загострень протягом 1-2 тижнів після введення LTRA. У пацієнтів зі стійкою астмою, LTRA так само ефективні, як і ICS [49, 50]. Також була продемонстрована ефективність LTRA у якості додаткової терапії для ICS [51, 52, 53].

**Монтелукаст** – селективний антагоніст LTD<sub>4</sub>-рецепторів. Необхідно відзначити, що при БА дані літератури переконливо свідчать про роль активації синтезу ендогенних ейкозаноїдів, представниками яких є лейкотрієни (LT). Найбільша кількість LT синтезуються опасистими клітинами, базофілами, еозинофілами та макрофагами. Цистеїнвімісні лейкотрієни (cLT) – LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> і LTE<sub>4</sub> утворюються із арахідонової кислоти, що знаходиться в мембранах клітин, за участю ферменту 5-ліпоксигенази та білка, який його активує (FLAP). Механізм дії LT пов'язаний із впливом на специфічні рецептори. Лейкотрієнові рецептори отримали свою назву відповідно до ендогенних лігандів. Існує два типи рецепторів: один – переважно чутливий до LTC<sub>4</sub> та LTD<sub>4</sub> і менш чутливий до LTE<sub>4</sub>, виявлений у бронхах людини і названий першим типом рецепторів cLT. Другий тип лейкотрієнових рецепторів знайдений у легеневиких венах людини.

Пептидні лейкотрієни модулюють специфічні рецептори, пов'язані з G-білком. Їх позначають як CysLT-R. На сьогодні виділяють 2 типи CysLT. Взаємодія лейкотрієнів із рецепторами 1 типу (CysLT1) визначає спектр їх основних ефектів (бронхоспазм). Зв'язування LT із рецепторами 2 типу (CysLT2) змінює тонус та проникність судин (рис. 5).

Таким чином, цистеїніллейкотрієни (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) є потужними ейкозаноїдами запалення, що виділяються різними клітинами, у тому числі опасистими клітинами та еозинофілами. Ці важливі проастматичні медіатори зв'язуються із цистеїніллейкотрієновими рецепторами (CysLT1), присутніми в дихаль-

них шляхах людини (включаючи міоцити гладкої мускулатури та макрофаги) та іншими клітинами прозапалення (включаючи еозинофіли та деякі міелоїдні стовбурові клітини) і викликають такі ефекти як бронхоспазм, виділення мокротиння, проникність судин і збільшення кількості еозинофілів.

Монтелукаст полегшує симптоми бронхіальної астми і забезпечує бронхопротективну дію при бронхіальній астмі у дітей із двох років.

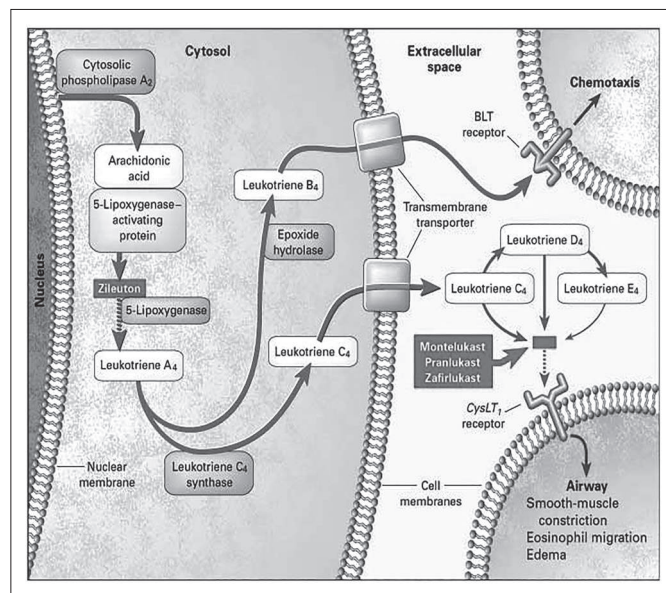


Рис. 5. Біохімічні шляхи формування і дії лейкотрієнів та ділянки впливу антилейкотрієнових препаратів [54].

