



## ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И РАЗНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ СТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ

© Е.М. Булатова, З.В. Нестеренко

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

*Для цитирования:* Булатова Е.М., Нестеренко З.В. Внебольничные пневмонии у детей с бронхиальной астмой и разной длительностью стероидной терапии // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 7–12. <https://doi.org/10.17816/PED1027-12>

Поступила: 11.02.2019

Одобрена: 12.03.2019

Принята к печати: 22.04.2019

**Актуальность.** Продолжающийся рост уровня заболеваемости бронхиальной астмой во всем мире, отсутствие ожидаемого терапевтического эффекта современных программ обуславливают необходимость изучения этого феномена. Одной из важных причин, вызывающих обострение бронхиальной астмы и ухудшающих прогноз в детской популяции, являются инфекционные заболевания, которые развиваются на фоне применяемой в лечении бронхиальной астмы стероидной терапии. **Целью** представленного исследования было изучить связь стероидной терапии при бронхиальной астме у детей с частотой возникновения внебольничных пневмоний, изменяющих классическое течение симптомов бронхиальной астмы. **Материалы и методы.** Обследовано 39 детей от трех до 18 лет с atopическим вариантом течения бронхиальной астмы, получавших базисную терапию (ингаляционные кортикостероиды). Все пациенты были разделены на четыре группы: 1-я группа – получение ингаляционных кортикостероидов в течение двух лет; 2-я группа – 3–5 лет; 3-я группа – более 5 лет; 4-я группа – пациенты с впервые диагностированной бронхиальной астмой и с коротким курсом ингаляционной стероидной терапии в стадии индукции ремиссии. **Результаты.** Во всех группах проанализирована частота внебольничных пневмоний. После статистической обработки получена тесная положительная корреляционная связь между длительностью использования средних и средневысоких доз ингаляционных кортикостероидов у детей с бронхиальной астмой более двух лет и наличием у них внебольничной пневмонии, с формированием у 48,7 % из них осложнений (легочной гипертензии, пневмофиброза, легочных булл, бронхоэктазов). **Выводы.** Тесная положительная корреляционная связь между длительностью получения средних и средневысоких доз ингаляционных кортикостероидов у детей с бронхиальной астмой более двух лет и возникновением внебольничной пневмонии указывает на необходимость назначения таким пациентам антибактериальной терапии.

**Ключевые слова:** дети; бронхиальная астма; ингаляционная кортикостероидная терапия; внебольничные пневмонии; антибактериальная терапия.

## COMMUNITY-AQUIRED PNEUMONIA IN ASTHMATIC CHILDREN WITH DIFFERENT DURATION OF INHALED CORTICOSTEROID THERAPY

© Е.М. Bulatova, Z.V. Nesterenko

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

*For citation:* Bulatova EM, Nesterenko ZV. Community-acquired pneumonia in asthmatic children with different duration of inhaled corticosteroid therapy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(2):7-12. <https://doi.org/10.17816/PED1027-12>

Received: 11.02.2019

Revised: 12.03.2019

Accepted: 22.04.2019

**Background.** The continuing increase of the prevalence of asthma in the world, the lack of the expected therapeutic effect of current programs, make this phenomenon to be studied. One of the main causes of asthma exacerbation and worsening of the prognosis in the children's population are infectious diseases that occur in connection with steroid therapy used in the asthma treatment. **Aim:** to study the relationship of steroid therapy in asthmatic children with the occurrence of community-acquired pneumonia, that changes asthma symptoms in them. **Materials and methods.** 39 children aged 3-18 years old with atopic asthma who received corticosteroid therapy, were examined. All patients were divided into 4 groups: Group 1 – patients received inhaled corticosteroids for 2 years; Group 2 – for 3-5 years; Group 3 – for more than 5 years; Group 4 – patients with newly diagnosed asthma and a short course of corticosteroid

therapy in the remission. **Results.** The frequency of community-acquired pneumonia was analyzed in all groups. Strong positive correlation between the duration of use of moderate and moderate/high dose inhaled corticosteroid therapy in asthmatic children for more than 2 years and the occurrence of community-acquired pneumonia with development of complications (pulmonary hypertension, pulmonary fibrosis, pulmonary bullae, bronchiectasis) in 48.7% them was revealed. **Conclusions.** Strong positive correlation between the duration of moderate and moderate/high dose inhaled corticosteroid therapy in asthmatic children for more than 2 years and the occurrence of community-acquired pneumonia in them was revealed, that necessitates the antibiotics to be included in the medication therapy of asthma.

