

Жизнеугрожающая бронхиальная астма у детей: от предикторов до прогноза

Н.Л. Потапова

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

Life-threatening bronchial asthma in children: from predictors to prognosis

N.L. Potapova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Угрожающее жизни обострение бронхиальной астмы может возникнуть при любой тяжести заболевания. Определение предикторов фатального состояния позволит выделить группы высокого риска развития астматического статуса. В настоящее время традиционная интенсивная терапия астматического статуса дополняется инновационными подходами в респираторной поддержке, бронходилатационной терапии, базисном сопровождении пациентов, перенесших жизнеугрожающую астму. К предикторам жизнеугрожающей бронхиальной астмы относят риновирусную инфекцию, тяжелое обострение в анамнезе, грибковую сенсibilизацию и возраст пациентов. Данное состояние на 25% увеличивает риск развития повторных угрожающих жизни обострений, что требует особого подхода к терапии и наблюдению пациентов на амбулаторном этапе. Данный обзор обращает внимание на современные подходы в терапии таких пациентов с целью унификации тактики ведения детей с астматическим статусом в Российской Федерации.

Ключевые слова: дети, жизнеугрожающая астма, предикторы, тактика ведения.

Для цитирования: Потапова Н.Л. Жизнеугрожающая бронхиальная астма у детей: от предикторов до прогноза. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 29–34. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-29-34

Life-threatening exacerbation of bronchial asthma can occur in patients with any severity of the disease. The selection of predictors of a fatal condition can help to identify the groups with high-risk of asthmatic status development. For the moment the traditional intensive care for asthmatic status has been supplemented with innovative approaches in respiratory support, bronchodilator therapy, and basic support for the patients after life-threatening asthma. The predictors of life-threatening bronchial asthma include rhinovirus infection, severe exacerbation in the anamnesis, fungal sensitization and age of patients. This condition increases the risk of repeated life-threatening exacerbations by 25%, and it requires a special approach to therapy and monitoring of patients at the outpatient stage. This review draws attention to modern approaches to the treatment of such patients in order to unify the management of children with asthmatic status in the Russian Federation.

Key words: children, life-threatening asthma, predictors, management

For citation: Potapova N.L. Life-threatening bronchial asthma in children: from predictors to prognosis. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(2): 29–34 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-29-34

Бронхиальная астма относится к наиболее частой хронической патологии органов дыхания у детей. Доля тяжелой детской астмы относительно небольшая – в среднем 4–5%, но вносит значительный вклад в затраты на лечение [1]. В 2015 г. в мире регистрировалось 358 млн человек, страдающих бронхиальной астмой [2]. Астма приводит к инвалидизации еще в детском возрасте, заметно снижая качество жизни маленьких пациентов [3]. Несмотря на то что в целом смертность от астмы снижается, остается категория пациентов с риском развития угрожающих жизни состояний [4, 5].

Тактика ведения больных с тяжелой бронхиальной астмой и ее осложнениями соответствует единой точке зрения в мировом медицинском сообществе, однако в форме национальных руководств она доступна не во всех странах [6]. Преимущественно

зарубежная информационная платформа по вопросам угрожающих жизни обострений бронхиальной астмы в детском возрасте обусловила актуальность анализа новых подходов по данному аспекту [7].

Мы провели систематический поиск по электронным базам данных PubMed, EMBASE database, Cochrane Library, Wiley, PUBFACTS, платформе Springer Link, научного издательского дома Elsevier, КиберЛенинка. Запланированная глубина поиска: с 2010 по 2020 г. Использованы комбинации слов: бронхиальная астма; дети; астматический статус; астма, близкая к смерти; терапия.

