

**РОЛЬ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ УЧЁНЫХ В РАЗВИТИИ СОВРЕМЕННЫХ
ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ: ОТ ПРОШЛОГО К
НАСТОЯЩЕМУ**

М.А. Харитонов, С.Б. Шустов, А.В. Николаев, В.А. Казанцев, К.А. Рамазанова,
Ю.В. Рудаков, К.В. Асямов, Ю.Р. Грозовский, А.Б. Богомоллов, И.Г. Куренкова,
В.В. Иванов, М.С. Блэк, С.Л. Гришаев, В.П. Середа

*ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6
+7 (921)362-56-05, nikolaevpulmdoc@mail.ru*

Аннотация: Бронхиальная астма (БА) является серьезной проблемой современного здравоохранения. Согласно статистическим данным астмой страдает около 320–350 миллионов человек на планете, и к 2025 г. это число возрастет до 400–450 миллионов человек. В 2017 г. ВОЗ признала, что БА входит в десятку самых распространенных заболеваний в мире, приводящих к инвалидности. С БА связаны примерно 180 000 случаев смерти ежегодно.

Эволюция взглядов на проблему БА, на подходы к диагностике, классификации, на методы лечения неразрывно связаны с работами отечественных ученых. Еще в 18-19 веках русские ученые М.Я. Мудров (1776-1831) и Г.Р. Сокольский (1807-1886) пытались обосновать причины возникновения астмы с разных позиций.

С.П. Боткин делил БА на катаральную и рефлекторную. Обратив внимание на роль нервной системы в развитии болезни, он предложил одну из форм БА называть рефлекторной.

Революционный вклад в учение о бронхиальной астме внесли советские ученые - А.Д. Адо, П.К. Булатов и Г. Б. Федосеев, создав современную классификацию заболевания, позволяющую, на основании знания клинко-патогенетических вариантов БА, «адресно» подходить к лечению каждого пациента.

Огромную роль в развитие понимания проблемы БА внесла школа Н. С. Молчанова и ученые его кафедры – 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей). Являясь на протяжении многих лет председателем Санкт-Петербургского общества терапевтов, Н. С. Молчанов уделял огромное внимание рассмотрению научных работ, касающихся проблемных вопросов пульмонологии и, в частности, вопросам диагностики и лечения БА.

Несмотря на множество научных исследований и публикаций, БА по-прежнему является актуальной проблемой современного здравоохранения. Лишь совокупный опыт

российских и зарубежных врачей, дальнейшие исследования в этой области, широкий обмен мнениями создадут предпосылки для победы над этим тяжелым недугом.

Ключевые слова: бронхиальная астма, клинико-патогенетический вариант, фенотип, аллергия, гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов, глюкокортикостероиды.

THE ROLE OF DOMESTIC SCIENTISTS IN THE DEVELOPMENT OF MODERN IDEAS ABOUT ASTHMA: FROM PAST TO PRESENT

M.A. Kharitonov, S.B. Shustov, A.V. Nikolaev, V.A. Kazantsev, K.A. Ramazanova,
Yu.V. Rudakov, K.V. Asyamov, Y.R. Grozovsky, A.B. Bogomolov, I.G. Kurenkova,
V.V. Ivanov, M.S. Black, S.L. Grishaev, V.P. Sereda

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract: Bronchial asthma (BA) is a serious problem in modern healthcare. According to statistics, about 320–350 million people on the planet suffer from this disease, and by 2025 this number will increase to 400–450 million people. In 2017, WHO recognized that BA is among the ten most common disabilities in the world. Approximately 180,000 deaths are associated with BA each year.

The evolution of views on the problem of asthma, on approaches to diagnosis, classification, treatment methods are inextricably linked with the work of domestic scientists. As early as the 18th and 19th centuries, Russian scientists M.Ya. Mudrov (1776-1831) and G.R. Sokolsky (1807-1886) tried to justify the causes of asthma from different perspectives.

S.P. Botkin divided bronchial asthma into catarrhal and reflex. Drawing attention to the role of the nervous system in the development of the disease, he suggested calling a form of BA reflex.

Soviet scientists made a revolutionary contribution to the study of bronchial asthma - A.D. Ado, P.K. Bulatov and G. B. Fedoseev, creating a modern classification of the disease, allowing, based on the knowledge of clinical and pathogenetic variants of asthma, to address the treatment of each patient.

A huge role in the development of the understanding of the problem was made by the school of N. S. Molchanov and the scientists of his department - 1 department (therapies for the improvement of doctors). Being for many years the chairman of the St. Petersburg Society of Therapists, N. S. Molchanov paid great attention to the consideration of scientific works relating to issues of pulmonology and, in particular, the diagnosis and treatment of bronchial asthma.

Despite many scientific developments and publications, bronchial asthma is still an urgent problem of modern health care. Only the cumulative experience of Russian and foreign doctors, further research in this area, a wide exchange of views will create the prerequisites for the victory over this serious illness.

Keywords: bronchial asthma, clinical and pathogenic variants of asthma, phenotype, allergies, hypersensitivity and giperreaguosti bronchi, glukokortikosteroida.

Введение. Дыхание - это жизнь. Справедливость такого утверждения вряд ли вызовет возражение. Действительно, если без твердой пищи организм может обходиться несколько месяцев, без воды - несколько дней, то без воздуха - всего несколько минут. Благодаря дыханию организм получает кислород и освобождается от излишков углекислоты, образующейся в результате обмена веществ. Дыхание и кровообращение обеспечивают все органы и ткани нашего тела необходимой для жизни энергией. Поддержание дыхательной функции на достаточно высоком уровне является необходимым условием сохранения здоровья и предупреждения развития преждевременного старения. В связи с этим, нарушения нормального акта дыхания и заболевания дыхательной системы, развивающиеся по тем или иным причинам, являются приоритетными при лечении различных патологий человека, среди которых находится и бронхиальная астма (БА).

БА является серьезной глобальной проблемой. Тяжелое, подчас даже смертельное, заболевание может проявиться у представителей любой национальности и пола, в любом возрасте [18]. Согласно статистическим данным, астмой страдает около 320–350 миллионов человек на планете, и к 2025 г. это число возрастет до 400–450 миллионов человек [26]. В 2017 году ВОЗ признала, что БА входит в десятку самых распространенных заболеваний в мире, приводящих к инвалидности [15]. С БА связаны примерно 180 000 случаев смерти ежегодно. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что от 4 до 10% населения страдают БА. Во взрослой популяции этот показатель колеблется в пределах 5%. В России распространенность среди взрослых достигает 7%. Распространенность БА варьирует в различных странах, и популяциях, однако среди хронической патологии она, безусловно, является одной из самых частых [11].

