

БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И КОНТРОЛЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Ю.С.Алиева¹, Е.Г.Фурман^{1,2}, Е.А.Хузина¹, С.Т. Абдрахманова², М.С.Пономарева¹, В.С.Шелудько¹ Соколовский В.Л.³

¹ ГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ, г. Пермь, РФ

² Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

³ Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel

Абстракт

Введение. Бронхиальная астма (БА) представляет собой гетерогенное многофакторное заболевание легких, представленное разными фенотипами, для идентификации которых используются различные биомаркеры. Однако большинство биомаркеров, применяемых при БА, используются для научных целей и для внедрения в лечебную практику требуется их валидизация и определение диагностической ценности.

Цель. Установить связь между уровнем биомаркеров Т2-воспаления дыхательных путей у детей, страдающих БА, с контролем над заболеванием и спецификой его течения.

Материалы и методы. Обследовано 100 пациентов с установленным диагнозом БА (от 5 до 17 лет, медиана возраста 13 лет) с различной степенью контроля заболевания. Уровень контроля над БА определялся согласно Asthma Control Test (ACT и C-ACT) и комплексного индекса тяжести бронхиальной астмы (The Composite Asthma Severity Index – CASI). Определяли биомаркеры аллергического воспаления слизистых оболочек дыхательных путей – содержание эозинофилов в периферической крови, уровень IgE общего сыворотки крови, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и уровень эозинофилов в назальном секрете. Связи между признаками были установлены с помощью методов анализа статистических совокупностей.

Результаты. Большинство детей с БА не достигают оптимального уровня контроля над заболеванием несмотря на проводимую базисную терапию. У 43% из наблюдаемых больных было выявлено более одного критерия Т2-воспаления. В группах детей с частично контролируемым и неконтролируемым течением БА преобладали высокие уровни IgE общего, повышение уровня эозинофилов крови ≥ 400 кл. / мкл, а также уровня FeNO ≥ 20 ppb. Наиболее значимым биомаркером отсутствия оптимального контроля БА у детей является повышение концентрации IgE общего в сыворотке крови ≥ 100 МЕ/мл. Кроме того, была установлена прямая корреляционная связь между абсолютным уровнем эозинофилов крови и суммой баллов ACT/C-ACT ($R=0,287$, $p=0,0039$).

Заключение. У детей с аллергическим фенотипом БА заболевание протекает с преобладанием активности Th2-лимфоцитов и развитием эозинофильного воспаления дыхательных путей. Биомаркеры Т2-воспаления возможно использовать не только в качестве маркера активности воспаления дыхательных путей, но в качестве оценки эффективности контроля БА у детей.

Ключевые слова: атопическая бронхиальная астма, дети, биомаркеры, Т2-воспаление, контроль заболевания.

Для цитирования: Алиева Ю.С., Фурман Е.Г., Хузина Е.А., Пономарева М.С., Абдурахманова С.Т., Шелудько В.С. 2023. Биомаркеры воспаления и контроль бронхиальной астмы у детей.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Среди заболеваний внутренних органов бронхиальная астма (БА) – одна из важнейших проблем современной теоретической и практической медицины [1]. БА представляет собой гетерогенное многофакторное заболевание легких, характеризующееся вариабельной обструкцией дыхательных путей, вызванной хроническим воспалением, с вовлечением респираторного эпителия, врожденной иммунной системы и адаптивного иммунитета [2]. Несмотря на успехи в изучении этиологии, патогенеза, ранней диагностики БА, достижения в разработке эффективных лекарственных средств и лечебно-профилактических схем, эпидемиологические исследования демонстрируют рост заболеваемости во всем мире [3].

Согласно отчету Глобальной сети Астмы (The Global Asthma Network), в настоящее время около 334 млн. человек страдают данным заболеванием, 14 % из них – дети [4, 5]. По данным экспертов Chronic Respiratory Disease Collaborators (GBD), в 2015 г. распространенность БА в мире увеличилась на 12,6% по сравнению с 1990 г. [6]. После увеличения распространенности БА в течение последних десятилетий, в настоящее время ситуация, по-видимому, стабилизировалась. Однако существуют явные региональные различия с непрерывным увеличением заболеваемости в странах с низким и средним уровнем дохода. По оценкам публикаций последних 5 лет, глобальная распространенность симптомов астмы среди детей и подростков составляет около 10%. Ключевым патогенетическим звеном формирования БА – является хроническое воспаление.

