

## Оптимизация оценки факторов риска развития тяжелой бронхиальной астмы

Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко, Ю.Н. Смоляков

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

## Optimizing assessment of risk factors for severe bronchial asthma

N.L. Potapova, I.N. Gaymolenko, Yu.N. Smolyakov

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Учет информативных признаков развития тяжелой бронхиальной астмы особенно важен для организации первичной и вторичной профилактики данного заболевания.

**Цель исследования.** Определение анамнестических предикторов тяжелой бронхиальной астмы у детей.

**Материал и методы.** Проанализированы факторы риска у 335 пациентов с бронхиальной астмой. В процессе статистической обработки отобраны 287 пациентов, сформирована прогностическая модель.

**Результаты.** Предикторами тяжелого течения бронхиальной астмы является комбинация таких факторов, как высокая частота развития ОРВИ в первые 3 года жизни (отношение шансов — ОШ 4,5;  $p < 0,0001$ ), курение родителей (ОШ 3,9;  $p < 0,01$ ), женский пол (ОШ 2,06;  $p = 0,041$ ), возраст пациента (ОШ 1,44;  $p < 0,0001$ ) и раннее начало заболевания (ОШ 0,58;  $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** Полученные результаты следует использовать для прогнозирования тяжелого течения бронхиальной астмы на основании доступного в практическом здравоохранении анализа комплекса анамнестических данных, что позволяет рационально организовать диспансерное наблюдение за больными детьми.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, факторы риска, ROC-анализ.

**Для цитирования:** Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н., Смоляков Ю.Н. Оптимизация оценки факторов риска развития тяжелой бронхиальной астмы. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(1): 59–64. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-59-64

**Purpose.** To determine the anamnestic predictors of severe bronchial asthma in children.

**Material and methods.** We analyzed risk factors of 335 patients with bronchial asthma. We statistically selected 287 patients and developed a prognostic model.

**Results.** The predictors of severe bronchial asthma are combination of factors such as high incidence of ARVI in the first 3 years of life (odds ratio — OR 4.5;  $p < 0.0001$ ), smoking parents (OR 3.9;  $p < 0.01$ ), female (OR 2.06;  $p = 0.041$ ), patient age (OR 1.44;  $p < 0.0001$ ) and the early disease debut (OR 0.58;  $p < 0.0001$ ).

**Conclusion.** The results obtained should be used to predict the severe course of bronchial asthma based on the analysis of anamnestic data complex available in practical healthcare, to organize dispensary observation of sick children.

**Key words:** children, bronchial asthma, risk factors, ROC-analysis.

**For citation:** Potapova N.L., Gaymolenko I.N., Smolyakov Yu.N. Optimizing assessment of risk factors for severe bronchial asthma. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65(1): 59–64 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-59-64

Тяжелая бронхиальная астма в детском возрасте — особенно серьезная проблема, поскольку ведет к ранней инвалидизации и неблагоприятному прогнозу для детей в будущем [1]. Для успешного управления тяжелым, трудно курабельным течением заболевания следует обратить особое внимание на вопросы вторичной и третичной профилактики. Краеугольный камень профилактических мероприятий — правильный учет факторов риска и возможность прогнозирования течения заболевания с учетом анамнестических данных. В настоящее

время огромное число публикаций и исследовательских работ посвящено разработке прогностических моделей, не всегда доступных врачам первичного и даже специализированного звена. В то же время среди качественных параметров медицинских тестов большое значение приобретают показатели диагностической чувствительности, специфичности, позволяющие определить вероятность прогноза конкретного исхода методом формирования прогностической модели [2–4].

**Цель исследования:** определить анамнестические предикторы тяжелого течения бронхиальной астмы у детей.

### Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленной цели было реализовано несколько последовательных этапов исследования, получивших одобрение локального этического комитета Читинской государственной медицинской академии. На начальном этапе проведен анализ анамнестических и клинико-функциональных данных 335 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет с вери-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Потапова Наталья Леонидовна — к.м.н., зав. кафедрой поликлинической педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-9670-9211  
e-mail: nataliapotap@yandex.ru

Гаймоленко Инесса Никандровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-8771-5230

Смоляков Юрий Николаевич — к.м.н., доц., зав. кафедрой медицинской физики и информатики Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0001-7920-7642

672040 Чита, ул. Горького, д. 39 А

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2020; 65(1)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2020; 65(1)

фицированным диагнозом бронхиальной астмы разной степени тяжести. На исследование получено информированное добровольное согласие родителей и детей старше 15 лет. Формирование групп больных осуществляли в соответствии с классификацией бронхиальной астмы у детей, регламентированной отечественными согласительными документами [5]. Были отобраны 112 пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы, контрольную группу составили 223 ребенка (143 с заболеванием легкой степени тяжести и 80 пациентов со среднетяжелым течением болезни). Гендерное соотношение: 182 (54,3%) мальчика и 153 (45,7%) девочки.