Дефиниции угрожающих жизни состояний при бронхиальной астме

В настоящее время терминология данных состояний определена недостаточно четко. Для мирового медицинского сообщества необходимо унифицированное определение угрожающего жизни состояния [8–10]. В 2015 г. был предложен термин CAS (critical asthma syndrome – критический астматический синдром), включающий такие понятия, как «астматический статус», «острая тяжелая астма», «рефрактерная

© Потапова Н.Л., 2021

Адрес для корреспонденции: Потапова Наталья Леонидовна – к.м.н., зав. каф. поликлинической педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-9670-9211

e-mail: nataliapotap@yandex.ru

672000 Чита, ул. Горького, д. 39 А

астма», «фатальная, или почти смертельная астма» и «хрупкая астма». Для астматического статуса характерно отсутствие ответа на начальную интенсивную терапию, а жизнеугрожающая астма сопровождается развитием прогрессирующей дыхательной недостаточности [11]. В 2019 г. список дополнен понятиями «потенциально фатальная астма» и отдельным фенотипом — астма, склонная к обострениям [12, 13].

В нашей стране наиболее часто используется термин «астматический статус», подразумевающий острое тяжелое, угрожающее жизни обострение бронхиальной астмы, характеризующееся отсутствием ответа на бронходилататоры и требующее оказания экстренной помощи в отделении реанимации и интенсивной терапии. Согласно отечественным клиническим рекомендациям (2019) астматический статус можно считать эквивалентным понятиям «почти смертельная астма» и «жизнеугрожающая астма» [14].

К критериям жизнеугрожающей астмы относят следующие:

- пиковая скорость выдоха 33% от лучших значений пациента;
- $SpO_2 < 92\%$, $PaO_2 < 60$ мм рт.ст.
- нормокапния ($PaCO_2$ 35–45 мм рт.ст.)
- отрывочные фразы (невозможность говорить полными предложениями)
- парадоксальный пульс (снижение систолического артериального давления более чем на 10 мм рт.ст. во время вдоха при неизменном диастолическом давлении) более 15 мм рт.ст., брадикардия, гипотензия
- изменение психического статуса
- отсутствие дыхательных шумов в легком при аускультации
- цианоз, истощение дыхательной мускулатуры
- оглушение или кома [15].

Предикторы развития жизнеугрожающей астмы

Возраст. С возрастом увеличивается число детей, нуждающихся в пребывании в отделении реанимации и интенсивной терапии в связи с развитием угрожающих жизни состояний на фоне базисной терапии ингаляционными кортикостероидами [16, 17].

Рекуррентные инфекции. К наиболее частым вирусным инфекциям, провоцирующим тяжелое обострение бронхиальной астмы, относятся инфекции, вызываемые риновирусами и энтеровирусами, выявляющимися в секрете дыхательных путей в 55–78% случаев [18, 19]. Основа действия риновируса — формирование дисфункции эпителия во время репликации вируса и инициация Th_2 -опосредованного иммунного ответа [20, 21].

Аэросенсибилизация. К числу наиболее значимых предикторов относят аэросенсибилизацию, при этом высокий уровень грибковой чувствительности напрямую связан с фенотипом тяжелой астмы и числом

госпитализаций в отделении реанимации и интенсивной терапии [22, 23].

Предыдущее обострение. Наиболее значимый предиктор — наличие обострения в анамнезе [24, 25]. Предшествующее лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии повышает вероятность повторного поступления в это отделение в 3,2 раза [26]. Отсутствие целевых показателей контроля бронхиальной астмы увеличивает риск частых обострений в разы, при этом регистрируются изначально низкие показатели легочной вентиляции у детей в возрасте от 1 года до 13 лет [27].

Другие предикторы. К менее значимым отнесены следующие предикторы: отсутствие письменного плана действий при приступе, низкий социально-экономический статус, коморбидные заболевания — аллергический ринит, ожирение, сахарный диабет и др. [28].

Терапия жизнеугрожающей астмы в отделении реанимации и интенсивной терапии

Стандартная терапия первой линии включает респираторную поддержку, ингаляции короткодействующих β_2 -агонистов, антихолинергических препаратов и назначение системных стероидов [29, 30].