Исторические аспекты проблемы БА. Во все времена заболевания системы органов дыхания являлись актуальной проблемой. Первые представления о болезнях легких, в том числе и БА, начали формироваться уже в древности [24]. Термин «астма» (от греч. – *asthma* - «тяжёлое дыхание, удушье») встречается в древнегреческой литературе, начиная с поэм Гомера (VIII век до н. э.). Гиппократ первым описал клинические проявления БА. В греческой медицине были выделены три формы удушья: лёгкая хроническая форма - диспноэ, тяжёлая, сопровождающаяся приступами - астма и тяжёлая с приступами и усилением удушья в лежачем положении - ортопноэ. В этой форме описания вошли и в римскую медицину. Бельгийский ученый Гельмонт впервые описал приступы удушья на вдыхание домашней пыли. Позднее, при микроскопическом изучении мокроты, были описаны кристаллы (Шарко-Лейдена) и спирали Куршмана. Русские ученые

М.Я. Мудров (1776-1831) и Г.Р. Сокольский (1807-1886) пытались обосновать причины возникновения астмы с разных позиций.

БА в XIX веке называли идиопатической, а также судорожной одышкой. В 1863 г. Андрей Родосский в диссертации «О судорожной одышке бронхий» писал, что «строго отделяя простую одышку, как спутник болезней легких, сердца и др., от астмы идиопатической, я допускаю самостоятельное существование только астмы». Он считал, что все остальные формы одышки - только симптомы тех или иных болезней.

Н.Н. Сиротинин изучал изменения ретикулоэндотелиальной системы в развитии анафилаксии и показал, что ее активация в периоде сенсibilизации сменяется угнетением во время анафилактического шока. В дальнейшем он сосредоточил усилия на изучении эволюции иммунных и аллергических реакций в связи с общим учением о реактивности. В 40—50-х гг. проблемы аллергологии успешно изучались в лабораториях А.Д. Адо, Д.Е. Альперна, П.Ф. Здродовского и др. Они создали оригинальные направления в изучении патофизиологических механизмов аллергических реакций, соотношений нервных и гуморальных компонентов в измененной реактивности при аллергии. В частности, А.Д. Адо была выдвинута полиэргическая гипотеза механизма аллергических реакций и доказано, что система ацетилхолин-холинэстераза представляет важное звено в развитии аллергических реакций холинергических структур [24].

Определяющую роль в развитии пульмонологии во второй половине 19 – начале 20 века сыграла русская клиническая школа С.П. Боткина, сформировавшаяся в Петербурге, в Военно-медицинской академии [24]. История российской пульмонологии начинается с клинических лекций С.П. Боткина, которые он читал слушателям Военно-медицинской академии. Разделу крупозной пневмонии С.П. Боткин посвятил 6 лекций.

Бронхиальная астма (БА) – еще одна клиническая проблема, которая стала предметом интересов С.П. Боткина. В 1887 г. С.П. Боткин разделил БА на катаральную и рефлекторную. Обратив внимание на роль нервной системы в развитии болезни, он предложил одну из форм БА называть рефлекторной. С.П. Боткин, считая, что именно патологические рефлексы со стороны нервной системы - виновники развития БА и исходил при этом из следующих положений. Центральная нервная система и ее периферические отделы (например, вегетативная нервная система, тесно связанная с деятельностью внутренних органов) воспринимают раздражения, исходящие из внутренней и внешней среды организма. Ее ответы на такие раздражения в одних случаях являются защитой от вредных влияний, в других (при сильных раздражителях, перевозбуждении или ослаблении нервной системы) - превращаются в тот пусковой механизм, который приводит к развитию астмы. Работы С.П. Боткина стали классическими, не потеряв своей клинической

актуальности и по сей день. С.П. Боткин не только заложил основы клинической пульмонологии в России, учил врачей тонкому мастерству распознавания многообразных форм болезни – пневмонии, плеврита, БА, эмфиземы, но и стремился установить этиологический диагноз при инфекционном воспалительном процессе дыхательных путей (ему принадлежит внедрение окраски бронхиального секрета по Грамму), оценивая состояние организма в целом.

БА в конце уходящего века стала одной из наиболее распространенных патологий человека. В 20-х годах XX века ученые предложили одну из форм БА называть атопической. Произошло создание аллергической теории БА. Принадлежала она русским учёным А.А. Манойлову и В.В. Голубеву. «Атопия» в переводе с греческого означает «неуместность, странность, особенность» [10]. Уточнив особенность атопической БА, врачи стали придавать важное значение наследственности в происхождении этого вида астмы. В настоящее время атопическую аллергию одни ученые называют конституциональной аллергией, другие - наследственной, третьи - просто аллергией.

В середине 1950 г. стало очевидным, что наряду с хроническими инфекционными заболеваниями респираторной системы все возрастающую роль стали играть аллергические заболевания с поражением как верхнего, так и нижнего отделов дыхательных путей. В конце 60-х и начале 70-х годов XX века аллергическая теория стала наиболее актуальной. В первую очередь, основой патогенеза астмы считалась инфекционная аллергия. Позже стали полагать, что аллергическая перестройка организма может наступать не только вследствие инфекционного процесса, но и под влиянием других факторов неинфекционного характера. Болезнь стала достигать 1% среди всей популяции, регистрировалось все больше больных с тяжелым течением болезни, что побуждало к поиску новых, более эффективных методов лечения. Так в клиническую практику вошли симпатомиметики, системные стероидные препараты. Конец 60-х годов отмечен созданием новой генерации антиастматических препаратов.