У педиатрических больных атопической БА имеет место дисбаланс иммунорегуляторных Th1- и Th2-цитокинов с преобладанием активности Th2-лимфоцитов с генерированием воспалительных цитокинов. Активация Th2-лимфоцитов в дыхательных путях является определяющим звеном в патогенезе БА. Th2-клетки через продуцируемые ими цитокины (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) индуцируют в В-лимфоцитах и плазмоцитах переключение синтеза IgM на синтез IgE, повышение адгезии эозинофилов, базофилов и тучных клеток к эндотелию сосудов. Гиперреактивность гладкомышечных волокон бронхов, гиперплазия слизистой оболочки дыхательных путей, наряду с иммунологическим дисбалансом между Т-хелперами 1 (Th1) и Т-хелперами 2 (Th2), способствуют поддержанию аллергического воспаления.

Известно, что биомаркер — характеристика (биологический признак), которая используется в качестве индикатора состояния всего организма. Для заболеваний дыхательных путей, включая БА, биомаркеры можно определять в мокроте, жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ), бронхиальном биоптате, выдыхаемом воздухе и конденсате выдыхаемого воздуха, крови и моче. На рис1. приведены основные биомаркеры и субстраты их получения.

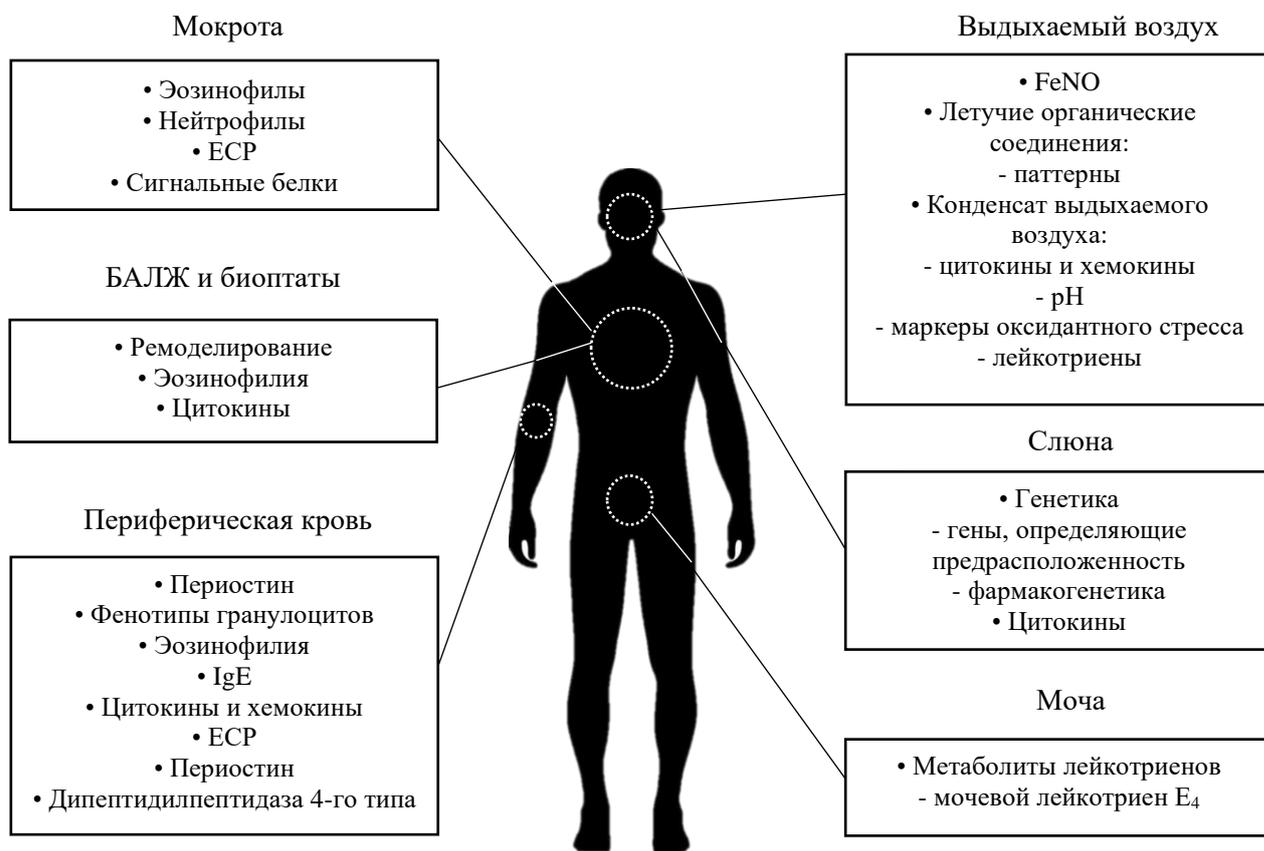


Рисунок 1. Биомаркеры при БА, характерные для эозинофильного варианта [13, 14, 15, 16].

T2-воспаление дыхательных путей, как правило, характеризуется повышением уровня эозинофилов периферической крови ≥ 150 кл./мкл у взрослых (≥ 300 кл./мкл у детей) и/или $\geq 2\%$ в индуцированной мокроте, а также повышением концентрации оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO ≥ 20 ppb) [8, 10]. Увеличение содержания IgE общего в крови нередко сопровождается развитием клинически значимой гиперчувствительности к аллергенам [8, 10]. Именно аллергическое воспаление с высоким уровнем T2-воспалительной реакции преобладает у детей с БА по сравнению со взрослыми, у которых отмечается неаллергическое воспаление с низким уровнем признаков или вообще без признаков T2-воспаления. Фенотипы астмы могут использоваться для идентификации маркеров болезни, чтобы помочь в диагностике [12].