Умовні позначення: BLT – рецептор В-лейкотрієнів

Монтелукаст рекомендований пацієнтам із бронхіальною астмою, в тому числі й із супутнім алергічним ринітом. Із позиції доказової медицини антагоністи лейкотрієнових рецепторів призначають як монотерапію дітей із легкою бронхіальною астмою. Початок дії препарату може спостерігатися вже після прийняття першої дози. Ознак розвитку толерантності зниження ефективності після 3,5 року лікування в умовах клінічних досліджень не спостерігалось. Монтелукаст знижує частоту загострень бронхіальної астми, обумовлених вірусною інфекцією. Наявність нападів бронхоспазму, спровокованих ГРВІ у дітей до 10 років, вважається предиктором доброго клінічного ефекту на АЛТР. Монтелукаст попереджає бронхоспазм, викликаний фізичним навантаженням або холодним повітрям, але не використовується для лікування гострих нападів бронхіальної астми.

АЛТР забезпечують чіткий додатковий терапевтичний ефект при недостатньому контролі ІГКС у пацієнтів з середньотяжким і тяжким перебігом БА. При стабілізації стану пацієнта можливе поступове зниження дози ІГКС під наглядом лікаря. Не рекомендується різка заміна терапії ІГКС антагоністами лейкотрієнових рецепторів.

В цілому антагоністи лейкотрієнових рецепторів добре переносяться. Загальна частота побічних ефектів, про які повідомлялося при застосуванні монтелукасту, порівняна з такою для плацебо як протягом короткого, так і тривалого періодів лікування. Монтелукаст на відміну від зафірлукасту

та не пригнічує ферменти печінки (не змінює тривалість дії інших лікарських засобів).

В Україні зареєстрований препарат монтелукасту «Глемонт» виробництва Glenmark Pharmaceuticals Ltd. Монтелукаст є активною сполукою, яка з високою вибірковістю і хімічною спорідненістю зв'язується з CysLT<sub>1</sub>-рецепторами. Монтелукаст спричиняє значне блокування цистеїніллейкотрієнових рецепторів дихальних шляхів, що було підтверджено його здатністю інгібувати бронхоконстрикцію в астматичних пацієнтів, спричинену вдиханням LTD<sub>4</sub>. Навіть низька доза 5 мг спричиняє значну блокаду стимульованої LTD<sub>4</sub> бронхоконстрикції. Монтелукаст спричиняє бронходилатацію протягом 2 год після перорального застосування; цей ефект був адитивним до бронходилатації, спричиненої β-агоністами.

Лікування монтелукастом пригнічує бронхоспазм як на ранній, так і на пізній стадіях, знижуючи реакцію на антигени. Монтелукаст зменшує кількість еозинофілів в периферичній крові та у дихальних шляхах (за вимірами мокротиння) у дітей.

Препарат «Глемонт» застосовують як додаткове лікування БА у пацієнтів з персистувальною астмою від легкого до помірного ступеня, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою β-агоністів короткострокової дії, що застосовуються у разі необхідності. Також «Глемонт» призначають як альтернативний спосіб лікування замість низьких доз інгаляційних кортикостероїдів для пацієнтів з персистувальною астмою легкого ступеня, в яких не було нещодавно серйозних нападів астми, що потребують перорального прийому кортикостероїдів, а також для тих пацієнтів, у яких виявлено непереносимість інгаляційних кортикостероїдних препаратів. Крім того, препарат застосовується для профілактики БА, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичними навантаженнями, а також для полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту, який досить часто зустрічається у пацієнтів з бронхіальною астмою.

Протипоказанням до застосування є тільки підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

При БА препарат «Глемонт» застосовується у дітей 2-5 років у дозі жувальної таблетки 4 мг, 6-14 років – жувальної таблетки 5 мг, у дітей 15 років і старших – таблетки в дозуванні 10 мг один раз на добу. Для лікування астми жувальну таблетку слід приймати ввечері за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі.

**Теофілін з уповільненим вивільненням (SRT)** має бронходилататорну дію і протизапальний ефект та використовується в якості контролера. Дозування теофіліну визначається факторами, які впливають на обмін речовин, такими як індивідуальні відмінності, інфекції, харчування і супутні лікарські засоби. Слід зазначити, що лихоманка під час вірусної інфекції викликає підвищений рівень теофіліну в

сироватці крові внаслідок зниження виведення. Невиліковна судома, пов'язана з призначенням теофіліну, може виникати як серйозний побічний ефект, особливо у немовлят [55].