Советские учёные А.Д. Адо и П.К. Булатов в 1969 г. первыми предложили классификацию БА по причинам её возникновения, выделяя неинфекционно-аллергическую и инфекционно-аллергическую формы заболевания [1,22]. П.К. Булатов стал инициатором всесоюзных конференций, посвященных БА. Эти конференции проходили в острой оживленной дискуссии и стали хорошей школой для плеяды профессоров современного поколения. В дальнейшем, в работах Г.Б. Федосеева фундаментальным механизмом астмы рассматривались врожденная или приобретенная гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов. Считалось, что при некоторых формах астмы аллергический механизм имеет частное значение. Инфекция представлялась

неспецифическим фактором, повышающим чувствительность бронхиальных рецепторов и способствующим обострению болезни. Среди обязательных компонентов БА выделяли следующие: астма - это заболевание, вызываемое обструкцией дыхательных путей. Такая обструкция обратима, имеет место гиперреактивность дыхательных путей, бронхиальная эозинофилия и эозинофильный лейкоцитоз.

В 1972-1973 гг. при тяжелых формах БА стали широко применять системные глюкокортикостероиды. Однако, по мнению многих зарубежных ученых, данные препараты в высоких дозах влияли на развитие сердечно-сосудистой (фибрилляция желудочков, ишемия миокарда) и эндокринной патологии и породили стероидозависимых больных БА [5]. В середине 1970-х гг. был впервые разработан и применен ингаляционный глюкокортикостероид, т. е. был доказан полный контроль над БА при постоянном использовании ингаляционных глюкокортикостероидов.

К 1983 г. Р.Г. Даниляком, А.Г. Чучалиным, Г.Б. Федосеевым были разработаны основные методы лечения и купирования приступов при БА. Для снятия обострения, прежде всего, вводили внутривенно капельно эуфиллин, для купирования приступов применяли селективные бета2-симпатомиметики. Была продемонстрирована эффективность муколитических препаратов, так как обструкция бронхов сопровождалась выделением густой и вязкой мокроты. При выраженном бронхообструктивном синдроме с дыхательной недостаточностью применяли системные глюкокортикостероиды.

В 1984 г. Г.Б. Федосеев предложил следующее определение БА - «это хроническое рецидивирующее заболевание с преимущественным поражением дыхательных путей, которое характеризуется измененной реактивностью бронхов, обусловленной специфическими иммунологическими (или) не иммунологическими механизмами и обязательным клиническим признаком которого является приступ удушья» [1,22]. Огромной заслугой профессора Федосеева Г. Б. является создание классификации с выделением десяти клинко-патогенетических вариантов заболевания. Данная классификация позволила практикующим врачам более осознанно подходить к диагностике БА, как гетерогенному заболеванию и назначать адресную, патогенетически оправданную терапию для каждого пациента. Следует отметить, что современные фенотипы БА, описываемые в международных рекомендациях, до сих пор не могут сравниться по значимости и ценности для практического врача с классификацией Г. Б. Федосеева [14,17,22,28].

Ученик академика Н.С. Молчанова Е.В. Гембицкий, занимаясь проблемой БА, полагал, что гиперреактивность бронхов имеет место не только при бронхиальной астме, но и при хроническом бронхите, вирусных респираторных заболеваниях. В своем

определении бронхиальной астмы Е.В. Гембицкий и др. (1983) высказали предположение, что это хроническое рецидивирующее заболевание, проявляющееся приступами экспираторной одышки или другими диффузными обструктивными нарушениями бронхиальной проходимости, в основе которой лежит аллергическая реакция в клетках и тканях бронхиального дерева.

С данным мнением были согласны и зарубежные пульмонологи F. Hargreave, P.M. O'Byrne (1989), считавшие бронхиальную астму заболеванием, характеризующимся вариабельной обструкцией дыхательных путей и развитием специфической и неспецифической гиперчувствительности.

В 1960–70 гг. возникали творческие союзы ведущих специалистов и клиник страны. В Москве проводились совместные конференции клиники, возглавляемой Е.М. Тареевым, патофизиологической и аллергологической лаборатории, которой руководил А.Д. Адо; позже к ним присоединилась клиника П.Н. Юренева. Особую роль в развитии отечественной пульмонологии сыграл Б.Е. Вотчал – блестящий клиницист, основоположник клинической фармакологии, разработчик отечественного пневмотографа [32].

Весной 1921 г. было также создано Петроградское терапевтическое общество по инициативе группы петроградских терапевтов как преемника Общества русских врачей. Первое организационное заседание состоялось 28 апреля 1921 г. В последующем оно было преобразовано в Ленинградское научное общество терапевтов имени С.П. Боткина, а позже (и по настоящее время) – в Санкт-Петербургское общество терапевтов им. С.П. Боткина.

За свою 90-летнюю историю Общество практически не прерывало свою работу, даже в годы блокады Ленинграда. С 1955–1972 гг. действительный член АМН СССР, профессор Н.С. Молчанов был председателем Ленинградского общества терапевтов им. С.П. Боткина, с 1964 – 1972 гг. был заместителем председателя Всесоюзного общества терапевтов. Как председатель общества Н.С. Молчанов активно сотрудничал с научной школой П.К. Булатова и Г.Б. Федосеева, участвовал в дискуссиях и принятии ключевых решений, касающихся всестороннего изучения проблем бронхиальной астмы.

С именем Н.С. Молчанова связан один из важнейших этапов развития отечественной пульмонологии. Являясь руководителем проблемной комиссии «Физиология и патология легких» при Ученом совете Министерства здравоохранения СССР и будучи главным терапевтом Вооруженных сил СССР, он отчетливо понимал актуальность инфекционных и неинфекционных заболеваний дыхательной системы. Поэтому он приложил максимум усилий для создания отдельной специальности «Пульмонология» в структуре медицинских специальностей МЗ СССР.

Современная концепция бронхиальной астмы в свете международных и Российских рекомендаций. Международное обсуждение проблемы бронхиальной астмы - Глобальная инициатива по астме (GINA) - была инициирована в 1993 году в сотрудничестве с Национальным институтом сердца, легких и крови, Национальными институтами здравоохранения (США) и ВОЗ. Первой его попыткой было создание консенсусного отчета по лечению астмы, который был нацелен на преодоление разрыва между различными вариантами лечения и включением и внедрением инновационных форм лечения в повседневную клиническую практику. Первый доклад, опубликованный в 1995 году, «Глобальная стратегия лечения и профилактики астмы», была переведена на несколько языков, получила широкое распространение и послужила основой для нескольких рекомендаций по астме во всем мире. GINA и другие руководящие принципы были основаны главным образом на консенсусе экспертного мнения, с тем чтобы использовать основанную на строгости классификационную систему в качестве руководства к лечению. Однако в конце 1990-х годов в руководящих принципах произошел значительный сдвиг парадигмы от классификации на основе фактических данных в качестве основы для лечения астмы. Второй важный сдвиг связан с классификацией астмы в соответствии с уровнем контроля заболеваний в качестве руководства по лечению, которое впервые было реализовано в пересмотренных руководствах GINA 2006 года. Начиная с их первого появления руководящие принципы астмы играли ведущую роль в распространении информации об астме. К тому же, они оказали существенное влияние на стандартизацию лечения заболевания во всем мире, что, вероятно, продолжится в будущем [37].