Несмотря на широкую доступность ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и стандартизацию рекомендаций по лечению астмы, контроль болезни у большинства детей остается неоптимальным. Более 50% всех детей с БА испытывают ежегодно не менее одного обострения, в том числе дети с нетяжелой астмой. В мире также весьма актуальна проблема контроля астмы, ведь только около 20% пациентов достигают полного контроля заболевания [7, 17, 18].

К сожалению, пока большинство биомаркеров, применяемых при БА, используются для научных целей и для внедрения в лечебную практику требуется их валидизация и

определение диагностической ценности [8,9]. Однако, изучение маркеров воспаления дыхательных путей у пациентов с БА, в особенности с неконтролируемым вариантом, имеет большое практическое значение, так как для клинического применения ежедневно регистрируются и назначаются по показаниям иммунобиологические препараты [10].

Цель исследования. Установить связь между уровнем биомаркеров Т2-воспаления дыхательных путей у детей, страдающих БА, с контролем над заболеванием и спецификой его течения.

Материалы и методы. В соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации в период с ноября 2019 по март 2021 года было проведено проспективное когортное одноцентровое исследование 100 пациентов в возрасте от 5 до 17 лет с установленным диагнозом БА с различной степенью тяжести и контроля. Диагноз БА устанавливали на основании действующих клинических рекомендаций. Перед включением ребенка в исследование было получено информированное согласие в письменном виде от его законного представителя в соответствии с локальными законами и регуляциями. Исследование проводилось на базе Краевой детской клинической больницы г. Перми и поликлиник Пермского края.

Отбор случаев осуществляли методом сплошной выборки. Методика определения объема выборки основывалась на использовании специализированной формулы при неизвестном объеме генеральной совокупности:

$$n = \frac{t^2 * I * q}{\Delta^2},$$

где n – объем выборки;

t – коэффициент достоверности;

I – выборочный показатель (%), принимаются за 0,5 (при этом значении размер ошибки выборки максимален);

q = 1 – I, доля респондентов, у которых исследуемый признак отсутствует;

Δ – предельная ошибка выборки.