**Keywords:** children; asthma; inhaled corticosteroid therapy; community-acquired pneumonia; antibacterial therapy.

## ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность заболеваемости бронхиальной астмы (БА) в последние три-четыре десятилетия стала серьезной проблемой здравоохранения из-за частой инвалидизации и смертности пациентов. По данным экспертов GINA, во всем мире БА страдают около 334 млн человек, умирают от БА более 250 тыс. человек ежегодно [11, 12].

В гиперреактивности бронхиальных структур, имеющей место при БА, провоцирующую роль могут играть вирусные инфекции (риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы), бактериальные, микоплазменные инфекции и развитие сенсибилизации к ним. Инфекционные агенты и продукты их разрушения, особенно пептидогликаны, вызывают выделение различных биологически активных веществ, и не только гистамина, но и компонентов калликреин-кининовой системы, системы комплемента, серотонина, что приводит к сосудистым изменениям и нарушению микроциркуляции [3, 8].

БА детского возраста — это развивающееся заболевание, которое формируется на фоне созревания нейроэндокринной, иммунной и респираторной систем и представляет собой комбинацию воздействия генетических, средовых и психических факторов с формированием диссоциативных нарушений внутри нейроиммуноэндокринного комплекса. Выявлено регулирующее влияние гормонов центральной и периферической нервной системы на иммуногенез. Центральная нервная и иммунная системы взаимодействуют между собой с помощью нейротрансмиттеров, цитокинов и эндокринных гормонов [3, 12].

БА является гетерогенным заболеванием, характеризующимся многофакторной обусловленностью и взаимодействием многочисленных соматических и психических составляющих [11, 12]. В связи с таким этиологическим и патогенетическим многообразием заболевания рассматривают различные клинические проявления БА, условно разделенные на фенотипы. У одного пациента может наблюдаться несколько фенотипов БА с возможной трансформацией [3, 12].

Несмотря на значительные успехи современной медицины в области диагностики и лечения этого заболевания стабилизация клинико-функциональных показателей на фоне базисной терапии БА достигается только у 50–60 % больных, что вызывает необходимость изучения факторов, снижающих эффективность лечения. Важное место среди них занимают инфекции, способствующие возникновению бронхообструктивных состояний, обострений БА, формированию осложнений [5, 10].

Обструктивные состояния у детей чаще регистрируют на фоне респираторной вирусной инфекции. Большинство обструктивных форм бронхитов связано с поражением RS-вирусной, парагриппозной инфекцией [3, 4]. В последнее десятилетие активно изучается роль атипичных внутриклеточных возбудителей (микоплазм, хламидий) в развитии обострений БА [1, 4–7, 10, 13, 14].

Микоплазмы, хламидии — распространенные возбудители атипично протекающей пневмонии у детей. При нарушении дренажной функции бронхов у больных БА складываются благоприятные условия для постоянной колонизации бронхиального дерева микробиотой и создаются возможности для избирательного размножения некоторых микроорганизмов. Мукостаз при воспалении, вызванном микроорганизмами, усиливает проявления бронхообструкции, ухудшает клиническое течение БА и служит причиной формирования осложнений. *Mycoplasma pneumoniae* не только способствует формированию гиперреактивности бронхов, но и вызывает супрессию синтеза гамма-интерферона с развитием склонности к хронизации и персистенции микроорганизмов в эпителии. Вторичный катарально-гнойный эндобронхит при поражении дыхательных путей *Mycoplasma pneumoniae* обнаруживают у 20–50 % детей с БА [4–6].

Клиническая и дифференциальная диагностика атипично протекающих пневмоний у детей представляет значительные трудности в связи с неспецифичностью проявлений и своеобразием течения под масками различных симптомокомплексов. Чаще инфекция протекает малосимптомно.