Терапевтическая программа, позволяющая обеспечивать эффективный контроль над течением БА, включает в себя следующие группы лекарственных средств: коротко- и длительнодействующие β_2 -агонисты (КДА, ДДБА), ингаляционные и системные глюкокортикостероиды (ИКС, СКС), модификаторы метаболизма лейкотриенов, антихолинергические препараты короткого и длительного действия, кромоны, теофиллин и специфическую иммунотерапию аллергенами.

В 2018 году традиционно был опубликован отчет экспертов GINA, основанный на двухгодичном кумулятивном обзоре литературы [37], содержащий результаты новейших исследований, адаптированных для применения в клинической практике. В данном отчете изменения затрагивают концепцию «независимых факторов риска», способствующих обострению заболевания, как у взрослых, так и у детей. При этом главным фактором признана неконтролируемая астма. В качестве дополнительного независимого фактора риска добавлена высокая степень бронхиальной обструкции. Так же в качестве

дополнительных факторов риска, способствующих постоянному ограничению воздушного потока, указываются профессиональное облучение, курение, гиперсекреция слизи, недоношенность, низкий вес при рождении, большая прибавка массы тела в младенчестве. Из перечня факторов риска были удалены «основные психологические или социально-экономические проблемы».

В ступенчатой терапии астмы, изменения в 2018 г. коснулись раннего применения ИКС, комбинированной терапии ИКС с пролонгированными бета-агонистами (ПБА), а также лечения тяжелой астмы, подтвержденные данными новых исследований.

Известно, что менеджмент БА базируется на непрерывном цикле из трех последовательных действий: оценка симптомов, назначение терапии, оценка ответа на терапию. Для контроля над симптомами БА и уменьшения рисков применяется ступенчатый подход, отображенный на рисунке 1.



Рис. 1. Ступенчатый подход к терапии БА

Шаг 1. КБА при необходимости, применяется только для пациентов с редкими симптомами, отсутствием ночных и утренних симптомов, а также обострений в течение последних 12 месяцев, с нормальным уровнем ОФВ1. В качестве альтернативы у пациентов с высоким риском обострений могут использоваться низкие дозы ИКС.

Шаг 2. Низкие дозы ИКС+КБА при необходимости, используется как альтернатива: АЛТР (антилейкотриеновые препараты) менее эффективны, чем ИКС; комбинация ИКС/КБА быстрее устраняет симптомы и снижает ОФВ₁, чем монотерапия ИКС; при сезонной аллергической астме ИКС назначают без промедления и применяют в течение 4 недель после окончания воздействия аллергена.

Шаг 3. Низкие дозы ИКС/ПБА в качестве поддерживающей терапии + КБА при необходимости либо ИКС/формотерол. Для пациентов с обострениями БА чаще 1 раза в год комбинация ИКС/формотерол более эффективна, чем ИКС/ПБА+КБА при необходимости. Альтернатива: средние дозы ИКС. Для взрослых пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли и сопутствующим аллергическим ринитом на фоне приема ИКС следует рассмотреть возможность аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Дети 6-11 лет: средние дозы ИКС. Альтернатива: низкие дозы ИКС/ПБА.

Шаг 4. Низкие дозы ИКС/формотерол или средние дозы ИКС/ПБА + КБА при необходимости. Альтернатива: добавление тиотропия у пациентов старше 12 лет с обострениями в анамнезе; высокие дозы ИКС/ПБА – низкая эффективность при высоких рисках; возможно рассмотрение добавления АЛТР или теофиллина (взрослые). У взрослых пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли и сопутствующим аллергическим ринитом, и обострениями на фоне приема ИКС рассмотреть возможность АСИТ (в случае прогнозируемого ОФВ₁ $\geq 70\%$).

Шаг 5. Углубленная диагностика и добавочная терапия. Добавочная терапия включает в себя тиотропий (для пациентов ≥ 12 лет с обострениями в анамнезе) и биологическую терапию: препараты анти-IgE (для детей ≥ 6 лет с тяжелой формой астмы, которая не поддается контролю на Шаге 4 – (уровень доказательности А) и анти-ИЛ-5 при тяжелой эозинофильной астме, которая не контролируется на предыдущем этапе лечения (уровень доказательности А). Альтернатива: низкие дозы оральных кортикостероидов (эквивалент преднизолона $\leq 7,5$ мг в сут) могут быть эффективными у некоторых взрослых с тяжелой формой астмы (уровень доказательности D), однако следует предупредить пациента о ряде побочных эффектов при длительной терапии (уровень доказательности B). Данный вариант лечения следует рассматривать только у взрослых с плохим контролем симптомов и/или частыми обострениями, несмотря на правильность выполнения техники ингаляций и достаточную приверженность терапии на Шаге 4, а также после исключения других факторов, способствующих развитию обострений.

Другие методы лечения могут рассматриваться как дополнение к фармакотерапии в достижении контроля над симптомами и снижении риска обострений. Доказательства

высокого уровня получены для следующих рекомендаций: при каждом визите курящего пациента акцентировать его внимание на необходимости отказаться от вредной привычки, одновременно обеспечив ему доступ к соответствующим консультациям и информационным ресурсам; также посоветовать близким или опекунам пациента исключить курение в его окружении; поощрять людей с астмой к регулярной физической активности, которая в целом благоприятно влияет на здоровье; предоставлять рекомендации относительно купирования бронхоспазма, вызванного физическими упражнениями; в случае профессиональной астмы тщательно собрать анамнез, выявить и по возможности устранить воздействие профессиональных аллергенов; перед назначением НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) уточнить наличие/отсутствие БА.

Хотя у сенсibilизированных пациентов воздействие аллергенов и провоцирует развитие клинической картины астмы, в реальности прерывание контакта с ними часто бывает недостижимым. Также не рекомендуется опасаться некоторых распространенных триггеров астматических симптомов (физические упражнения, смех), а воздействие других факторов (вирусная инфекция, стресс) следует контролировать с помощью фармакотерапии.