При уровне достоверности 95%, коэффициент достоверности равен 1,96 и необходимая выборка оценивается:

$$n = \frac{1,96 * 1,96 * 0,5 * 0,5}{0,098 * 0,098} \approx 100$$

Для включения в исследование, все участники подвергались комплексному обследованию клинического состояния и оценки функции внешнего дыхания. На основании клинических данных, показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ), данных спирографии определяли степень тяжести БА по общепринятым критериям [19]. Уровень контроля над БА определялся согласно (Asthma Control Test – АСТ и С-АСТ) и

комплексного индекса тяжести бронхиальной астмы (The Composite Asthma Severity Index – CASI) [3,20]. Кроме того, всем пациентам проводили спирографическое исследование с оценкой обструкции и определением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (ручной спирометр MicroGP, Великобритания), пульсоксиметрию, рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

У всех пациентов собирали анамнез заболевания, аллергологический анамнез, определяли относительный и абсолютный уровень эозинофилов периферической крови, ринопитогамму, уровень IgE общего в сыворотке крови, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNo), иммунограмму по показаниям. Концентрация IgE общего в сыворотке крови изучалась методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Количество эозинофилов периферической крови определялось на автоматическом гемоанализаторе. Уровень FeNO измерялся согласно рекомендациям Американского торакального респираторного общества на портативном газоанализаторе (NObreath, Bedfont Scientific Ltd. Великобритания) [21]. Повышенными маркерами считался уровень эозинофилов ≥ 300 кл/мкл, FeNO ≥ 20 ppb, а также уровень IgE общего ≥ 100 МЕ/мл [10, 11].

Критерии включения: дети с установленным диагнозом БА в возрасте от 5 до 17 лет (дневные и ночные симптомы БА; снижение функциональных показателей (ОФВ1 или ПСВ; наличие обострений, приводящих к ограничению физической активности и нарушению сна), отсутствие противопоказаний к проведению функциональных и лабораторных методов исследования; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: любые острые респираторные инфекции на период обследования, возраст менее 5 лет (ввиду невозможности проведения спирографии в данной возрастной группе), любое значимое заболевание или расстройство, которое могло повлиять на результаты исследования или способность пациента участвовать в исследовании, отказ больного от участия в исследовании.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Microsoft Excel 2010. Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка [22].

При сравнении зависимых и независимых групп признаков, характеризующих уровень контроля и/или степень тяжести заболевания (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t-критерий Стьюдента или его непараметрический аналог – U-критерий Манна-Уитни. Для анализа таблиц

сопряженности признаков применялся критерий хи-квадрат. Взаимосвязь переменных изучали с использованием корреляционного анализа с применением коэффициента линейной корреляции r-Пирсона и коэффициента ранговой корреляции r-Спирмена. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли критерий Краскела-Уоллиса [23]. Уровень значимости для проверяемых гипотез был принят равным 0,05. Для количественного описания тесноты связи двух признаков использовали показатель отношения шансов (ОШ) и его 95-процентный доверительный интервал.

Результаты и обсуждения. Характеристика включенных в исследование больных (n = 100) представлена в табл. 1. Все дети обследуемой группы состоят на диспансерном учете у пульмонолога с диагнозом БА. Медиана (Me) возраста пациентов – 13 лет (Q1–Q3: 9; 15лет). Большинство пациентов (72 %) были мужского пола. У 62 пациентов БА имела легкое течение, 27 детей наблюдаются с БА средней степени тяжести и 11 детей с тяжелой астмой. У большинства детей (80%) установлен сопутствующий аллергический ринит, у 40% детей диагностирован поллиноз и у трети пациентов (32%) атопический дерматит. В 21% случаев у пациентов диагностирован избыток массы тела/ожирение 1-2 степени. У 14% выявлен низкий уровень объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) < 70% должного.

Треть пациентов (35%) получали ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в качестве базисной терапии (из них 11% в высоких дозах), у 30% детей использовалась комбинация иГКС и длительно действующих β 2-агонистов. Биологическая терапия препаратами моноклональных антител (омализумаб, меполизума) за \geq 12 мес. до включения в исследование проводилась у 6 пациентов. Остальные пациенты не получали регулярного лечения. 34% больных, несмотря на проводимую базисную терапию, в течение предшествующего года перенесли в среднем 2 обострения БА. При сборе анамнестических данных у 87% детей были выявлены факторы нарушения гипоаллергенного режима (наличие дома животных, ковров, цветущих комнатных растений, плесени, пассивного курения, загазованность улицы проживания выхлопными газами автомобилей или расположенными поблизости промышленными предприятиями).