Респираторная поддержка (рекомендации с учетом альтернативных вариантов). В мире отмечается тенденция к увеличению доли неинвазивной вентиляции легких, однако подчеркивается необходимость тщательного мониторинга больного во избежание возможной задержки интубации трахеи при нарастании тяжести состояния [31]. Использование гелий-кислородной смеси в соотношении от 80:20 до 60:40 демонстрирует значительное улучшение пиковой скорости выдоха и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у детей за счет более низкого сопротивления и уменьшения турбулентности воздушного потока [32]. Обсуждается опыт использования высокоточных назальных канюль, при этом отмечено общее удлинение периода респираторной поддержки при данном методе в сравнении с инвазивной вентиляцией легких [33]. Согласно данным F.K. Can и соавт. [34] прогностически благоприятным критерием для использования назальных канюль служит возраст младше 5 лет, высокие показатели SpO_2 при поступлении. Экстракорпоральная мембранная оксигенация приводит к лучшим исходам при астматическом статусе, однако опыт ее применения ограничен несколькими пациентами детского возраста и требуется дальнейшее продолжение исследования [35, 36].

Короткодействующие бронходилататоры (рекомендации с учетом альтернативных вариантов). Дети с тяжелым обострением должны получать 2,5 мг салбутамола в непрерывном режиме в течение 1 ч с последующей оценкой состояния. При улучшении состояния показан переход на прерывистый режим.

При ухудшении клинического состояния на фоне начальной терапии необходимо продолжать непрерывное ингалирование салбутамола (в дозе 7,5 мг/ч при массе тела <10 кг; 11,25 мг/ч при массе тела 10–20 кг или 15 мг/ч при массе тела >20 кг) [37, 38]. При введении салбутамола внутривенно следует учитывать нагрузочную дозу во избежание развития тахикардии и гипокалиемии под непрерывным контролем электрокардиограммы и мониторингом электролитов и лактата 2 раза в сутки [39].

Ипратропия бромид (рекомендации с учетом альтернативных вариантов). Доказана польза комбинированного ингалирования тиотропия бромида в дозе 0,25 (до 6 лет) и 0,5 мг (старше 6 лет) / 2,5 мл в течение 4–6 ч в сочетании с салбутамолом [40].

Глюкокортикостероиды (рекомендации с учетом альтернативных вариантов). Согласно данным Cochrane Airways Group ингаляционные глюкокортикостероиды при тяжелом обострении приводят к незначительному улучшению вентиляции легких, что не дает оснований применять их с достаточной эффективностью при угрозе жизни [41]. С большей значимостью данная группа используется при раннем назначении в качестве базисной терапии [42]. С целью оценки предпочтительного выбора преднизолона или дексаметазона проанализированы данные пациентов дошкольного возраста, при этом не выявлено значимых различий по эффективности этих препаратов [43].

Для купирования угрожающего жизни приступа используются пероральные формы глюкокортикостероидов в режиме от 3 до 5 дней в дозе 0,5–2 мг/кг/с, не более 80 мг по метилпреднизолону в сутки. Предлагается заменить одним приемом дексаметазона несколько приемов преднизолона, что может быть актуальным с учетом снижения минеральной аккреции костной ткани и повышения риска развития остеопении у детей с астмой при частом назначении пероральных курсов глюкокортикостероидов [44]. В недавних рандомизированных контролируемых исследованиях значимой разницы между группами пациентов, получавшими дексаметазон 0,3 мг/кг однократно и преднизолон 1 мг/кг/с в течение 3 дней, по клинической эффективности не было выявлено [45].

Терапия препаратами второй линии

Аминофиллин (рекомендации с учетом альтернативных вариантов). Частота использования метилксантинов в последние годы существенно снизилась, что связано с другими эффективными моделями купирования бронхообструкции и побочным действием данных препаратов [46]. Более того, использование аминофиллина увеличивает среднюю длительность пребывания детей с астматическим статусом в отделении реанимации и интенсивной терапии и положительный эффект достигим только при добавлении этого препарата к основной тера-

пии в течение первых 6 ч [47]. Тем не менее аминофиллин продолжает использоваться в числе первых трех препаратов начальной терапии статуса — после салбутамола и сульфата магния или в комбинации с бронходилататорами короткого действия [48]. Таким образом, целесообразность использования аминофиллина в детской практике остается спорным, требующим решения вопросом.