Критерии исключения: острые инфекционные заболевания на момент обследования; хронические заболевания в стадии обострения; врожденные аномалии развития легких; туберкулез любой локализации в активной фазе и в анамнезе; тяжелые и декомпенсированные болезни печени, почек, сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

Правильная оценка анамнеза позволяет выявить факторы риска развития и прогрессирования заболевания. Проведены сбор и оценка следующих данных анамнеза: возраст, пол ребенка, возраст дебюта бронхиальной астмы, длительность заболевания, наличие у родственников бронхиальной астмы или других аллергических заболеваний, течение беременности и родов, масса тела ребенка при рождении, заболевания первого года жизни и в раннем возрасте, частота острых респираторных вирусных инфекций, триггеры обострения бронхиальной астмы, спектр сенситизации, коморбидные аллергические заболевания, условия проживания и вредные факторы быта.

Для построения итоговой модели, позволяющей уточнить диагностическую ценность признаков, использовалась бинарная логистическая регрессия с представлением полученных данных, репрезентированных в виде бинарного признака: например, да/нет, искусственное/естественное и т.д. Результаты бинарной классификации представлены ROC-кривой, позволяющей оценить качество и прогностическую способность модели по классифицированию на тяжелую и нетяжелую астму. В роли классификатора обычно выступает некий числовой параметр, который называют точкой отсечения, или пороговым значением.

Для случая двух исходов, например, «сформировалась тяжелая астма» (положительный исход) и «сформировалась нетяжелая астма» (отрицательный исход), ROC-кривая отображает зависимость между чувствительностью (sensitivity, Se) и специфичностью (specificity, Sp). Возможный вариант решения представляет непрерывную величину, его значение может располагаться в интервале от 0 до 1. Значение отклика, близкое к 0, свидетельствует о низкой вероятности развития тяжелой бронхиальной астмы, и напротив — значение, близкое к 1, свидетельствует

в пользу высокого риска тяжелого течения болезни. Считается, что вывод о прогнозе положительного эффекта делается при его вероятности  $>0,5$ , отрицательного — при его вероятности  $\leq 0,5$ . Относительный вклад отдельных предикторов выражали величиной статистики Вальда хи-квадрат ( $\chi^2$ ), а также показателем отношения шансов (ОШ). Сравнение двух тестов и более проводили с учетом площади под кривыми (AUC-Area Under Curve). Другими словами, чем больше площадь под ROC-кривой, тем лучше качество модели:  $-0,9-1,0$  — отличное;  $-0,8-0,9$  — очень хорошее;  $-0,7-0,8$  — хорошее;  $-0,6-0,7$  — среднее;  $-0,5-0,6$  — неудовлетворительное. Достоверность различий между двумя несвязанными совокупностями оценивали с помощью критерия углового преобразования Фишера. Различия показателей считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В когорте обследуемых детей с тяжелой бронхиальной астмой пациенты старшего школьного возраста встречались в 1,4 раза чаще, при этом более 50% из них отмечали манифестацию заболевания в возрасте до 3 лет ( $p < 0,01$ ). Пациенты с нетяжелым течением бронхиальной астмы, напротив, преимущественно относились к возрастной категории дошкольного возраста, и астма у них развивалась в возрасте старше 3 лет.

У матерей пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в 1,7 раза чаще регистрировалась угроза прерывания беременности ( $p < 0,01$ ), не выявлено статистически значимых различий по частоте кесарева сечения, натальной травмы и массы тела ребенка при рождении. ОРВИ и бронхиты с практически ежемесячной частотой в первые 3 года жизни в 1,3 раза чаще регистрировались у детей с развившейся тяжелой бронхиальной астмой ( $p < 0,01$ ). Неблагоприятные бытовые условия, проживание в зоне пассивного курения также доминировали в группе пациентов с более выраженными симптомами бронхиальной астмы. Аллергический ринит у 1/3 детей сопутствовал нетяжелому варианту течения заболевания, составляя при тяжелой бронхиальной астме уже половину в структуре коморбидной аллергопатологии ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Следует отметить, что статистическая значимость изолированных факторов риска не отражает их комбинированного влияния на течение бронхиальной астмы. Максимальной прогностической способностью может обладать группа предикторов, взаимное влияние которых обеспечивает значительную чувствительность и специфичность прогноза формирования тяжелой астмы. В связи с этим методом наибольшего правдоподобия с использованием критерия Акаике (AIC) [6] пошагово были исключены незначимые факторы риска и создана бинарная логистическая модель (табл. 2).