**β<sub>2</sub>-агоністи тривалої дії** можуть бути використані одночасно з ICS або іншими протизапальними лікарськими засобами, оскільки β<sub>2</sub>-агоністи не мають інгібуючої дії на запалення дихальних шляхів. Крім інгаляційних LABA, трансдермальні пластирі [56, 57] і пероральні ліки доступні у якості LABA в Японії. Рівень тулбутерола в сироватці підтримується в терапевтичному діапазоні протягом 24 годин після застосування черезшкірного тулбутерольного пластиру.

Досить часто в клінічній практиці використовуються комбіновані бронходилатуючі засоби, зокрема Аіртек, який містить сальметерол (у вигляді сальметеролу ксинафоату) і флутиказону пропіонат. Сальметерол – селективний агоніст β<sub>2</sub>-адренорецепторів тривалої дії (12 год). Молекула сальметеролу має довгий бічний ланцюг, який зв'язується із зовнішньою ділянкою рецептора. Завдяки цим фармакологічним властивостям сальметерол більш ефективний для попередження гістамініндукованого бронхоспазму та спричинює більш тривалу бронходилатацію порівнянно зі звичайними агоністами β<sub>2</sub>-рецепторів короткої дії. Ефективно і тривало інгібує вивільнення в тканинах легенів медіаторів опасистих клітин, таких як гістамін, лейкотрієни і PgD<sub>2</sub>. Пригнічує ранню і пізню стадію алергічної реакції; після введення одноразової дози зменшується гіперреактивність бронхів, пригнічення пізньої стадії триває 30 годин, коли бронхорозширювальний ефект уже відсутній.

Флутиказон – глюкокортикостероїд місцевої дії. При інгаляційному введенні виявляє виражений протизапальний ефект, що призводить до зменшення вираженості симптомів і зниження частоти загострень захворювань, які супроводжуються обструкцією дихальних шляхів. При тривалому застосуванні інгаляційного флутиказону в максимальних дозах добова і резервна секреція гормонів кори надниркових залоз залишається в межах норми у дорослих і дітей. Залишкове зниження резервної функції надниркової залози може зберігатися упродовж тривалого часу після проведеної терапії.

Препарат «Аіртек» призначений для тривалого лікування та профілактики загострень БА у пацієнтів, яким показана комбінована терапія β<sub>2</sub>-адреноміметиками тривалої дії та інгаляційними кортикостероїдами, а саме:

- у разі недостатнього контролю захворювання на тлі постійної монотерапії інгаляційними кортикостероїдами при періодичному застосуванні β<sub>2</sub>-адреноміметика короткої дії;
- у разі адекватного контролю захворювання на тлі терапії інгаляційними кортикостероїдами і β<sub>2</sub>-адреноміметиками тривалої дії.

Препарат слід приймати регулярно, навіть за відсутності симптомів захворювання. Препарат не призначається для купірування нападів БА. Не рекомендується різко припиня-

ти лікування препаратом. Протипоказанням до призначення препарату є підвищена чутливість до його компонентів.

При тривалому застосуванні будь-яких інгаляційних ГКС, особливо у високих дозах, можуть відмічатися системні ефекти. Важливо, щоб при досягненні терапевтичного ефекту доза інгаляційних ГКС була знижена до мінімальної ефективної дози, яка контролює перебіг захворювання, щоб уникнути розвитку системних побічних ефектів.

Рекомендується регулярно стежити за динамікою росту дітей, які лікуються інгаляційними ГКС протягом тривалого часу.

Препарат призначений тільки для інгаляційного застосування у вигляді дозованого аерозолу для інгаляцій. Початкову дозу препарату призначають з огляду на дозу флутиказону, яку рекомендують для лікування захворювання даного ступеня тяжкості. Потім початкову дозу слід поступово знижувати до мінімальної ефективної дози. Під час лікування необхідне регулярне спостереження лікаря для підбору оптимальної дози.

Дітям віком 4–12 років препарат «Аіртек» призначають по 2 інгаляції 25 мкг сальметеролу і 50 мкг флутиказону пропіонату двічі на добу. Максимальна добова доза флутиказону пропіонату становить 100 мкг двічі на добу.

Дітям віком старше 12 років: 2 інгаляції 25 мкг сальметеролу/50 мкг флутиказону пропіонату двічі на добу або по 2 інгаляції 25 мкг сальметеролу/125 мкг флутиказону пропіонату двічі на добу або по 2 інгаляції 25 мкг сальметеролу/250 мкг флутиказону пропіонату двічі на добу.