Наибольшее число пациентов (67 пациентов) имели частичный контроль БА, у 7 детей диагностировано отсутствие контроля, несмотря на проводимую терапию. У 26 пациентов достигался полный контроль.

У больных БА с неконтролируемым течением чаще, чем у детей с полным/частичным контролем заболевания встречалась среднетяжелая и тяжелая форма БА. В этой группе чаще использовались высокие дозы иГКС (p=0,011) и чаще применялась комбинированная

терапия (иГКС / ДДБА) ($p=0,015$). Значительная доля пациентов с неконтролируемым течением БА (57%) была вынуждена обращаться за неотложной медицинской помощью.

Показатель	Все пациенты с БА n=100	Полный контроль (n=26)	Частичный контроль (n=67)	Неконтролируемая БА (n=7)	p_{1-2-3}
		1	2	3	
Мальчики/девочки, n (%)	72 (72) /28(28)	19 (73) /7(27)	48 (72) /19(28)	5 (71) /2(26)	0,994
Возраст, годы	13 (9-15)	14 (12-16)	13 (8-15)	11 (9,5-13,5)	0,143
Сопутствующие заболевания, n (%):					
аллергический ринит	80 (80)	19 (73)	57 (85)	4 (57)	0,126
атопический дерматит	32 (32)	9 (35)	21 (31)	2 (29)	0,936
поллиноз	40 (40)	10 (38)	28 (42)	2 (29)	0,756
пищевая аллергия	20 (20)	7 (27)	10 (15)	3 (43)	0,126
пороки развития ТБД	16 (16)	4 (15)	10 (15)	2 (29)	0,652
крапивница	14 (14)	6 (23)	7 (27)	1 (14)	0,289
Степень тяжести, n (%):					
легкая	62 (62)	23 (88)	38 (57)	1 (14)	0,004
среднетяжелая	27 (27)	2 (8)	21 (31)	4 (57)	
тяжелая	11 (11)	1 (4)	8 (12)	2 (29)	
ИМТ, кг / м ²	19,5 (17,1-22,5)	20,0 (17,3-22,0)	19,3(16,8-22,6)	19,0 (17,6-22,0)	0,976
ОФВ ₁ ,%долж.	92,5 (80,0-100,5)	94,0 (81,3-99,5)	90,0 (80,0-103,8)	92,0 (69,0-109,0)	0,922
Базисная терапия, n (%)					
иГКС	35 (35)	3 (12)	28 (42)	4 (57)	0,011
иГКС / ДДБА	30 (30)	2 (8)	25 (37)	3 (43)	
АТЛП	4 (4)	0 (0)	4 (6)	0 (0)	0,359
Биологическая терапия (омализумаб, меполизумаб)	6 (6)	1 (4)	5 (8)	0 (0)	0,633
Число больных, обратившихся за неотложной МП из-за обострений БА в течение предшествующего года, n (%)	34 (34)	6 (23)	24 (36)	4 (57)	0,207
Число обострений, n	2,0 (1,0-3,0)	0 (0-0,8)	0 (0-1,0)	1,0 (0-3,0)	0,071

Таблица 1. Общая характеристика больных БА в зависимости от степени контроля.

Примечание: p_{1-2-3} – сравниваемые группы по степени контроля; ТБД – трахеобронхиальное дерево; ИМТ – индекс массы тела; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; АТЛП– антилейкотриеновые лекарственные препараты; количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1–Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль; качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (%); нормальность распределения признаков определялась по методу Шапиро-Уилка. При сравнительном анализе более 2 групп применялся критерий Краскела-Уоллиса с уровнем значимости для проверяемой гипотезы 0,05