Сульфат магния (рекомендации с учетом альтернативных вариантов). Внутривенное применение сульфата магния при среднетяжелых и тяжелых приступах приводит к улучшению вентиляционных показателей в сочетании со снижением частоты госпитализаций и инвазивной вентиляции легких. Наибольшую эффективность раствор сульфата магния показывает при использовании в течение первого часа интенсивной терапии детей; при сохранении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду менее 60% рекомендуется продолжить его введение. Максимальный результат отмечается при болюсном введении препарата, при этом дозы значительно разнятся — от 25 до 75 мг/кг, но однозначно необходимой является доза, превышающая 20 мг/кг [49].

Небулизированный сульфат магния, по всей вероятности, не играет большой роли в лечении детей с обострением бронхиальной астмы [50]. При добавлении небулизированного раствора сульфата магния к ипратропия бромиду, салбутамолу отмечалось некоторое статистически незначимое улучшение состояния пациентов. Достоверность оценки осложняется невозможностью реально оценить изменение функции легких в некоторых возрастных группах.

Таким образом, сульфат магния может быть использован при среднетяжелых или тяжелых обострениях астмы с 2 лет у пациентов с минимальным ответом на бронходилататоры и кортикостероиды [51].

Ведение пациентов после выписки из стационара

Частота повторных госпитализаций позволяет оценить правильность ведения пациентов на амбулаторном этапе. Сочетание ингаляционных и системных глюкокортикостероидов приводит к повторной госпитализации на 14-й день у 1,3% детей, на 90-й день — у 6,3%. Важно, что в число повторно госпитализированных в эти сроки попадают 11% детей, которым затем потребовалось назначить системные стероиды перорально [52].

При назначении ингаляционных глюкокортикостероидов их доза должна быть увеличена не менее чем в 2 раза по сравнению с исходной на период не менее чем 6 мес [53]. Увеличение объема данной терапии в 4 раза уменьшает частоту обострений в целом, однако частота тяжелых состояний существенно не меняется [42]. Повышение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов приводит к уменьшению линейной скорости роста детей в 5 раз [54].

Отмечено, что прием системных стероидов в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 7 дней и более исключает их быструю отмену. Однако необходимо помнить и о побочных эффектах, возникающих на фоне приема пероральных глюкокортикостероидов длинными (до 15 дней) и короткими (5–7 дней) курсами: от рвоты и изменения массы тела до летального исхода. Снизить частоту нежелательных явлений возможно заменой пероральных препаратов на внутримышечные формы [55]. Согласно рекомендациям дозу ингаляционных кортикостероидов увеличивают в 2 раза на срок не менее 6 мес; перорально или внутримышечно кортикостероиды продолжают получать пациенты, нуждавшиеся в их применении в течение 7 дней и более.

Прогноз

После перенесенного угрожающего жизни состояния риск тяжелого обострения достаточно высокий и составляет около 25% в течение ближайших 12 мес [56]. Тактика предотвращения летальных исходов должна складываться из мониторинга будущих рисков путем анализа спирометрических показателей, использования биомаркеров бронхиальной астмы (эозинофилы, иммуноглобулин Е в крови, оксид азота в выдыхаемом воздухе) в диагностике и подборе терапии [57]. При формировании групп риска необходимо учитывать следующие направления: частота госпитализаций, в том числе тяжесть и сроки предыдущего обострения, обраще-

ние за неотложной помощью и незапланированные визиты к врачу [1]. Обязателен учет аэросенсибилизации и уровня эозинофилов в крови ($>300\text{--}400/\text{мкл}$) для определения таргетной терапии в случае тяжелого или фатального течения [58]. Следующее важное направление в предотвращении развития угрожающего жизни обострения — повышение приверженности и контроля методами электронного мониторинга (напр., SMS-оповещения с напоминанием о визите к врачу) астмы любой степени тяжести [59, 60].