Аіртек можна застосовувати як стартову підтримуючу терапію, якщо необхідно досягти швидкого контролю за симптомами захворювання. У таких випадках препарат рекомендується застосовувати у стартовій дозі: 2 інгаляції 25 мкг сальметеролу/50 мкг флутиказону пропіонату двічі на добу. Після досягнення контролю за симптомами астми терапію слід переглянути та вирішити питання про переведення пацієнта на лікування інгаляційним кортикостероїдом самостійно. Оскільки лікування хворого переглядається, то необхідно регулярно проводити оцінку функціонального стану.

Аіртек не призначають для початкового лікування БА легкого ступеню. Аіртек у дозі 25 мкг/50 мкг не показаний для лікування дорослих та дітей з тяжкою БА, для лікування пацієнтів з тяжкою астмою рекомендується спочатку установити відповідну дозу інгаляційного кортикостероїду перед застосуванням будь-якої фіксованої комбінації.

В Україні препарат «Аіртек» представлений компанією Glenmark Pharmaceuticals Ltd.

Довготривалий план лікування бронхіальної астми. Для довготривалого лікування відповідно до клінічних рекомендацій пропонується ступінчастий (покроковий) підхід до терапії бронхіальної астми. Його основним принципом є ступінчастий підхід зі збільшенням обсягу терапії при відсутності контролю і/або наявності факторів ризику загострень і зниженні обсягу терапії при досягненні і збе-

реженні стабільного контролю та відсутності факторів ризику, тобто лікування призначається виходячи з оцінювання тяжкості захворювання, якщо пацієнт не отримував терапії і досягнутого результату, якщо пацієнт лікується.

Метою покрокового підходу до лікування бронхіальної астми є досягнення повного контролю від застосування найменшої кількості медикаментів.

Згідно затверджених рекомендацій GINA (2017) [1], лікування бронхіальної астми складається з двох компонентів:

- препарати для щоденного застосування, які призначаються довічно. Їх мета – довгостроковий контроль астми, що дозволяє людині нормально жити;
- препарати для порятунку (рятувальні ліки або relivers). Їх застосовують для того, щоб зняти напад астми.

Відповідно до рекомендацій експертів GINA (2017) [1], тактика і види лікування бронхіальної астми розділені на рівні (кроки), кожен з яких відповідає своїй тяжкості захворювання і тому, як симптоми астми відповідають на терапію. Кожна ступінь включає варіанти терапії, які можуть служити альтернативами при виборі підтримуючої терапії бронхіальної астми, хоча і не є однаковими за ефективністю. Вибір обсягу терапії, відповідного тій чи іншій ступені, залежить від вираженості клінічних проявів бронхіальної астми.

Рівні (кроки) мають наскрізну нумерації від 1 до 4 або 5 залежно від віку дитини (рис. 6 та 7). Але це не означає, що пацієнт повинен послідовно пройти всі рівні (кроки). Рівень (крок) лікування лікар вибирає на підставі тяжкості стану. Якщо лікування неефективне або відповідь на нього недостатня, необхідно перевірити техніку інгаляції, дотримання призначень, уточнити діагноз і оцінити супутні захворювання тощо. Потім, за результатами того, як змінилися прояви та перебіг захворювання у відповідь на терапію, лікар може перевести пацієнта або на більш високий рівень (крок), або на більш низький. Лише після дотримання цих умов необхідно змінювати обсяг терапії. У всіх випадках, лікар повинен намагатися тримати пацієнта на мінімально ефективних дозах препаратів, на яких вдалося досягти хорошого контролю.



**Рис. 6. Покрокова терапія бронхіальної астми у дітей віком до 5 років (GINA, 2017) [1]**

**Примітки:** ІКС – інгаляційні кортикостероїди;  
ОКС – оральні кортикостероїди





**Рис. 7. Покрокова терапія бронхіальної астми у дітей віком старших 5 років (GINA, 2017) [1]**

**Примітки:** АБТД агоністи бета2 тривалої дії;  
ІКС – інгаляційні кортикостероїди;  
ОКС – оральні кортикостероїди

Дітям з уперше встановленою бронхіальною астмою, або якщо дитина не отримувала лікування, базисна фармакотерапія призначається починаючи з 2-го або 3-го кроку лікування впродовж не менше 6 тижнів для оцінювання відповіді на лікування. При адекватній відповіді на початкове лікування продовжують терапію в тому самому обсязі упродовж 3 місяців для досягнення контролю над симптомами захворювання.