Однако наличие клинических проявлений, нехарактерных для эпизодов обострения бронхиальной астмы: признаки интоксикации (нарушение общего состояния, повышение температуры до субфебрильных цифр), длительный приступообразный сухой кашель (несмотря на проводимое базисное лечение БА), обструктивные нарушения функции внешнего дыхания, рассеянные сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы при аускультации — указывают на необходимость исключения воспаления, вызванного микроорганизмами. При поражении дыхательных путей атипичными микроорганизмами имеет место не только альвеолярный, но и интерстициальный тип инфильтрации легочной ткани с нарушением эвакуаторной функции бронхов, образованием участков повышенной воздушности, возможным разрывом межальвеолярных перегородок, формированием ложных кист и возникновением опасности развития в последующем спонтанного пневмоторакса [2, 5].

Окончательный диагноз возможно установить на основании результатов лабораторного исследования при обнаружении внутриклеточных возбудителей в клетках эпителия, их антигенов, а также специфических антител классов М, А, G к атипичным возбудителям.

Диагностику БА проводят согласно принятому ассоциациями аллергологов протоколу GINA, который пересматривается и дополняется ежегодно.

Общепризнано, что системные и ингаляционные кортикостероиды (ИКС) наиболее эффективны в терапии БА. Но ИКС в сравнении с оральными стероидами более безопасны. Использование в клинической практике ИКС существенно повысило качество терапии БА [3, 9].

ИКС при БА обладают мощным противовоспалительным эффектом со свойственной им геномной и внегеномной активностью. Геномный механизм, осуществляемый посредством связывания специфических цитоплазматических рецепторов, наблюдается при любых дозировках и проявляется не ранее чем через 30 мин после образования гормонорецепторного комплекса: активация синтеза противовоспалительных белков, снижение синтеза провоспалительных белков (цитокинов, ферментов, молекул адгезии). ИКС оказывают прямые ингибиторные эффекты на вовлеченные в воспалительный процесс макрофаги, Т-лимфоциты, эозинофилы, эпителиальные клетки, уменьшают количество тучных клеток в дыхательных путях, подавляют образование лимфоцитами и макрофагами многих медиаторов, таких как интерлейкины 1, 2, 3, 4, 5, 13, TNF- $\alpha$ , RANTES, GM-CSF. Негеномный противовоспалительный эффект ИКС

связывают со стабилизацией лизосомальных мембран, с уменьшением проницаемости клеточных мембран, снижением капиллярной проницаемости и локального кровотока в участках воспаления, уменьшением набухания эндотелиальных клеток, снижением способности иммунных комплексов проникать через базальную мембрану, торможением роста фибробластов, подавлением синтеза коллагена и мукополисахаридов, сужением сосудов в очаге воспаления и понижением их проницаемости (частично за счет ингибиции синтеза простагландинов) [3]. ИКС значительно улучшают клинические симптомы заболевания.

Несмотря на высокую эффективность применения ИКС в лечении детей с БА, нельзя не считаться с имеющимися побочными явлениями этого вида терапии, в частности с развитием микробного и вирусного поражения бронхолегочной системы. При наличии у больных с БА структурных повреждений легких назначение ИКС должно быть оправданным [15].

Больные с атопической формой БА генетически предрасположены к персистирующему течению внутриклеточных инфекций, обуславливающих более тяжелое течение неспецифических воспалительных заболеваний легких и формирование обострений хронической бронхолегочной патологии, что приводит к образованию бронхоэктазов, пневмосклероза или развитию деформирующего бронхита. У детей, переболевших респираторным микоплазмозом, рецидивирующая и хроническая патология органов дыхания может формироваться в 50,6 % случаев [4, 5, 13, 14].

*Цель* — изучить связь длительности стероидной терапии при БА у детей с частотой возникновения внебольничных пневмоний (ВП).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 39 детей 3–18 лет с атопическим вариантом клинического течения БА, в 66,7 % случаев (26 детей) имевших легкое персистирующее течение, в 33,3 % (13 больных) — среднетяжелое. Диагноз БА установлен согласно принятому протоколу [3]: были проанализированы жалобы, анамнез детей; проведено клиническое, лабораторное (гемограмма с выявлением эозинофилии, определение уровня IgE), инструментальное обследование (рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, Эхо-КГ; по показаниям — компьютерная томография; спирография). ВП диагностирована с использованием принятых критериев на основании клинико-рентгенологических признаков, серологического исследования с определением титра специфических антител к микоплазме, хламидиям, цитомегалови-

русу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ) классов IgM, IgG, иммуноферментного метода ELISA в сыворотке крови. Для диагностики применяли полимеразную цепную реакцию (ПЦР), позволяющую обнаружить возбудителей ВП при бессимптомных, скрытых и хронических формах инфекции.