Несмотря на достижения в лечении пациентов с БА, острым остается вопрос о тяжелых формах заболевания. За последние 10 лет Российское респираторное общество дважды проводило эпидемиологическое исследование, целью которого являлся анализ эффективности проводимых лечебных программ. Согласно полученным данным, доля больных с тяжелой формой БА превышает 20 %, что означает предельно низкую эффективность обсуждаемых медикаментозных методов лечения. Ее причинами являются поздняя диагностика и базисная терапия, неадекватный выбор лекарственных средств, низкий уровень сотрудничества между врачом и пациентом, наличие трудных для терапии фенотипов БА, к которым относятся тяжелая атопическая БА, аспириновая БА, БА при ожирении, БА курильщика, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией. Аналогичные данные были опубликованы в Западной Европе и США.

Гистологические исследования биопсийного материала из лёгких больных тяжелой БА продемонстрировали существование двух вариантов. Первый ассоциирован с повышенным содержанием эозинофилов и утолщением базальной мембраны. Такой вариант развития БА обусловлен воспалительной реакцией, приводящей к эозинофилии мокроты, называется 2 типом воспаления, «аллергическим», реализуемым с участием Т-хелперов 2 типа (Th-2) и врожденными лимфоидными клетками 2 типа (ILC-2). Для этого типа воспаления характерно повышение уровня ИЛ-4, 5, 13 и гранулоцитарно-

макрофагального колониестимулирующего фактора, способствующего выживанию эозинофилов. Перечисленные цитокины также влияют на базофилы и тучные клетки [39].

Второй вариант патогенеза БА характеризуется низким содержанием эозинофилов и отсутствием изменений в субэпителиальной базальной мембране. Такой вариант относят к категории не Th2 БА, и обусловлен нейтрофильным воспалением, в инициации которого, играют превалирующую роль цитокины ИЛ-6 и ИЛ-17 [16].

С учетом патогенетических механизмов развития БА в современной медицинской разработаны т. н. "биомолекулы", которые, в отличие от всех существующих лекарственных групп, по структуре и функциям близки к существующим в организме человека. Они способны селективно взаимодействовать с клетками-"мишенями" или их рецепторами. Терапевтическими мишенями "биомолекул" при БА являются IgE, IL-5, IL-4, лимфоциты CD4 и TNF-α.

В 1990-е гг. коммерческое развитие получили моноклональные антитела (**омализумаб**). Омализумаб зарегистрирован в РФ для лечения тяжелых форм БА как у детей, так и у взрослых. Ключевым механизмом действия, обуславливающим эффективность омализумаба, является способность моноклональных анти-IgE-антител связывать молекулы свободного циркулирующего IgE, тем самым значительно снижается способность эффекторных клеток к дегрануляции и последующему высвобождению медиаторов аллергического воспаления.

Другой биологической мишенью в лечении БА является интерлейкин-5 (IL-5). Этот цитокин играет важную роль в процессе созревания эозинофилов, их миграции и апоптоза. В настоящее время разработаны три молекулы моноклональных антител против ИЛ-5. Две из них – **меполизумаб** (гуманизированное моноклональное антитело IgG1, каппа) и **реслизумаб** (гуманизированное моноклональное антитело (IgG4k) взаимодействуют со свободным ИЛ-5, одна – **бенрализумаб** – взаимодействует с альфа-цепью высокоаффинного рецептора для ИЛ-5. III фаза клинических испытаний, которая закончилась в мае 2017-го, показала, что через 28 недель после начала терапии бенрализумаб сокращает потребление глюкокортикоидов на 75% (на 25% в группе плацебо), а частота приступов астмы в годовом исчислении снижается на 55–70% [42].

Фармакологические компании занимаются и другими интерлейкинами – ИЛ-13 и ИЛ-4. В 2016 году Roche представила результаты III фазы испытаний препарата **лебрикизумаб** для пациентов с повышенным уровнем сывороточного периостина или эозинофилов крови. Однако, эффект оказался менее выраженным, чем в исследованиях II фазы, где у больных с повышенным уровнем периостина отмечалось 60-процентное снижение числа астматических приступов.

Хорошие перспективы у **дупилумаба** – антагониста рецептора IL4R. Действие препарата основано на ингибировании общего рецептора ИЛ-4 и ИЛ-13. Дупилумаб уже зарегистрирован в США как средство для лечения атопического дерматита и сейчас проходит III фазу клинических испытаний для применения при неконтролируемой персистирующей астме у взрослых и подростков 11–16 лет.

Решение вопроса назначения таргетной терапии принимается с участием врачей экспертов, врачебной комиссии и консилиума. Лечение иммунобиологическими препаратами проводится врачом специалистом (аллергологом, пульмонологом, иммунологом).

Особенностью эффективного назначения указанных дорогостоящих биопрепаратов является необходимость поиска чувствительных и специфичных биомаркеров, позволяющих разработать четкие аргументированные критерии для определения группы больных с наиболее высокой прогнозируемостью положительного ответа на терапию. Кроме того, поскольку речь идет о неопределенной длительности лечения, необходимы критерии для оценки эффективности терапии и целесообразности ее продолжения [38].

В случае неэффективности проводимой терапии с использованием биологических молекул, пациенты возвращаются к ранее применявшемуся лечению, с возможным добавлением к нему системных ГКС или иных альтернативных методов лечения (ступень 5 согласно GINA, 2018 (макролиды, бронхиальная термопластика, возможные методы лечения без доказательной базы) [36].

Российское медицинское сообщество имеет собственные стратегии по лечению бронхиальной астмы. Документом, в котором закреплены основные подходы к диагностике и лечению патологии, являются «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы». В основном эти рекомендации совпадают с пунктами стратегии GINA, учитывая отечественные наработки. Прогрессивным шагом является создание алгоритма обследования пациента с подозрением на бронхиальную астму, нашедшим отражение в Национальных рекомендациях Российского респираторного общества 2018 года [27].

Таким образом, необходимо продолжить работу по дифференциации фенотипов БА, что позволит проводить таргетную терапию лекарственными препаратами новых классов, основываясь на выделенных фенотипах заболевания [16]. Данная задача будет решаться путем совместных усилий зарубежных и отечественных экспертов.