Діти, які отримують базисне лікування, потребують його контролю згідно з критеріями. За відсутності повного контролю необхідно переглянути обсяг медикаментозної терапії для його досягнення. Для цього необхідно визначити «крок» лікування (обсяг лікування, що отримує пацієнт) і призначити наступний – «сходи́нка вгору». За відсутності контролю на низьких дозах ІГКС рекомендоване комбіноване застосування ІГКС + БАТД.

При досягненні повного контролю впродовж не менше 3 місяців лікування рекомендовано зменшити («сходи́нка вниз») обсяг терапії. При застосуванні середніх та високих доз ІГКС рекомендовано зменшити їх на 50%, а при лікуванні низькими дозами ІГКС – перейти на однократний режим дозування. При досягненні повного контролю із застосуванням комбінації ІГКС та БАТД доцільним є зменшення дози ІГКС на 50% при збереженні початкової дози пролонгованих  $\beta_2$ -агоністів. Коли доза ІГКС при комбінованій терапії досягне низької при збереженні повного контролю, пролонговані  $\beta_2$ -агоністи рекомендовано відмінити. Альтернативою відміни пролонгованих  $\beta_2$ -агоністів може бути однократне дозування фіксованих комбінацій ІГКС та пролонгованих  $\beta_2$ -агоністів чи монотерапія ІГКС дозою, що була використана при комбінованому застосуванні.

Лікування із застосуванням базисних препаратів може бути припинене, якщо пацієнт застосовує низькі дози ІГКС і спостерігається відсутність симптомів упродовж року.

Діти із бронхіальною астмою, у яких не вдається досягти належного контролю, незважаючи на адекватне лікуван-

ня, відповідно до 4-го кроку терапії («тяжка» до лікування бронхіальної астми) потребують перегляду диференціальної діагностики, оцінювання комплаєнсу, пошуку додаткових провокаційних чинників (психосоціальні фактори, грибкова алергія, фізичне навантаження) та супутньої патології.

Аналогічних рекомендацій притримуються також експерти Союзу педіатрів Росії та Російської асоціації алергологів і клінічних імунологів [2].

Експерти The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, а також The Japanese Society of Allergology (2017) фармакологічне поетапне довгострокове лікування розділяють на три вікові групи: діти <2 років, 2-5 років і 6-15 років [14].

При лікуванні бронхіальної астми у дітей молодше 2 років (табл. 7) слід припинити використання LABA, коли досягається хороший рівень контролю. LABA (перорально) назначається, коли  $\beta_2$ -стимулятори прописані двічі на тиждень. Теофілін не використовується у пацієнтів молодше 6 місяців. Теофілін не рекомендується пацієнтам, у яких в історії хвороби є судоми. Слід обережно назначати теофілін пацієнтам з лихоманкою.

Таблиця 7

**Лікування бронхіальної астми у дітей молодше 2 років [14]**

	Крок 1	Крок 2	Крок 3	Крок 4
Базальна терапія	SABA у разі потреби	LTRA і/або DCSG	ICS (середня доза)	ICS (висока доза), можливо додайте LTRA
Додаткова терапія	LTRA і/або DCSG	ICS (низька доза)	LTRA LABA (перорально або клейкий шкірний пластир)	LABA (перорально або клейкий шкірний пластир) Можна розглянути варіант теофіліну (підтримувати 5-10 мг/мл в концентрації крові)

**Примітка:** LTRA – антагоніст рецепторів лейкотрієну; ICS – інгаляційний кортикостероїд; DCSG – динатрій кромоглікат; LABA – бета-агоністи тривалої дії.

При лікуванні бронхіальної астми у дітей 2-5 років слід припинити використання LABA, коли досягається хороший рівень контролю (табл. 8). Коли розпочинається прийом комбінованого препарату сальметерол/флутиказон (SFC), припиняється пероральне і підшкірне використання LABA. Додавання SFC до ICS прийнятне; проте, загальна доза стероїда обмежена дозою під час базальної терапії. SFC повинно використовуватися у пацієнтів від 5 і більше років. Пацієнтам без контролю на кроці 3 рекомендується звернутися до фахівців з лікування тяжкої дитячої астми. У якості додаткової терапії на кроці 4 може розглядатися підвищення ICS/SFC до більших доз або пероральна стероїдна терапія або довготривалий контроль. Пацієнти повинні контролюватися фахівцями з лікування тяжкої дитячої астми.