Для выявления осложнений были проведены ЭКГ, ЭхоКГ, компьютерная томография (КТГ).

Все пациенты получали базисную терапию (ИКС, низкие, средние, средневысокие дозы) и были разделены на четыре группы: 1-я группа — дети, получавшие ИКС в течение двух лет с момента диагностики БА; 2-я группа — 3–5 лет; 3-я группа — более 5 лет и 4-я группа — пациенты с впервые диагностированной БА и получением ИКС короткое время в стадии индукции ремиссии.

Статистическую обработку результатов проводили с вычислением достоверности разности относительных величин ( $t$ ), для поиска корреляций определяли коэффициент корреляции ( $r_{xy}$ ). Различия в изучаемых распределениях (частота ВП у детей с БА при длительном приеме ИКС и частота ВП у больных, не получавших ранее ИКС, при впервые диагностированной астме) выявляли путем вычисления показателя соответствия ( $\chi^2$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Были обследованы 39 детей с atopическими жалобами (с отягощенным аллергологическим анамнезом — 79,5 % (31 человек)), физикальными изменениями бронхолегочной системы, характерными для БА. В гемограмме у 71,8 % пациентов выявлена эозинофилия, у 35,9 % — повышение уровня общего IgE в сыворотке крови; на рентгенограмме органов грудной клетки у всех пациентов отмечалось вздутие легочной ткани, деформация бронхососудистого рисунка. При исследовании функции внешнего дыхания вентиляционная недостаточность по обструктивному типу установлена у 52,6 %, по смешанному типу — у 26,3 % детей старше 7 лет. Выявленные изменения у обследованных пациентов позволили установить диагноз БА и назначить базисную терапию ИКС.

В 1-й и 3-й группах было по 6 детей (15,4 %); во 2-й — 12 (30,8 %); в 4-й — 15 (38,4 %). Низкие дозы ИКС составляли основу базисной терапии у 12 пациентов (30,8 %); средние — у 18 больных (46,1 %); средневысокие — у 9 человек (23,1 %). В 1-й группе все пациенты получали средние дозы ИКС. Средневысокие дозы ИКС были назначены всем больным 3-й группы; низкие дозы ИКС использовали у 70 % детей из 4-й груп-

пы; во 2-й группе средние дозы ИКС получали 75 % больных и средневысокие — 25 %.

У 22 пациентов с БА (56,4 %) была выявлена ВП. Тяжесть симптомов БА у детей с ВП была более выражена в сравнении с детьми, не имевшими проявлений пневмонии, и характеризовалась длительностью респираторных проявлений (в том числе бронхообструкции). У 17 детей без признаков пневмонии (43,6 %) бронхообструкция продолжалась  $5,5 \pm 2,3$  дня; у пациентов с БА и пневмонией, с симптомами интоксикации, физикальными изменениями в легких, характерными для пневмонии, —  $11,5 \pm 2,0$  дня.

При изучении этиологии ВП (с использованием иммуноферментного анализа крови и определением антител к инфекционным агентам) была выявлена микоплазменная инфекция (МП) у 20 детей (90,9 %); хламидийная (Х) — у 6 пациентов (27,3 %); ВЭБ — у 5 (22,7 %); пневмококк (П) — у трех детей (13,6 %); сочетание нескольких возбудителей (МП, ЦМВ, Х, ВЭБ) — у 12 больных (54,5 %).

Титр антител IgM и IgG к микоплазме определяли у 27 детей (72,7 %). Титр антител IgM к микоплазме в остром периоде был положительным при отрицательном значении титра антител IgG у 9 человек (33,3 %); положительные значения титра антител IgM и IgG к микоплазме отмечены у 8 детей (29,7 %); не обнаружены антитела IgM к микоплазме при положительном значении титра IgG у 3 больных (11,1 %), отрицательные значения IgM и IgG выявлены у 7 детей (25,9 %). Через 2–3 недели после первичного обследования и получения положительных результатов было проведено повторное исследование с парными сыворотками у 12 детей с установленной микоплазменной пневмонией (60 %). Высокий титр антител IgM ( $\geq 1 : 32$ ) к микоплазме сохранялся у 8 из них (66,7 %), значения титра IgG  $\geq 1 : 64$  были у четырех детей (33,3 %) при отсутствии роста уровня IgM. Полученные результаты не позволяют исключить у 11 больных с БА (55 %) персистирующее течение микоплазменной инфекции.