Показатель	Все пациенты с БА n=100	Полный контроль (n=26)	Частичный контроль (n=67)	Неконтролируемая БА (n=7)	p_{1-2-3}
		1	2	3	
IgE общий, МЕ / мл	182,8 (64,1-481,0)	132,1 (76,25-613,0)	167,0 (36,5-464,8)	254,5 (21,0-663,8)	0,991
Уровень эозинофилов, кл. / мкл	145,0 (60,25-373,4)	156,0 (68,05-403,3)	145,0 (58,8-370,0)	127,5 (0-445,0)	0,818
FeNO, ppb	11,0 (6,0-18,0)	11,5 (8,5-31,0)	10,0 (3,0-13,5)	15,0 (13,0-17,0)	0,275

Таблица 2. Характеристика ряда биомаркеров у больных БА в зависимости от степени контроля.

Примечание: p1-2-3 – сравниваемые группы по степени контроля; количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1–Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль; качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (%); нормальность распределения признаков определялась по методу Шапиро-Уилка. При сравнительном анализе более 2 групп применялся критерий Краскела-Уоллиса с уровнем значимости для проверяемой гипотезы 0,05.

Уровни изучаемых маркеров и число больных, у которых отмечено их повышение, представлены в таблицах 2 и 3. У 43% из наблюдаемых больных выявлено более одного критерия Т2-воспаления, при этом наиболее часто наблюдалось повышение концентрации IgE общего в сыворотке крови ≥ 100 МЕ/мл и количество эозинофилов крови ≥ 300 кл. /мкл (рис 2.). В группах детей с частично контролируемым и неконтролируемым течением БА отмечены значимо более высокие уровни IgE общего (хи-квадрат = 7.185, p=0.028), изолированное повышение уровня эозинофилов крови ≥ 400 кл. / мкл (хи-квадрат = 9.097, p=0.011), а также уровня FeNO ≥ 20 ppb (хи-квадрат = 12.000, p=0.003). Кроме того, нами была установлена прямая корреляционная связь между абсолютным уровнем эозинофилов крови и суммой баллов АСТ/С-АСТ (R=0,287, p=0,0039).

Показатель	Все пациенты с БА n=100	Полный контроль (n=26)	Частичный контроль (n=67)	Неконтролируемая БА (n=7)	p1-2-3
		1	2	3	
Число пациентов n (%), уровень IgE общего у которых ≥ 100 МЕ / мл	43 (43)	10 (39)	29 (43)	4 (57)	0,028
Число пациентов n (%), уровень эозинофилов у которых ≥ 300 кл. / мкл ≥ 400 кл. / мкл ≥ 500 кл. / мкл	24 (24)	7 (27)	15 (22)	2 (29)	0,509
	14 (14)	5 (19)	8 (31)	1 (14)	0,011
	11 (11)	3 (12)	7 (10)	1 (14)	0,685
Число больных n (%), уровень FeNO у которых ≥ 20 ppb ≥ 50 ppb ≥ 100 ppb	8 (8)	3 (12)	5 (8)	0 (0)	0,003
	6 (6)	1 (4)	5 (8)	0 (0)	0,016
	2 (2)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0,049

Таблица 3. Структура изменений маркеров аллергического воспаления дыхательных путей у пациентов с БА в зависимости от степени контроля

Примечание: при сравнительном анализе групп применялся критерий хи-квадрат. Связь между факторным и результирующим признаками считалась статистически значимым при уровне $p < 0,05$.