Заключение

Бронхиальная астма остается очень серьезной проблемой независимо от возраста пациентов. Все технологии, которые существуют и к которым стремимся в настоящее время, ориентированы на своевременную диагностику, адекватное лечение, улучшение качества жизни и снижение летальности при данном заболевании. Угрожающие жизни состояния при детской бронхиальной астме выявляются реже, чем в предыдущие годы, но нигде не исчезли. Продолжаются исследования по внедрению инновационных методов респираторной поддержки пациентов, вариантов бронходилатирующих комбинаций при астматическом статусе. Таким образом, все изложенное позволяет сделать вывод о необходимости разработки и внедрения рекомендаций по ведению пациентов с астматическим статусом на специализированном и амбулаторном этапе медицинской помощи в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- GINA Difficult-to-treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients Diagnosis and management 2019 [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 29.03.2020. URL: <https://ginasthma.org>
- Brakema E.A., Tabyshova A., van der Kleij R.M.J.J., Soorobae T., Lionis C., Anastasaki M. et al. The socioeconomic burden of chronic lung disease in low-resource settings across the globe — an observational FRESH AIR study. *Eurostat Respir Res* 2019; 20(1): 291. DOI: 10.1186/s12931-019-1255-z
- Husam A., Turner S. Severe asthma in children — a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54(6): 778–787. DOI: 10.1002/ppul.24317
- Craig S., Babl F.E., Dalziel S.R., Gray C., Powell C., Al Ansari K. Acute severe paediatric asthma: study protocol for the development of a core outcome set, a Pediatric Emergency Research Networks (PERN) study. *Trials* 2020; 21(1): 1–12. DOI: 10.1186/s13063-019-3785-6
- Фурман Е.Г., Каржавина Л.И., Пономарева М.С., Хузина Е.А. Астматический статус в детском возрасте: клиническая практика и тактика ведения больных бронхиальной астмой. *Доктор. Ру* 2018; 11(155): 43–49. [Furman E.G., Karzhavina L.I., Ponomareva M.S., Huzina E.A. Status Asthmaticus at an Early Age: Clinical Practice and Management of Patients with Bronchial Asthma. *Doktor. Ru* 2018; 11(155): 43–49. (in Russ.)] DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-43-49
- Boeschoten Sh., de Hoog M., Kneyber M., Merkus P., Boehmer A., Buysse C. et al. Current practices in children with severe acute asthma across European PICUs: an ESPNIC survey. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 455–461. DOI: 10.1007/s00431-019-03502-9
- Menzies-Gow A., Bafadhel M., Busse W.W., Casale T.B., Kocks W.H.J., Ian D. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 757–765. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.006
- Barsky E.E., Giancola M.L., Baxi N.S., Gaffin M.J. A Practical Approach to Severe Asthma in Children. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 4: 399–408. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201708-637FR
- McMurray A., Cunningham S., Fleming L. Defining Near Fatal asthma — an international eDelphi study. *Eur Respir J* 2019; 54: PA949. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA949
- Bagnasco D., Folli Ch., Manfredi A., Menzella F., Caminati M., Paggiaro L.P. et al. Severe asthma: one disease many definitions. *Eur Respir J* 2019; 54: PA5060. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA5060
- Agnihotri N.T., Saltoun C. Acute severe asthma (status asthmaticus). *Allergy Asthma Proc* 2019; 40(6): 406–409. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4258
- Kenyon N., Zeki A.A., Albertson E.T., Louie S. Definition of Critical Asthma Syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 48(1): 1–6. DOI: 10.1007/s12016-013-8395-6
- Greenberger P.A. Potentially (near) fatal asthma. *Allergy Asthma Proc* 2019; 40(6): 403–405. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4257
- Denlinger L.C., Heymann P., Lutter R., Gern J.E. Exacerbation-Prone Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(2): 474–482. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.009