В 1-й группе ВП была диагностирована у 6 человек (66,7 %), во 2-й — у 11 (91,7 %); в 3-й — у всех детей (100 %); в 4-й — у 1 ребенка (6,7 %). При исследовании корреляции между длительностью ИКС у пациентов с БА и частотой возникновения ВП установлена сильная положительная корреляционная связь ( $r_{xy} = 0,98$ ;  $p < 0,001$ ).

Введение в курс базисного лечения БА направленной антибактериальной терапии (макролидов) позволило значительно улучшить состояние пациентов: устранить интоксикацию, уменьшить проявления респираторного синдрома.

Данные анализа, проведенного у обследуемых пациентов, позволили констатировать статистически значимое ( $p < 0,001$ ) преобладание ВП у детей с БА, получавших ИКС более двух лет, в сравнении с больными с впервые диагностированной БА, находящимися в начале курса стероидной терапии.

У 19 больных с БА (48,7 %) со среднетяжелым (59,1 %) и легким персистирующим течением (27,1 %) впервые зарегистрированы признаки легочной гипертензии (ЛГ). Больные жаловались на утомляемость, затрудненное дыхание после небольшой физической нагрузки с усилением бронхообструкции. При аускультации сердца была выявлена тахикардия, акцент II тона на легочной артерии; при инструментальном обследовании — признаки перегрузки правых отделов сердца на ЭКГ; на рентгенограмме органов грудной клетки зафиксированы застойные явления, сглаживание сердечной талии за счет второй дуги; на ЭхоКГ отмечено повышение давления в легочной артерии более 25 мм.

Вероятно, установленные признаки ЛГ можно объяснить тем, что при обструктивных формах хронической бронхолегочной патологии (в том числе при БА) имеет место развитие альвеолярно-сосудистого рефлекса Эйлера–Лильестранда с повышением давления в легочной артерии. Альвеолярная гиповентиляция и обусловленная ею альвеолярная гипоксия при бронхиальной обструкции вызывают спазм артериол малого круга кровообращения, ограничивают кровоток через недостаточно вентилируемые участки легкого и препятствуют сбросу венозной крови в большой круг кровообращения, что обуславливает генерализованное сокращение артериол и легочную гипертензию. Симптомы ЛГ на начальных этапах неярко выражены, но длительно протекающая без лечения ЛГ может завершаться формированием дыхательной, сердечной недостаточности, служить причиной инвалидизации пациента или летального исхода.

У 12 (63,1 %) пациентов из 2-й и 3-й групп с БА и признаками ЛГ во время обострения БА, спровоцированного ВП, отмечались длительно сохраняющиеся клинические (ухудшение общего состояния, выраженная утомляемость, одышка, боли в груди, учащение кашля со слизисто-гнойной мокротой) и рентгенологические признаки формирования интерстициального пневмофиброза (усиление и деформация интерстициального компонента легочного рисунка, мелко- и среднеточечные образования в легочных полях, также установленные впервые). Эти изменения можно объяснить персистирующим течением микоплазменного воспаления с преимущественным поражением интерстиция легких.

У 3 детей (25 %) с признаками формирования ЛГ и пневмофиброза на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки были выявлены легочные буллы, на КТГ — легочные буллы и бронхоэктазы, отсутствовавшие на предшествующих снимках (в начале наблюдения 3 и более лет назад). Отмечались деформация и усиление легочного рисунка за счет перибронхиальных фиброзных и воспалительных изменений; ячеистый легочной рисунок в области нижних сегментов легких, а также утолщение, неровность стенок бронхов, наличие мукоцеле. Эти изменения, вероятно, связаны с глубоким повреждением легочной ткани при атипично протекающей пневмонии (поражение интерстиция с утерей эластичности межочечной ткани, избыточное растяжение стенки воспаленного, обтурированного экссудатом бронха, эмфизематозного участка легкого).