Качественные признаки переведены в бинарные: «0» означал отсутствие признака, а «1» — его наличие. Ранжирование признаков методом ОШ свидетельствует, что наибольшее влияние на развитие тяжелой бронхиальной астмы имеют высокая частота ОРВИ,

курение обоих или одного родителя в семье, женский пол, возраст ребенка и возраст дебюта заболевания. Полученные нами результаты подтверждают факты, выявленные зарубежными и отечественными исследователями в области изучения фак-

Таблица 1. Некоторые анамнестические показатели у детей с бронхиальной астмой, абс. (%)

Table 1. Some anamnestic indicators in children with bronchial asthma, n (%)

Показатель	Тяжесть бронхиальной астмы	
	нетяжелая (n=223)	тяжелая (n=112)
Возраст, годы		
1–3	9(4,0)	3(2,7)
4–7	76 (34,1)	23 (20,5)*
8–11	73 (32,7)	41(36,6)
12–18	65 (29,2)	45 (40,2)*
Возраст дебюта болезни:		
младше 3 лет	67 (30,0%)	60 (53,6%)*
старше 3 лет	156 (70,0%)	52 (46,4%)*
Соотношение мальчики : девочки	3,3:1,0	1,2:1,0
Наследственность:		
по материнской линии	92 (41,2)	49 (43,8)
по обеим линиям	22 (9,9)	9(8,0)
Угроза прерывания беременности	50 (22,4)	43 (38,4)*
Кесарево сечение	35 (15,7)	22 (19,6)
Натальная травма	19 (8,5)	12 (10,7)
Масса тела при рождении менее 2500 г	30 (13,5)	20 (17,9)
Масса тела при рождении более 4000 г	15 (6,7)	6(5,4)
Заболевания в раннем возрасте:		
частые ОРВИ, бронхиты	144 (64,6)	97 (86,6)*
пневмонии	21 (9,4)	12 (10,7)
Жилищно-бытовые условия:		
неблагоприятные условия проживания	55 (24,6)	45 (40,2)*
наличие домашних животных	53 (23,7)	43 (38,4)*
курит один родитель	40 (17,9)	(29,5)*
курят оба родителя	18 (8,1)	7(6,3)
Сопутствующая патология:		
аллергический ринит	75 (33,6)	55 (49,1)*
атопический дерматит	18 (8,0)	10 (8,9)

Примечание. \*Достоверные различия с группой детей, больных нетяжелой бронхиальной астмой, по критерию углового преобразования Фишера ( $p<0,01$ ).

Note. \*Significant differences with a group of children with mild asthma according to the Fisher angular transformation criterion ( $p<0.01$ ).

Таблица 2. Параметры уравнений логистического регрессионного анализа для зависимой переменной «тяжелая бронхиальная астма»

Table 2. Parameters of logistic regression analysis equations for the dependent variable «severe bronchial asthma»

Предиктор	Коэффициент	ОШ (95% ДИ)	$\chi^2$	p
Константа	–4,273		44,793	<0,0001
Женский пол	0,72	2,06 (1,20–4,52)	4,142	0,041
Курение одного родителя	1,104	3,08 (1,45–6,46)	7,684	0,0055
Курение обоих родителей	1,360	3,90 (1,36–11,13)	6,564	0,010
Возраст пациентов	0,364	1,439 (1,27–1,65)	29,460	<0,0001
Возраст дебюта заболевания	–0,545	0,578 (0,48–0,67)	42,505	<0,0001
Частота ОРВИ	1,503	4,499 (2,63–9,26)	23,125	<0,0001

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Note. ОШ — odds ratio; ДИ — confidence interval.

торов риска развития тяжелого течения бронхиальной астмы [6, 7].

Вероятность развития тяжелой бронхиальной астмы вычисляли по следующему уравнению регрессии:

$$\text{LOGIT} = -4,273 + 0,72 \cdot \text{ПОЛЖ} + 1,104 \cdot \text{КУРЕНИЕ1} + 1,360 \cdot \text{КУРЕНИЕ2} + 0,364 \cdot \text{ВОЗРАСТ} - 0,545 \cdot \text{ДЕБЮТ} + 1,503 \cdot \text{ОРВИ},$$

$P = 1 / (1 + e^{-\text{LOGIT}})$ , где  $P$  – вероятность развития тяжелой бронхиальной астмы;

**ПОЛЖ** – женский пол, в случае мужского пола принимает значение «0»; **КУРЕНИЕ1** – курение одного из родителей; **КУРЕНИЕ2** – курение обоих родителей; **ВОЗРАСТ** – возраст пациента в годах; **ДЕБЮТ** – возраст дебюта заболевания в годах; **ОРВИ** – частота ОРВИ в первые 3 года жизни/месяц.