Таблиця 8  
Лікування бронхіальної астми у дітей 2-5 років [14]

	Крок 1	Крок 2	Крок 3	Крок 4
Базальна терапія	SABA у разі потреби	LTRA і/або DCSG і/або ICS (низька доза)	ICS (середня доза)	ICS (висока доза) + (можливо треба додати один або декілька наступних препаратів): LTRA Теофілін LABA або SFC
Додаткова терапія	LTRA і/або DCSG		LTRA LABA або теофілін SFC (слід розглянути)	Розгляньте наступний варіант: підвищити ICS/SFC до більших доз або призначте пероральний стероїд

**Примітка:** LTRA – антагоніст рецепторів лейкотрієну; ICS – інгаляційний кортикостероїд; DCSG – динатрій кромоглікат; LABA – бета-агоністи тривалої дії; SFC – комбінований препарат салметерол/флутиказон; SABA (Short Acting beta-agonist) – бета-агоністи короткої дії.

У дітей віком 6-15 років, хворих на бронхіальну астму, при лікуванні слід припинити використання LABA, коли досягається хороший рівень контролю (табл. 9). Коли розпочинається прийом SFC, припиняється пероральне і підшкірне використання LABA. Додавання SFC до ICS прийнятне; проте, загальна доза стероїда обмежена дозою під час базальної терапії. Пацієнтам без контролю на кроці 3 рекомендується звернутися до фахівців з лікування тяжкої дитячої астми. У якості додаткової терапії на кроці 4 може розглядатися підвищення ICS/SFC до більших доз, або пероральна стероїдна терапія або довготривалий контроль. Пацієнти повинні контролюватися фахівцями з лікування тяжкої дитячої астми.

Таблиця 9  
Лікування бронхіальної астми у дітей 6-15 років [14]

	Крок 1	Крок 2	Крок 3	Крок 4
Базальна терапія	SABA у разі потреби	ICS (низька доза) і/або LTRA і/або DCSG	ICS (середня доза)	ICS (висока доза) + (можливо треба додати один або декілька наступних препаратів): LTRA Теофілін LABA або SFC
Додаткова терапія	LTRA і/або DCSG	Теофілін (слід розглянути)	LTRA теофілін LABA або SFC	Розгляньте наступний варіант: підвищити ICS/SFC до більших доз або призначте пероральний стероїд

**Примітка:** LTRA – антагоніст рецепторів лейкотрієну; ICS – інгаляційний кортикостероїд; DCSG – динатрій кромоглікат; LABA – бета-агоністи тривалої дії; SFC – комбінований препарат салметерол/флутиказон.

Контроль бронхіальної астми може бути оцінений шляхом моніторингу незначних симптомів астми, наявності явного загострення астми, частотою використання інгаляційних

$\beta_2$ -агоністів під час лікування і обмежень у повсякденному житті, таких як сон, харчування і комунікація. Сприятливий контроль позначається добовим коливанням  $\leq 20\%$  в показнику PEF або  $\geq 80\%$  від максимального значення у пацієнта. Слід також зауважити, що також корисним для оцінки контролю бронхіальної астми є щоденник перебігу астми.

Якщо контроль недостатній або поганий, для досягнення повного контролю проводиться додаткова або ступінчаста терапія. Також важливо переглянути дотримання прийому медикаментів, запобігання алергенів і наслідків психосоціальних факторів. Якщо немає позитивних ефектів навіть на етапі 4 в разі найбільш важкої стійкої астми, можна розглянути госпіталізацію для подальшого лікування або пероральне введення стероїдів.

Якщо повний контроль був досягнутий протягом 3 місяців або довше, рекомендується зниження в залежності від тяжкості, історії захворювання, респіраторної функції і ліків. Відповідна терапія зниження зменшує дозування до найнижчої рекомендованої дози для підтримки рівня контролю. Коли симптоми астми контролюються нижче переривчастого рівня, а функція дихання сприятлива після зниження до найнижчої рекомендованої дози одночасно, лікування може бути припинено. В даний час немає чітких критеріїв для відміни препаратів. Навіть якщо симптоми вже не проявляються, слід стежити за пацієнтом, тому що ремісія не означає лікування.