15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2017. [Federal clinical guidelines for Bronchial asthma, 2017. Электронный ресурс https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Бронхиальная%20астма%20дети%20СПР%20рубрикатор.v2_2017_обновление.pdf
16. Ross K.R., Gupta R., DeBoer M.D., Zein J., Phillips B.R., Mauger D.T. et al. Severe asthma during childhood and adolescence: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 145(1): 140–146. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.09.030
17. Kostakou E., Kaniaris E., Filiou E., Vasileiadis I., Katsaounou P., Tzortzaki E. et al. Acute Severe Asthma in Adolescent and Adult Patients: Current Perspectives on Assessment and Management. *J Clin Med* 2019; 8(9): 1283. DOI: 10.3390/jcm8091283
18. Adeli M., El-Shareif T., Hendaus M.A. Asthma exacerbation related to viral infections: An up to date summary. *J Family Med Prim Care* 2019; 8(9): 2753–2759. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_86_19
19. Гаймоленко И.Н., Петрова А.И., Дутова А.А., Марковский А.В. Бронхиальная обструкция при острых респираторных вирусных инфекциях у детей дошкольного возраста. *Забайкальский медицинский вестник* 2018; 2:77–82. [Gajmolenko I.N., Petrova A.I., Dutova A.A., Markovskij A.V. Bronchial obstruction in acute respiratory viral infections in preschool children. *Zabaikal'skii medicinskii vestnik*. 2018; 2:77–82. (in Russ.)]
20. Ritchie A.I., Jackson D.J., Edwards M.R., Johnston S.L. Airway epithelial orchestration of innate immune function in response to virus infection. A focus on asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 55–63. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-421MG
21. Fedele G., Schiavoni I., Nenna R., Pierangeli A., Frassanito A., Leone P. et al. Analysis of the immune response in infants hospitalized with viral bronchiolitis shows different Th1/Th2 profiles associated with respiratory syncytial virus and human rhinovirus. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 555–557. DOI: 10.1111/pai.12919
22. Hadebe S., Brombacher F. Environment and Host-Genetic Determinants in Early Development of Allergic Asthma: Contribution of Fungi. *Front Immunol* 2019; 10: 2696. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02696
23. Barnes C. Fungi and atopy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 57(3): 439–448. DOI: 10.1007/s12016-019-08750-z
24. Ardura-Garcia C., Arias E., Hurtado P., Bonnett L.J., Sandoval C., Maldonado A. et al. Predictors of severe asthma attack re-attendance in Ecuadorian children: a cohort study. *Eur Respir J* 2019; 54(5): 1802419. DOI: 10.1183/13993003.02419-2018
25. Ardura-Garcia C., Stolbrink M., Zaidi S., Cooper P.J., Blakey J.D. Predictors of repeated acute hospital attendance for asthma in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53(9): 1179–1192. DOI: 10.1002/ppul.24068
26. Cundiff K.M., Gerard J.M., Flood R.J. Critical Care Interventions for Asthmatic Patients Admitted From the Emergency Department to the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatric Emergency Care* 2018; 34(6): 385–389. DOI: 10.1097/pec.0000000000001163
27. Deliu M., Fontanella S., Haider S., Sperrin M., Geifman N., Murray C. et al. Longitudinal trajectories of severe wheeze exacerbations from infancy to school age and their association with early-life risk factors and late asthma outcomes. *Clin Exp Allergy* 2020; 50(3): 315–324. DOI: 10.1111/cea.13553
28. Denlinger L.C., Phillips B.R., Ramratnam S., Ross K., Bhakta N.R., Cardet J.C. et al. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(3): 302–313. DOI: 10.1164/rccm.201602-0419OC