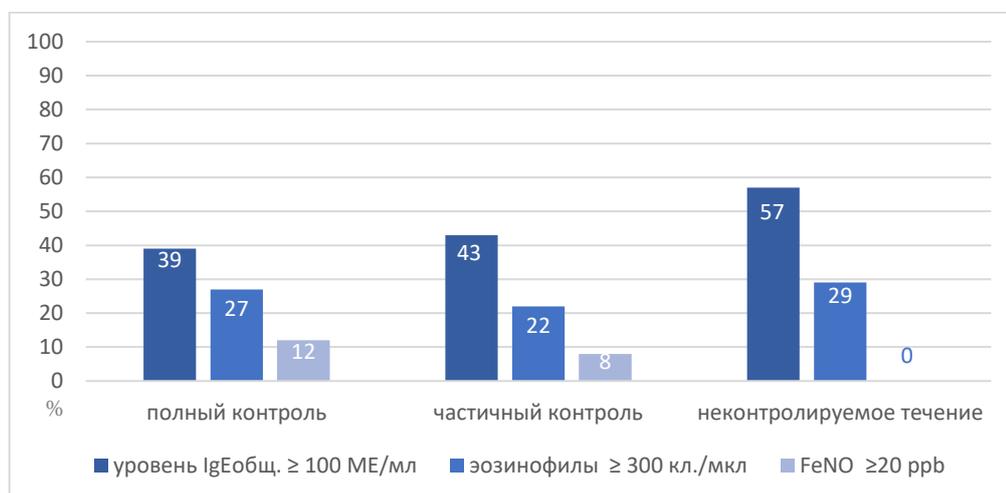


Рис. 2. Частота маркеров T2-воспаления дыхательных путей у пациентов с БА в зависимости от степени контроля; %

По результатам анализа отношения шансов (ОШ) недостижения контроля над заболеванием, были выявлены наиболее значимые биомаркеры воспаления, влияющие на достижение контролируемого течения БА (табл. 4).

Биомаркер	ОШ	Доверительный интервал (ДИ) (95%)
IgE общий ≥ 100 МЕ / мл	1,280	0,73-2,25
эоз ≥ 300 кл. / мкл	0,808	0,43-1,53
FENO ≥ 20 ppb	0,552	0,21-1,47

Таблица 4. Биомаркеры при отсутствии оптимального контроля бронхиальной астмы у детей

Наиболее значимым биомаркером при отсутствии оптимального контроля БА у детей является повышение концентрации IgE общего ≥ 100 МЕ/мл (ОШ=1,280; ДИ [0,73- 2,25]). Таким образом, повышение уровня IgE общего в сыворотке крови более чем на 20% повышает риск частично контролируемого и неконтролируемого течения БА.

Ограничения исследования. Зависимость степени контроля БА от уровня биомаркеров эозинофильного воспаления у детей невозможно экстраполировать на всю популяцию детей ввиду малочисленности исследуемой выборки. Возможно, при увеличении размера выборки результаты будут отличаться от приведенных в данной статье.

Заключение. В исследуемой группе детей большинство (74%) не достигают оптимального уровня контроля над заболеванием несмотря на проводимую базисную терапию. Однако важно отметить, что не все дети получали рациональную базисную терапию, а их доля, регулярно применяющая ингаляционные кортикостероиды, составила только 30%. У детей аллергический фенотип БА протекает с доминирующей активностью Th2-лимфоцитов и развитием эозинофильного воспаления дыхательных путей. Наиболее частыми маркерами аллергического воспаления являются повышение уровня эозинофилов периферической крови и повышение концентрации IgE общего в сыворотке крови. Наиболее значимыми биомаркерами, негативно влияющими на достижение контролируемого течения БА являются высокие уровни IgE общего ≥ 100 МЕ / мл, повышение уровня эозинофилов крови ≥ 400 кл. / мкл, а также уровня FeNO ≥ 20 ppb. Дальнейшее изучение связей биомаркеров и клинических особенностей БА, а также разработка своевременного и индивидуального выбора значимых биомаркеров может способствовать профилактике необратимых изменений бронхиальной стенки (ремоделирования), снижению лекарственной нагрузки и улучшению диагностики и прогноза течения БА у детей.

Благодарность.

Это исследование было поддержано совместным грантом Министерства науки и технологии Израиля (MOST, 3-16500) Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) (совместный исследовательский проект 19-515-06001).