Значение выше порога  $P > 0,5$  свидетельствует о высокой вероятности развития тяжелого течения бронхиальной астмы,  $P < 0,5$  – о низком риске развития тяжелой бронхиальной астмы.

Графическое представление ROC-кривой показало, что оптимальный порог отсечения (специфичность 81,8%, чувствительность 87,4%) при прогнозировании результата (между 0 – легкая и умеренная степень и 1 – тяжелая) составляет 0,28 (вместо стандартно принятого порога, равного 0,5). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 90,6%, что свидетельствует об отличном качестве модели (рис. 1).

Комплексная диаграмма распределения шансовой статистики модели (рис. 2) демонстрирует влияние факторов на развитие тяжелой степени бронхиальной астмы. Достоверным предрасполагающим влиянием на результат обладают следующие признаки: женский пол, курение родителей, возраст пациента и частота ОРВИ. Фактор дебюта заболевания оказывает противоположное действие.

Известно, что ряд агентов оказывает прямое и опосредованное повреждающее действие на эпителий респираторного тракта, снижает барьерную функцию слизистой оболочки дыхательных путей, повышая проницаемость для аллергенов и раздражителей. К числу подобных факторов относятся респираторно-

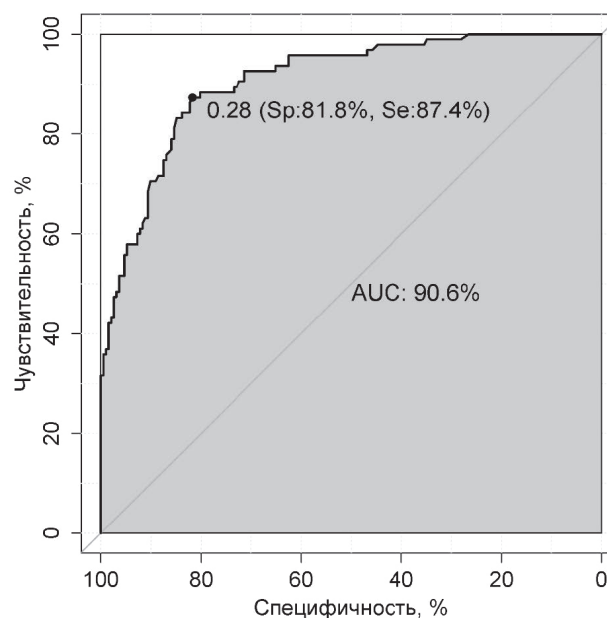


Рис. 1. ROC-кривая (кривая ошибок) логистической регрессионной модели прогноза тяжелой бронхиальной астмы.

Sp, specificity – специфичность 81,8%; Se, sensitivity – чувствительность 87,4%.

Fig. 1. ROC-curve (error curve) of logistic regression model of severe bronchial asthma prognosis.

Sp, specificity 81,8%; Se, sensitivity 87,4%.

синтициальный вирус и риновирус, в 90% случаев способствующие первому эпизоду бронхообструкции у детей, впоследствии заболевших бронхиальной астмой [8–11]. W.W. Busse и соавт. (2010) [12] установили, что после перенесенной вирусной инфекции частицы вирусной РНК сохранялись в нижних дыхательных путях более 14 дней и служили причиной обострений бронхиальной астмы у 80–85% пациентов. Обострения, спровоцированные респираторно-синтициальным вирусом, относятся к тяжелым и могут потребовать оказания реанимационной помощи [13].

Согласно проведенному анализу независимый предиктор «частота ОРВИ» (частота ОРВИ 1 раз в месяц и более) ( $\chi^2 = 23,125$ ;  $p < 0,0001$ ) вносит наибольший вклад в зависимую переменную «тяжелая бронхиальная астма». Согласно ОШ вероятность

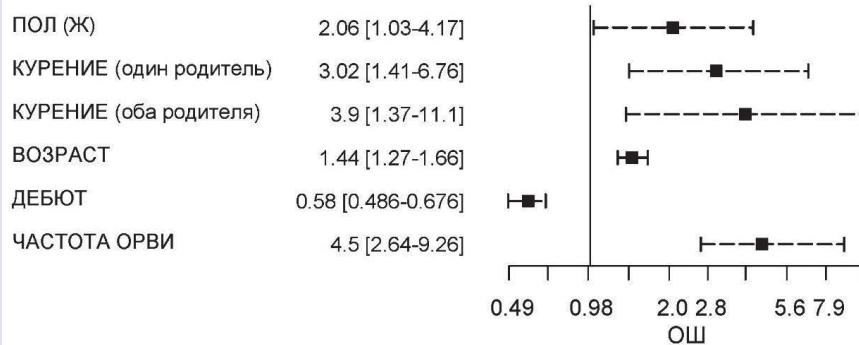


Рис. 2. Анализ отношения шансов (ОШ) по исследуемым факторам.