29. Ильенкова Н.А., Степанова Л.В., Коноплева О.С., Алексеева О.В., Пастухова С.Ю. Астматический статус в педиатрической практике. Клинический случай. *Пермский медицинский журнал* 2019; 36 (4): 88–96. [Il'enkova N.A., Stepanova L.V., Konopleva O.S., Alekseeva O.V., Pastuhova S.Yu. Asthmatic status in pediatric practice. Clinical case. *Permskii meditsinskii zhurnal* 2019; 36(4): 88–96. (in Russ.)] DOI: 10.17816/pmj36488-96
30. Ramsahai J.M., Hansbro Ph.M., Wark P.A.B. Mechanisms and Management of Asthma Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 4: 423–432. DOI: 10.1164/rccm.201810-1931CI
31. Stefan M., Nathanson B., Lagu T., Priya A., Pekow P., Steingrub J. Outcomes of Noninvasive and Invasive Ventilation in Patients Hospitalized with Asthma Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(7): 1096–1104. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201510-701OC
32. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A. Heliox-driven β_2 -agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112(1): 29–34. DOI: 10.1016/j.anai.2013.09.024
33. Pilar J., Modesto I., Alapont V., Lopez-Fernandez Y.M., Lopez-Macias O., Garcia-Urabayen D. et al. High-flow nasal cannula therapy versus non-invasive ventilation in children with severe acute asthma exacerbation: An observational cohort study. *Med Intensiva* 2017; 41(7): 418–424. DOI: 10.1016/j.medin.2017.01.001
34. Can F.K., Anil A.B., Anil M., Zengin N., Durak F., Alparslan C. et al. Predictive factors for the outcome of high flow nasal cannula therapy in a pediatric intensive care unit: Is the SpO_2/FiO_2 ratio useful? *J Crit Care* 2018; 44: 436–444. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.09.003
35. Vutipongsatorn K., Fujitake E.A., Singh S. Extracorporeal membrane oxygenation in life-threatening asthma unresponsive to mechanical ventilation: a comparison of patient demographics and outcomes between a large London-based intensive care unit and an international registry. *Clin Med* 2019; 19(3): 19. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-3s-s19
36. Medar S.S., Derespina K.R., Jakobleff W.A., Ushay M.H., Peek G.J. A winter to remember! Extracorporeal membrane oxygenation for life-threatening asthma in children: A case series and review of literature. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55(2): E1–E4. DOI: 10.1002/ppul.24616
37. Vet N.J., de Winter B.C.M., Koninckx M., Boeschoten Sh. A., Boehmer A.L.M., Verhallen J.T. et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Salbutamol in Children with Refractory Status Asthmaticus. *Clinical Pharmacokinetics* 2020; 59: 257–264. DOI: 10.1007/s40262-019-00811-y
38. Indinnimeo L., Chiappini E., del Giudice M. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr* 2018; 44(1): 46. DOI: 10.1186/s13052-018-0481-1
39. Vasileiadis I., Alevrakos E., Ampelioti S., Vagionas D., Rovina N., Koutsoukou A. Acid-Base Disturbances in Patients with Asthma: A Literature Review and Comments on Their Pathophysiology. *J Clin Med* 2019; 8(4): 563. DOI: 10.3390/jcm8040563
40. Iramain R., Castro Rodriguez J.A., Jara A., Cardozo L., Bogado N., Morinigo R. et al. Salbutamol and ipratropium by inhaler is superior to nebulizer in children with severe acute asthma exacerbation: Randomized clinical trial. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54(4): 372–377. DOI: 10.1002/ppul.24244
41. O'Byrne P., Fabbri L.M., Pavord I.D., Papi A., Petruzzelli S., Lange P. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900491. DOI: 10.1183/13993003.00491-2019
42. McKeever T., Mortimer K., Wilson A., Walker S., Brightling C., Andrew Skeggs A. et al. Quadrupling Inhaled Glucocorticoid