Современная научная школа Н.С. Молчанова в изучении проблемы БА: достижения и результаты. Деятельность Н. С. Молчанова как учёного и педагога

неразрывно связана с 1 кафедрой (терапии усовершенствования врачей) ВМедА, где под его руководством, реализовывались многочисленные научные проекты, касающиеся заболеваний легких. Возглавляя кафедру с 1948 г. по 1972 г., Н. С. Молчанов создал множество направлений научной работы, научную школу, подняв пульмонологию в нашей стране на высокий международный уровень, оставив после себя большое количество научных трудов и создав предпосылки для дальнейших исследований в этой области [33,34].

Все современные разработки 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей), касающиеся проблемы бронхиальной астмы, являются продолжением направлений научной школы академика Н. С. Молчанова, возглавляемой в настоящее время профессором М.А. Харитоновым. Необходимо отметить, что интересы научной деятельности Н. С. Молчанова, касающиеся пульмонологии, не исчерпывались одной лишь пневмонией.

Н. С. Молчанов первый в нашей стране начал серьезное изучение эпидемиологии ХНЗЛ. В стенах Военно-медицинской академии проводилось углубленное клиническое обследование больных хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких (ХНЗЛ), включая БА, с использованием новейших методов инструментальной и лабораторной диагностики. Изучение вентиляции, диффузионной способности легких, газового состава крови, гемодинамики большого и малого круга кровообращения, а также полярографическое исследование напряжения кислорода в тканях позволило проследить основные патогенетические механизмы дыхательной недостаточности, артериальной гипоксемии, тканевой гипоксии при ХНЗЛ и предложить ряд обоснованных рекомендаций по их коррекции [33,34].

Начиная со второй половины 60-х годов, Н. С. Молчанов занимался изучением функции внешнего дыхания при «хронических пневмониях», самой распространённой формой ХНЗЛ того периода. В изучении этого вопроса, наряду с работниками кафедры, активную роль играли сотрудники Николая Семеновича из группы Академии медицинских наук (О. В. Коровина, И. П. Смирнов, Г. П. Хлопотова, Н. А. Анисимова, Б. С. Агов, И. Г. Куренкова). Были проведены детальные исследования функции внешнего дыхания при различных стадиях и проявлениях хронической пневмонии. При анализе результатов (Г. П. Хлопотов) сделан вывод о том, что функциональные нарушения обусловлены прежде всего состоянием бронхиального дерева, а не хроническим воспалением в паренхиме легких, что создало предпосылки для дальнейших исследований, касающихся воспаления и гиперреактивности бронхов у больных ХНЗЛ и, в частности, у пациентов БА [33,34].

Интересная работа, посвященная лечению бронхиальной астмы, была выполнена учеником Н. С. Молчанова и Д. Я. Шурыгина – Грозовским Ю. Р., написавшим в 1975 г. диссертацию на тему «Некоторые клинико-функциональные изменения у больных хронической пневмонией с бронхообструктивным синдромом и бронхиальной астмой при лечении имураном». Предпосылками для создания данного труда были накопленные к тому времени знания об иммунологических механизмах развития астмы и стремление повлиять на них. Было продемонстрировано, что назначение имурана в малых дозах приводит к существенному улучшению клинической картины заболевания, росту функциональных показателей, не вызывая значимых побочных эффектов и не оказывая влияния на процессы кроветворения [9].

Как уже было отмечено, разработка клинико-патогенетических вариантов БА академиком Федосеевым Г. Б. явилась важнейшим шагом к пониманию сути происходящих процессов, создала предпосылки для адресного, осмысленного подбора терапии при данном заболевании. Важнейшим этапом в формировании наших знаний о данном заболевании явилось выделение иммунных и неиммунных форм патологии, что следует рассматривать, как диалектическое развитие классификации А.Д. Адо и П.К. Булатова.

К числу неиммунных – Г. Б. Федосеев относил, среди прочих, и дисгормональные варианты развития астмы. Учение о дисгормональных механизмах формирования бронхиальной астмы получило своё продолжение в работах яркого представителя школы Н.С. Молчанова – профессора 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) В.В. Вытрищак, дополнившего классификацию заболевания новым механизмом – инсулинзависимым. Начав свою научную деятельность еще под руководством Д.Я. Шурыгина, и посвятив кандидатскую диссертацию вопросам гуморальной регуляции клеточного метаболизма при сахарном диабете, профессор Вытрищак В. В. продолжил научные изыскания уже в области пульмонологии, в частности изучению механизмов БА.

В своей докторской диссертации «Эндокринные и иммунные аспекты формирования клинических вариантов бронхиальной астмы, возможности рациональной терапии» (1993) Вытрищак В.В. изучил тонкие механизмы влияния различных гормонов на течение заболевания, рассмотрел патогенетическую связь между дисфункцией эндокринной системы и нарушениями внутриклеточного метаболизма, ведущих к патологии дыхательной системы в виде бронхоспастических реакций, характерных для БА. В рамках своей научной работы Вытрищак В.В. проводил оценку уровней АКТГ, кортизола, инсулина, СТГ, половых гормонов, альдостерона у больных БА и их влияния на течение заболевания. Также проводился анализ иммунного статуса пациентов. Одним из основных фундаментальных результатов работы стало обоснование нового патогенетического

механизма БА – инсулинозависимого, проявляющегося преобладанием парасимпатического звена регуляции в виде содружественного повышения уровня инсулина, активности цГМФ и кислой фосфатазы внутриклеточно.

Было доказано, что БА с инсулинозависимым механизмом патогенеза характеризуется изначально тяжелым течением, недостаточной эффективностью глюкокортикостероидов и частыми проявлениями синдрома Иценко-Кушинга при их применении. При этом терапией выбора у таких пациентов является лечебное голодание, при котором положительная клиническая динамика сопровождается снижением инсулинемии, цГМФ, кислой фосфатазы внутриклеточно. Высокий методологический уровень диссертации, позволивший связать клинические проявления астмы, гормональный статус и внутриклеточные процессы отражает многолетние научные традиции школы Н. С. Молчанова и является одним из эталонов научной работы для практикующих врачей и научных работников [7].

Дальнейшее развитие учения о БА привело к широкому применению немедикаментозных методов лечения. Развивая данную тематику, К.А. Рамазанова в 1996 г., написала кандидатскую диссертацию на тему «Применение плазмафереза и аутоотрансфузии ультрафиолетом-облученной крови в комплексной терапии больных бронхиальной астмой», в которой продемонстрировала высокую эффективность эфферентных методов терапии, создав предпосылки для широкого применения плазмафереза при лечении больных с тяжелыми формами астмы [19,20,30].