Список литературы

1. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2015
2. Borta, S.M.; Dumitra, S.; Miklos, I.; Popetiu, R.; Pilat, L.; Pușchiță, M.; Marian, C. Clinical Relevance of Plasma Concentrations of MBL in Accordance with Ige Levels in Children Diagnosed with Bronchial Asthma. *Medicina* 2020, 56, 594. <https://doi.org/10.3390/medicina56110594>
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3е изд., испр. И доп. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008
4. Network GA. The Global Asthma Report, Auckland, New Zealand. (2018).
5. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В. и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации // Пульмонология. 2018. Т. 28. № 3. С. 341–358
6. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet Respir. Med.* 2017. Vol. 5. № 9. P. 691–706.
7. Allegra L, Cremonesi G, Girbino G, et al. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir. Med.* 2012; 106 (2): 205–214. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.10.001>
8. Ненашева Н.М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы // Практическая пульмонология. 2017. №4.
9. Vijverberg SJ, Hilvering B, Raaijmakers JA, Lammers JW, Maitland-van der Zee AH, Koenderman L. Clinical utility of asthma biomarkers: from bench to bedside. *Biologics.* 2013;7:199-210.
10. Пампура А.Н., Камаев А.В., Лебеденко А.А. Биомаркеры астмы у детей. Новые возможности, реальная практика и перспективы. *Медицинский вестник Юга России.* 2022;13(2):91-101.
11. Konradsen J.R., Skantz E., Nordlund B., Lidegran M., James A. et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26:772-779.

12. Udoko M., De Keyser H., Szeffler S. J. Should children with asthma simply be treated as little adults? //Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. – 2021. – T. 127. – №. 5. – C. 520-521
13. Breiteneder H, Peng YQ, Agache I, Diamant Z, Eiwegger T, Fokkens WJ, Traidl-Hoffmann C, Nadeau K, O'Hehir RE, O'Mahony L, Pfaar O, Torres MJ, Wang DY, Zhang L, Akdis CA. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2020 Dec;75(12):3039-3068.
14. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: state of the art. *Asthma Res Pract*. 2018 Dec 21;4:10.
15. Guida G, Bagnasco D, Carriero V, Bertolini F, Ricciardolo FLM, Nicola S, Brussino L, Nappi E, Paoletti G, Canonica GW, Heffler E. Critical evaluation of asthma biomarkers in clinical practice. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 10;9:969243. doi: 10.3389/fmed.2022.969243.
16. Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, Shaw D. Asthma. *Lancet*. 2023 Jan 19:S0140-6736(22)02125-0. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02125-0.
17. Basharat S, Jabeen U, Zeeshan F, Bano I, Bari A, Rathore AW. Adherence to asthma treatment and their association with asthma control in children. *J Pak Med Assoc*. 2018 May;68(5):725-728.
18. Haughney J, Price D, Kaplan A, Chrystyn H, Horne R, May N, Moffat M, Versnel J, Shanahan ER, Hillyer EV, Tunsäter A, Bjermer L. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med*. 2008 Dec;102(12):1681-93. doi: 10.1016/j.rmed.2008.08.003. Epub 2008 Sep 23. PMID: 18815019.
19. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available from www.ginasthma.org. Date last updated, 2022.
20. Wildfire JJ, Gergen PJ, Sorkness CA, Mitchell HE, Calatroni A, Kattan M, Szeffler SJ, Teach SJ, Bloomberg GR, Wood RA, Liu AH, Pongratic JA, Chmiel JF, Conroy K, Rivera-Sanchez Y, Busse WW, Morgan WJ. Development and validation of the Composite Asthma Severity Index-an outcome measure for use in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3):694-701. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.962. Epub 2012 Jan 12. PMID: 22244599; PMCID: PMC3294274.
21. Khatri SB, Iaccarino JM, Barochia A, Soghier I, Akuthota P, Brady A, Covar RA, Debley JS, Diamant Z, Fitzpatrick AM, Kaminsky DA, Kenyon NJ, Khurana S, Lipworth BJ, McCarthy K, Peters M, Que LG, Ross KR, Schneider-Futschik EK, Sorkness CA, Hallstrand TS; American Thoracic Society Assembly on Allergy, Immunology, and Inflammation. Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide to Guide the Treatment of Asthma:

An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Nov 15;204(10):e97-e109. doi: 10.1164/rccm.202109-2093ST. PMID: 34779751; PMCID: PMC8759314.

22. Лемешко Б. Ю., Лемешко С. Б. Сравнительный анализ критериев проверки отклонения распределения от нормального закона //Метрология. – 2005. – Т. 2. – С. 3-23.
23. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии //Наука и здравоохранение. – 2016. – №. 4. – С. 5-37.