- Dose to Abort Asthma Exacerbations. *N Engl J Med* 2018; 378: 902–910. DOI: 10.1056/NEJMoa1714257
43. Ruth A., Laura J., Joseph Z.J. Dexamethasone Compared to Prednisone for the Treatment of Children With Acute Asthma Exacerbations. *Pediatric Emergency Care* 2018; 34 (1):53–58. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001371
 44. Lee S.Y., Won H.K., Kim B.K., Kim S.H., Chang Y.S., Cho S.H. *et al.* Identification of a key gene module associated with glucocorticoid- induced derangement in bone mineral density in patients with asthma. *Sci Rep* 2019; 9(1): 20133. DOI: 10.1038/s41598-019-56656-9
 45. Bravo-Soto G.A., Harismendy C., Rojas P., Silva R., von Borries P.I. Dexamethasone as effective as other corticosteroids for acute asthma exacerbation in children? *Medwave* 2017; 17 (Suppl 2): e6931. DOI: 10.5867/medwave.2017.6931
 46. Morikawa M., Hagiwara Y., Gibo K., Goto T., Watase H., Hasegawa K. Methylxanthine use for acute asthma in the emergency department in Japan: a multicenter observational study. *Acute Med Surg* 2019; 6(3): 279–286. DOI: 10.1002/ams2.408
 47. Amnuaypattanon K., Limjindaporn C., Srivilaithon W., Dasanadeba I. Characteristics and outcomes of treatment in status asthmaticus patients at emergency department. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2019; 37(2): 87–93. DOI: 10.12932/AP-261217-0224
 48. Le Conte Ph., Terzi N., Mortamet G., Abroug F., Carteaux G., Charasse C. *et al.* Management of severe asthma exacerbation: guidelines from the Société Française de Médecine d'Urgence, the Société de Réanimation de Langue Française and the French Group for Pediatric Intensive Care and Emergencies *Ann Intensive Care* 2019; 9: 115. Published online 2019 Oct 10. DOI: 10.1186/s13613-019-0584-x
 49. Rower J.E., Liu X., Yu T., Mundorff M., Sherwin C.M.T., Johnson M.D. Clinical pharmacokinetics of magnesium sulfate in the treatment of children with severe acute asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73: 325–331. DOI: 10.1007/s00228-016-2165-3
 50. Knightly R., Milan S., Hughes R., Knopp-sihota J., Rowe B., Normansell R. *et al.* Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma (Review) *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11(11): CD003898. DOI: 10.1002/14651858.CD003898.pub6
 51. Graff D.M., Stevenson M.D., Berkenbosch J.W. Safety of prolonged magnesium sulfate infusions during treatment for severe pediatric status asthmaticus. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54(12):1941–1947. DOI: org/10.1002/ppul.24499
 52. Brittan M., Richardson T., Kenyon C., Sills M.R., Fieldston E., Hall M. *et al.* Association between Postdischarge Oral Corticosteroid Prescription Fills and Readmission in Children with Asthma. *J Pediatr* 2017; 180: 163–169.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.034
 53. Engelkes M., Janssens H.M., de Ridder M.A., Sturkenboom M.C., de Jongste J.C., Verhamme K.M. Real life data on incidence and risk factors of severe asthma exacerbations in children in primary care. *Respir Med* 2016; 119: 48–54. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.08.016
 54. Jackson D.J., Bacharier L.B., Mauger D.T., Boehmer S., Beigelman A., Chmiel J.F. *et al.* Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. *N Engl J Med* 2018; 378: 891–901. DOI: 10.1056/NEJMoa1710988
 55. Kirkland S.W., Cross E., Campbell S., Villa-Roel C., Rowe B.H. Intramuscular versus oral corticosteroids to reduce relapses following discharge from the emergency department for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD012629. DOI: 10.1002/14651858.CD012629.pub2
 56. Hamelmann E., von Mutius E., Bush A., Szeftler S.J. Addressing the risk domain in the long-term management of pediatric asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 31(3): 233–242. DOI: 10.1111/pai.13175
 57. Hamilton D., Lehman H. Asthma Phenotypes as a Guide for Current and Future Biologic Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 59(2): 160–174. DOI: 10.1007/s12016-019-08760-x
 58. Mavissakalian M., Brady S. The Current State of Biologic Therapies for Treatment of Refractory Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020; 59(2): 195–207. DOI: 10.1007/s12016-020-08776-8
 59. Kenyon C.C., Gruschow S.M., Quarshie W.O., Griffiths H., Leach M.C., Zorc J.J. *et al.* Controller adherence following hospital discharge in high risk children: A pilot randomized trial of text message reminders. *J Asthma* 2019; 56(1): 95–103. DOI: 10.1080/02770903.2018.1424195
 60. Фассахов Р.С. Легкая бронхиальная астма: от парадоксов к оптимизации терапии. *Медицинский совет* 2018; 15: 38–42. [Fassahov R.S. Mild bronchial asthma: from paradoxes to optimization of therapy. *Meditsinskii sovet* 2018; 15: 38–42. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-38-42

Поступила: 06.05.20

Received on: 2020.05.06

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.