Учитывая высокую значимость заболевания во всех возрастных группах, сотрудник кафедры Ю.В. Рудаков, в 2009 году, под руководством профессора Казанцева В. А., выпустил диссертацию на тему «Клинико-лабораторные особенности бронхиальной астмы у больных с дебютом заболевания в пожилом возрасте». Было доказано, что у больных с дебютом БА в пожилом возрасте имеются характерные особенности клинических проявлений заболевания, в частности, частое отсутствие типичных приступов удушья; высокая частота ночных и дневных симптомов; увеличение выраженности и снижение обратимости бронхиальной обструкции; высокое содержание эозинофилов и нейтрофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и мокроте; наличие множества сопутствующих заболеваний, преимущественно сердечно - сосудистой патологии. У больных БА пожилого и старческого возраста были детально изучены патогенетически значимые изменения иммунной системы, в том числе содержание CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD25+ субпопуляций лимфоцитов, уровни ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО α , Ig G и общего Ig E, циркулирующих иммунных комплексов и фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов. Впервые у больных БА с дебютом заболевания в пожилом возрасте было установлено повышение

функциональной активности симпато-адреналовой и снижение функции тиреоидной системы [21].

Насущный запрос современной медицины на изучение течения БА у коморбидных пациентов, особенно у больных БА в сочетании с сердечно-сосудистой патологией, привел к созданию на 1 кафедре (ТУВ) научного направления, занимавшегося особенностями течения БА у больных ишемической болезнью сердца. Так, в работах М.И. Хрустальной (2008) и Ю.С. Сорокиной (2009), выполненных под руководством профессоров Харитонов М.А. и Шустова С.Б., изучались легочно-сердечная гемодинамика, липидный спектр, коронарный кровоток, некоторые факторы нейро-гуморальной регуляции функционирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с сочетанием ИБС и БА. Было продемонстрировано взаимоотношающее влияние двух заболеваний, патологическое влияние бронхиальной обструкции на легочный и коронарный кровоток, развитие дисфункции миокарда правого и левого желудочков сердца, отрицательно влияющее не только на течение ИБС, но и усугубляющее вентиляционные нарушения при БА [2,3,4,6,23,29,31,35].

Функциональное состояние гипоталамико-гонадной системы у мужчин, больных бронхиальной астмой было изучено под руководством профессоров Харитонов М.А. и Баранова В.Л. в кандидатской диссертации М.В. Куандыковой (2009). Было установлено, что при среднетяжелой БА выявлялось снижение стероидогенной функции тестикул на фоне активации тропных гормонов, при тяжелом течении заболевания отсутствовал компенсаторный подъем лютеинизирующего гормона в ответ на снижение уровня тестостерона. Показано, что по мере нарастания тяжести заболевания происходит увеличение содержания плазменного глобулина, связывающего половые гормоны, приводящее к относительной недостаточности свободного тестостерона. Были предложены способы коррекции андрогенодефицита у больных со среднетяжелой и тяжелой БА [12,13].

Важным для практической медицины результатом работы М.В. Куандыковой были данные о том, что базисное применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) у больных БА мужчин не влияет на состояние гипоталамико-гонадной системы и половую функцию, а при среднетяжелой форме заболевания в значительной мере предупреждает подавляющее действие системных ГКС на выработку эндогенного кортизола при проведении курсов парентеральной гормональной терапии.

Заключение. В настоящее время, систематическая работа международных и российских экспертов, постоянное обновление Российской национальной программы

позволили сформировать единую позицию в борьбе с БА и достичь существенных успехов в диагностике и лечении этого заболевания, снизить летальность и инвалидизацию больных. Российское медицинское сообщество имеет собственные стратегии по лечению БА. Документом, в котором закреплены основные подходы к диагностике и лечению патологии, являются «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы» [8,25]. Эти рекомендации согласуются с позициями международных документов, но и учитывают ценные отечественные наработки.

Несмотря на множество научных исследований и публикаций, БА, по-прежнему, является актуальной проблемой современного здравоохранения. Лишь совокупный опыт российских и зарубежных врачей, дальнейшие исследования в этой области, широкий обмен мнениями создадут предпосылки для победы над этим тяжелым недугом. С целью привлечь внимание общественности всего мира к проблеме БА и возможностям ее решения, международное сообщество стало инициатором проведения ежегодного Всемирного дня по борьбе с БА (первый вторник мая), начиная с 1998 г.

В стенах кафедры, которую возглавлял действительный член АМН СССР профессор д.м.н. Н.С. Молчанов, его научной школой продолжают научно-исследовательские работы, посвященные решению различных аспектов проблемы БА.

Литература

1. Адо А.Д., Федосеев Г.Б. К вопросу о развитии представлений о бронхиальной астме и ее классификации по А.Д. Адо и Г.К. Булатову // Терапевтический архив. 1984. — №3. — С. 11-15.
2. Баранов В.Л., Харитонов М.А., Куандыкова М.В. Влияние глюкокортикостероидной терапии у мужчин больных бронхиальной астмой на эректильную функцию // Юбилейная научная конференция с международным участием, посвященная 175-летию со дня рождения С.П. Боткина. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 126–127.
3. Баранов В.Л., Харитонов М.А., Хрусталева М.И. Изучение диастолической функции левых и правых отделов сердца у больных бронхиальной астмой с помощью стандартной эхокардиографии и импульсной тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии // Эндокринная патология и сердечно-сосудистая система: проблемы, задачи, пути решения. – Материалы конференции Северо-Западного региона РФ. – СПб., ВМедА. – 2007. – С. 54.
4. Баранов В.Л., Харитонов М.А., Хрусталева М.И. Сравнительная характеристика доплерографических исследований в оценке диастолической функции у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С.20 – 24.
5. Бронхиальная астма. / Под ред. Фадеева П.А. — М.: ОНИКС, 2010. — С. 160.
6. Буркова, Ю. С. Некоторые вопросы нейрогуморальной регуляции у пожилых пациентов хроническими обструктивными заболеваниями легких / Ю.С. Буркова, М.А. Харитонов, Б.А. Чумак // Материалы научно-практической конференции, посвящённой 180-летию кафедры факультетской терапии имени С. П. Боткина Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. — СПб.: ВМедА, 2016. — Вестник Российской военно-медицинской академии. – Приложение. – С. 21.
7. Вытрищак В. В. Эндокринные и иммунные аспекты формирования клинических вариантов бронхиальной астмы, возможности рациональной терапии: дисс... д-ра мед. наук / В. В. Вытрищак. – СПб.: ВМедА, 1993 г. – 419 с.
8. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / Под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
9. Грозовский Ю. Р. Некоторые клинико-функциональные изменения у больных хронической пневмонией с бронхоспазмом и бронхиальной астмой при лечении имураном: автореф. дис. канд. мед. наук / Ю. Р. Грозовский. – Ленинград: ВМедА, 1975. – 23 с.