## ВЫВОДЫ

1. Выявлена сильная положительная корреляционная связь у детей с БА между получением средних и средневысоких доз ИКС более двух лет и возникновением ВП.
2. Этиология ВП представлена МП, ЦМВ инфекцией, а также сочетанием возбудителей, что требует расширения терапевтической помощи детям с БА и назначением направленной антибактериальной терапии.
3. Установлено более тяжелое течение БА у детей с ВП: большая длительность бронхообструктивного эпизода на фоне интоксикации, развитие осложнений.
4. С целью совершенствования диагностики, лечения и предупреждения развития осложнений БА у детей, длительно (более двух лет) получающих средние и средневысокие дозы ИКС, необходимо мониторинг состояния, тщательное обследование для исключения осложнений. При выявлении ВП показано назначение антибактериальной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов А.В. Хламидийная и микоплазменная инфекция при патологии нижних дыхательных путей // Лечебное дело. – 2009. – № 4. – С. 52–62. [Aver'yanov AV. Infection with Chlamydia and Mycoplasma in the Pathology of the Lower Airways. *Lечебное дело*. 2009;(4):52-62. (In Russ.)]
2. Власов П.В., Кармазановский Г.Г., Шейх Ж.В., Вильявин В.Ю. Кисты и кистоподобные образования в легких // Медицинская визуализация. – 2005. – № 1. – С. 82–94. [Vlasov PV, Karmazanovskiy GG, Sheykh ZhV, Vilyavin VY. Cysts and Cystic Like Lungs Lesions. *Medical visualization*. 2005;(1):82-94. (In Russ.)]

3. Российское респираторное общество. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 4-е изд. – М., 2012. [Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo. Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika». 4th ed. Moscow; 2012. (In Russ.)]
4. Королева Е.Г. Роль микоплазменной инфекции в формировании и течении рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. [Koroleva EG. Rol' mikoplazmennoy infektsii v formirovaniy i techenii retsidiviruyushchikh i khronicheskikh zabolovaniy organov dykhaniya u detey. [dissertation] Saint Petersburg; 2003. (In Russ.)]
5. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфович Ю.В. Медицинская микоплазмология. – М.: Медицина, 1995. [Prozorovskiy SV, Rakovskaya IV, Vul'fovich YV. Meditsinskaya mikoplazmologiya. Moscow: Meditsina; 1995. (In Russ.)]
6. Самсыгина Г.А. Микоплазмоз респираторного тракта у детей и подростков // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2009. – № 3. – С. 78–81. [Samsygina GA. Mikoplazmoz respiratornogo trakta u detey i podrostkov. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2009;(3):78-81. (In Russ.)]
7. Спичак Т.В., Катосова Л.К. Роль хламидийной инфекции при бронхиальной астме у детей // Современная педиатрия. – 2009. – № 6. – С. 59–63. [Spichak TV, Katosova LK. Role of chlamydial infection at bronchial asthma of children. *Sovremennaya pediatriya*. 2009;(6):59-63. (In Russ.)]
8. Царев С.В., Хаитов М.Р. Роль респираторных вирусов при бронхиальной астме // РМЖ. – 2009. – Т. 17. – № 2. – С. 136–139. [Tsarev SV, Khaitov MR. Rol' respiratornykh virusov pri bronkhial'noy astme. *RMZh*. 2009;17(2):136-139. (In Russ.)]
9. Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br J Pharmacol*. 2011;163(1):29-43. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01199.x>.
10. Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet*. 2014;384(9944):691-702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61136-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61136-3).
11. EAACI. Global Atlas of Asthma. EAACI; 2013. 179 p.
12. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. GINA; 2018.
13. Kraft M, Adler KB, Ingram JL, et al. Mycoplasma pneumoniae induces airway epithelial cell expression of MUC5AC in asthma. *Eur Respir J*. 2008;31(1):43-46. <https://doi.org/10.1183/09031936.00103307>.
14. Tablan OC, Reyes MP. Chronic interstitial pulmonary fibrosis following mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Am J Med*. 1985;79(2):268-270. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(85\)90021-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(85)90021-x).
15. Toogood JH. Complications of topical steroid therapy for asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(2 Pt 2): S89-96.

◆ Информация об авторах

Елена Марковна Булатова — д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики детских болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: bulatova2008@gmail.com.

Зоя Васильевна Нестеренко — д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики детских болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zovas@mail.ru.

◆ Information about the authors

Elena M. Bulatova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Propaedeutics of Children's Diseases. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bulatova2008@gmail.com.

Zoia V. Nesterenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Propaedeutics of Children's Diseases. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zovas@mail.ru.