Таким чином, представлені нові видання клінічних рекомендацій відображають недавній прогрес в стратегії діагностики і лікуванні бронхіальної астми у дітей. Довготривале лікування за допомогою протизапальних контролюючих препаратів, усунення повітряно-капельних антигенів з середовища, де живе пацієнт, обізнаність та освіта про бронхіальну астму, включаючи патофізіологію, є трьома фундаментальними факторами для лікування і профілактики бронхіальної астми у дітей. Важливо підтримувати добре контрольований стан протягом достатнього періоду часу, що, в свою чергу, забезпечує хорошу якість життя, і може в кінцевому підсумку призвести до ремісії і лікування. Добре контрольований стан визначається як повністю контрольований стан без незначних симптомів, включаючи навіть короткий період хрипів.

## Література/References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2017 Update):155. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Бронхиальная астма у детей. Клинические рекомендации/ Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. и др. М., 2017:67.
3. Бронхіальна астма у дітей / За ред. В.Г. Майданика, О.І. Сміяна. Суми: Сумський державний університет, 2017:243.
4. Asher I., Pearce N. Global burden of asthma among children. Int J Tuberc Lung Dis. 2014; 18(11):1269-1278.

5. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2010. *Lancet* 2012; 380:2163–2196.
6. To T., Stanojevic S., Moores G. et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012; 12:204.
7. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733–43.
8. Griffiths L.J., Lyons R.A., Bandyopadhyay A. et al. Childhood asthma prevalence: cross-sectional record linkage study comparing parent-reported wheeze with general practitioner-recorded asthma diagnoses from primary care electronic health records in Wales. *BMJ Open Res*. 2018;5:e000260.
9. Pearce N., A t-Khaled N., Beasley R. et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62:758–766.
10. Uphoff E.P., Bird P.K., Anto J.M. et al. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *ERJ Open Res*. 2017;3(3).
11. [http://www.cdc.gov/asthma/most\\_recent\\_data.htm](http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm).
12. Ferris B.G. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis* 1978;118:7-53.
13. Okabe Y., Itazawa T., Adachi Y. Association of overweight with asthma symptoms in Japanese school children. *Pediatr Int* 2011;53:192-198.
14. Arakawa H., Hamasaki Y., Kohno Y. et al. Japanese guidelines for childhood asthma 2017. *Allergol Int*. 2017; 66(2):190-204.
15. Papi A., Brighling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma. *Lancet*. 2018; 391(10122):783-800.
16. Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F. et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010; 363:1211–1221.
17. Moffatt M.F., Kabesch M., Liang L. et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007; 448:470–473.
18. Portelli M.A., Hodge E., Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy* 2015; 45:21–31.
19. Russell R.J., Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin Sci (Lond)* 2017; 131(14):1723–1735.
20. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006; 11:54–61.
21. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 388–95.
22. Kuo CS, Pavlidis S, Loza M, et al. A transcriptome-driven analysis of epithelial brushings and bronchial biopsies to define asthma phenotypes in U-BIOPRED. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 195: 443–55.
23. Mokhallati N, Guilbert TW. Moving towards precision care for childhood asthma. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28: 331–38.
24. Kulkarni NS, Hollins F, Sutcliffe A, et al. Eosinophil protein in airway macrophages: a novel biomarker of eosinophilic inflammation in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 61–99.
25. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268–72.
26. Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy* 2017; 72: 207–20.
27. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57: 875–79.
28. Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S, et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Chest* 2010; 138: 1140–47.
29. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 2015; 16: 45–56.
30. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, et al. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest* 2009; 136: 1521–28.
31. Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, et al. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Sci Transl Med* 2015; 7: 301ra129.
32. Brightling CE, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID, Bradding P. Interleukin-4 and -13 expression is co-localized to mast cells within the airway smooth muscle in asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1711–16.
33. Park JA, Sharif AS, Tschumperlin DJ, et al. Tissue factor-bearing exosome secretion from human mechanically stimulated bronchial epithelial cells in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1375–83.
34. O'Reilly R, Ullmann N, Irving S, et al. Increased airway smooth muscle in preschool wheezers who have asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1024–32.
35. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1699–705.
36. Brightling CE, Gupta S, Gonem S, Siddiqui S. Lung damage and airway remodelling in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2012;42: 638–49.
37. Hartley RA, Barker BL, Newby C, et al. Relationship between lung function and quantitative computed tomographic parameters of airway remodeling, air trapping, and emphysema in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a single-center study. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1413–22.

38. Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology in West Japan. [Surveillance for prevalence of allergic diseases in school children in Western Area of Japan; Comparison between 1992 and 2002]. [Jpn J Pediatr Allergy Clin Immunol] 2003;17:255-268 (in Japanese).
39. Iikura Y., Matsumoto T., Fujita K. et al. Continuous isoproterenol inhalation therapy in children with severe asthmatic attack. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:370-372.
40. Takamasu T., Kurihara K., Goto K., Inomata N. [Isoproterenol continuous nebulization of childhood status asthmaticus. II. Efficacy and side effect of low-dose method comparing with high dose method]. [Jpn J Allergol] 1998;47:573-581 (in Japanese).
41. Hanania N.A., Moore R.H., Zimmerman J.L. et al. The role of intrinsic efficacy in determining response to beta2-agonist in acute severe asthma. *Respir Med* 2007;101:1007-1014.
42. Lemanske Jr R.F., Sorkness C.A., Mauger E.A. et al., Asthma Clinical Research Network for the National Heart, Lung, and Blood Institute. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a recommended controlled trial. *JAMA* 2001;285:2594-2603.
43. Calpin C., Macarthur C., Stephens D. et al. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in children asthma: a systemic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:452-457.
44. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-1063.
45. Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-336.
46. Murray C.S., Woodcock A., Langley S.J. et al. IFWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754-762.
47. Guilbert T.W., Morgan W.J., Zeiger R.S. et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-1997.
48. Stelmach I., Jerzynska J., Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with montelukast on bronchial hyperresponsiveness and serum eosinophilic cationic protein (ECP), soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R), IL4 and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM1) in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:257-263.
49. Bukstein D.A., Luskin A.T., Berntein A. Real-world effectiveness of daily controller medicine in children with mild persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:543-549.
50. Garcia Garcia M.L., Wahn U., Gilles L. et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6 to 14 year old patient with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005;116:360-369.
51. Williams B., Noonan G., Reiss T.F. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older. *Clin Exp Allergy* 2000;31:845-854.
52. Simons F.E., Villa J.R., Lee B.W. et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001;138:694-498.
53. Phipatanakul W., Greene C., Downes S.J. et al. Montelukast improves asthma control in asthmatic children maintained on inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:49-54.
54. Drazen J.M., Israe I.E., O'Byrne P.M. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *NEJM*. 1999; 340(3):197-206.
55. Odajima Y, Nakano H, Kato T. Clinical review on patients who developed seizures during theophylline administration: relationships with seizurepredisposing factors. *Jpn J Allergol*. 2006;55:1295-1303.
56. Nishima S, Furusho K, Mukoyama T, Yamaguchi K, Tokuyama K, Kurihara K, et al. [Effect of tulobuterol patch on airway hypersensitivity in children with bronchial asthma, A multicenter double-blind double-dummy comparative study]. *Jpn J Pediatr Allergy Clin Immunol*. 2003;17:204-209.
57. Yosihara S, Yamada Y, Abe T, Arisaka O. The use of a patch formulation of tulobuterol, a long-acting b2-adrenoceptor agonist, in the treatment of severe pediatric asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:879-880.

**Відомості про авторів:**

**Майданик Віталій Григорович** – академік НАМН України, д.мед.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. 01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

**Беш Леся Василівна** – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №2 ДВНЗ «Львівський національний медичний університет ім.

Д. Галицького МОЗ України»; адреса: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69

**Колоскова Олена Константинівна** – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ДВНЗ

«Буковинського державного медичного університету»; адреса:

58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2; контактний тел.: +38

0506553988; e-mail: koloskov.ek@gmail.com

**Сміян Олександр Іванович** - д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти з курсами пропедевтики педіатрії та

дитячих інфекцій Сумського державного університету; адреса:

м. Суми, вул. Троїцька, 28; контактний тел.: +38 0506316005; e-mail:

smiyana@ukr.net

© В.Г. Майданик, Л.В. Беш, О.К. Колоскова, О.І. Сміян, 2018