10. История физикальной диагностики в биографиях, портретах и фактах. / Под ред. Ларинского Н.Е., Абросимова В.И. – Рязань, 2012. – С.98.
11. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атопической БА. М.: Российское респираторное общество, 2017 – С.53.
12. Куандыкова М. В. Функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы у мужчин, больных бронхиальной астмой: автореф. дис. канд. мед. наук / М. В. Куандыкова. – СПб.: ВМедА, 2008. – 25 с.
13. Куандыкова М.В., Баранов В.Л., Харитонов М.А. Влияние бронхиальной астмы и проводимой терапии на состояние гипофизарно-гонадной системы у мужчин // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.– 2009.– №.1. – С.33 – 38.
- 14.Курбачева О.М., Павлова К.С., Козулина И.Е. Современный подход к выбору терапии бронхиальной астмы: от клинических фенотипов к практическим аспектам // Русский медицинский журнал. 2013. — № 29. — С. 1452.
15. Мартышин О.О. Новый подход и важность контроля бронхиальной астмы // Украинский медицинский журнал. - 2017. — N. 2. — С. 5-18.
16. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее // Consilium Medicum. - 2016. - Том 18, № 11. – С. 30–38.
17. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии // Практическая пульмонология. 2014. – № 2. – С. 2—11.
18. Практическая пульмонология / Руководство для врачей под редакцией В.В. Салухова, М.А. Харитонova. – М., Гэзтар-Медиа. – 2017. – 410 с.
19. Рамазанова К. А. Применение плазмафереза и аутоотрансфузии ультрафиолетом-облученной крови в комплексной терапии больных бронхиальной астмой: автореф. дис. канд. мед. наук / К. А. Рамазанова. – СПб.: Гос. научный центр пульмонологии, 1996. – 19 с.
20. Рамазанова К.А., Харитонов М.А., Садыков Р.Р. Тяжелая бронхиальная астма / Учебное пособие для слушателей клинической ординатуры 1 факультета и циклов усовершенствования врачей (6 и 7 факультетов) – СПб.: ВМедА. 2014. – 52 с.
21. Рудаков Ю. В. Клинико-лабораторные особенности бронхиальной астмы у больных с дебютом заболевания в пожилом возрасте: автореф. дис. канд. мед. наук / Ю. В. Рудаков. – СПб.: ВМедА, 2009. – 28 с.
22. Руководство по пульмонологии / под ред. Н.В. Путова, Г.Б. Федосеева. – Л.: Медицина, 1984. – 504 с.

23. Сорокина Ю. С. Состояние сердечно-сосудистой системы и некоторых факторов нейро-гуморальной регуляции у пожилых больных хроническими обструктивными заболеваниями легких: автореф. дис. канд. мед. наук / Ю. С. Сорокина. – СПб.: ВМедА, 2009. – 25 с.
24. Труды по истории медицины / Под ред. М.В. Поддубный — Альманах РОИМ. Выпуск 2. –М.: Печатный дом «Магистраль», 2017. – 664 с.
25. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М.; Российское респираторное общество, Педиатрическое респираторное общество, 2016. – 118 с.
26. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. / Под ред. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С., и др. — М., 2016. — С. 149.
27. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2018 // Российское респираторное общество. – 2018. – 90 с.
28. Федосеев Г.Б. Многоликая бронхиальная астма — фенотипы и клинко-патогенетические варианты / Трофимов В.И., Шайлиева Л.О., Елисеева М.В., Крякунов К.Н. // Российский аллергологический журнал. 2012. – № 1. – С. 50—57.
29. Харитонов М. А., Хрусталева М.И. Диастолическая дисфункция у больных бронхиальной астмой // Сб.-резюме: 16-й национ. конгресс по болезням органов дыхания.— СПб., 2006.— №753.— С.207.
30. Харитонов М.А., Рамазанова К.А. Современные представления о лечении бронхиальной астмы// Terra medica.— 2001.— №1.— С.3 – 6.
31. Хрусталева М. И. Комплексная оценка легочно-сердечной гемодинамики у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. И. Хрусталева. – СПб.: ВМедА, 2008. – 19 с.
32. Чучалин А.Г. История становления и развития пульмонологии в России / Пульмонология, 2017 —Т. 27, N 2. — С. 143–153.
33. Шустов С. Б. Академик Н. С. Молчанов (в фотографиях и документах) / С. Б. Шустов, А. А. Будко. – СПб.: Нормед-Издат, 1998. – 164 с.
34. Шустов С. Б. Николай Семенович Молчанов (К 100-летию со дня рождения) / С. Б. Шустов (и др.). – СПб.: Нормед-Издат, 1997. – 93 с.
35. Шустов С.Б, Харитонов М.А., Кицышин В.П., Сухов В.Ю., Сорокина Ю.С. Сравнение эффективности современных методов диагностики ишемической болезни сердца у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) // Сб.-резюме: 16-й национ. конгресс по болезням органов дыхания.— СПб., 2006.— № 576.— С.161.

36. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2018 //

www.ginasthma.com.

37. Kroegel C, Wirtz H History of guidelines for the diagnosis and management of asthma: from opinion to control // Drugs. - 2009. - № 69(9). – P. 1189-1204.

38. Peters SP, Jones SP, Haselkorn SP et al. Real-World Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): Findings from a National Web-Based Survey // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. - Vol. 119. - P. 1454-1461.

39. Stephenson L. Monoclonal Antibody Therapy for Asthma // Clin Pulm Med. – 2017. - № 24. – P. 250-257.

40. Walsh GM. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma // Biologics. – 2013. - № 7. – P 7–11.