Fig. 2. Analysis of the odds ratio (ОШ) by the studied factors

развития тяжелой бронхиальной астмы при высокой частоте респираторных вирусных заболеваний увеличивается в 4,49 раза.

В работах отечественных исследователей Р.З. Тихоновой (2015) [14], Н.А. Ильенковой и Л.В. Степановой (2011) [15] показано, что микроэкология в местах проживания пациентов (печное отопление, животные в доме, пушистые ковры и матрасы в квартире) и неблагоприятные макроэкологические (промышленные) условия значительно увеличивают частоту формирования бронхиальной астмы у детей; высокий риск ее развития также возникает при активном (ОШ 7,9) и пассивном (ОШ 28,4) курении.

Наиболее актуальным фактором риска формирования болезни для детского населения считается пассивное курение. Табачный дым ухудшает мукоцилиарный клиренс, усиливая воспаление бронхиального дерева и обострение болезни, значительно снижает объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), а также приводит к повышению уровня общего иммуноглобулина Е в крови, высвобождению гистамина из тучных клеток и привлечению эозинофилов к легким. По данным W.J. Sheehan и W. Phitranakul (2015) [16], пассивное курение способно снижать чувствительность к ингаляционным кортикостероидам, что служит одним из механизмов формирования стероидрезистентности. Нами установлено, что курение одного родителя в семье увели-

чивает шанс развития тяжелой бронхиальной астмы в 3 раза ( $\chi^2=7,684$ ;  $p_{\chi^2}=0,005$ ), курение обоих родителей — в 3,9 раза ( $\chi^2=6,56$ ;  $p_{\chi^2}=0,01$ ).

По мнению Т.Р. Стройковой (2018) [17], один из доминирующих факторов риска тяжелого течения — женский пол. Информация, полученная в ходе исследования, подтверждает это. Женский фенотип увеличивает вероятность развития тяжелого течения болезни в 2 раза ( $\chi^2=4,14$ ;  $p_{\chi^2}=0,041$ ).

Кроме того, в уравнение включены возраст ребенка ( $\chi^2=29,46$ ;  $p_{\chi^2}<0,0001$ ), определяющий тяжесть течения бронхиальной астмы по мере взросления пациента; возраст дебюта заболевания, имеющий обратное значение стандартизованного коэффициента (для оценки ОШ произведен расчет обратного показателя —  $1/0,578=1,73$ ), на 73% снижающий шанс формирования тяжелой бронхиальной астмы при увеличении возраста манифестации заболевания ( $\chi^2=42,50$ ;  $p_{\chi^2}<0,0001$ ).

## Заключение

Таким образом, можно утверждать, что анамнестическими предикторами тяжелого течения бронхиальной астмы служит комбинация ряда показателей. Полученное уравнение можно использовать для прогнозирования тяжелого течения бронхиальной астмы на основании доступного в практическом здравоохранении анализа комплекса анамнестических данных.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patient. Diagnosis and Management. 2018; 36. <http://www.ginasthma.org>
2. Kamarudin A.N., Cox T., Kolamunnage-Dona R. Time-dependent ROC curve in medical research: current methods and applications. BMC Med Res Methodol 2017; 17(1): 53–71. DOI: 10.1186/s12874-017-0332-6
3. Hoo Z.H., Candlish J., Teare D. What is an ROC curve? Emerg Med J 2017; 34(6): 357–359. DOI: 10.1136/emmermed-2017-206735
4. Rodríguez-Alvarez M.X., Meira-Machado L., Abu-Assi E., Raposeiras-Roubín S. Nonparametric estimation of time-dependent ROC curves conditional on a continuous covariate. Stat Med 2016; 35(7): 1090–1102. Doi: 10.1002/sim.6769
5. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. Национальная программа (5-е изд., перераб. и доп.). М.: Оригинал-макет, 2017; 160. [Bronchial asthma in children. The strategy of treatment and prevention. The national program (the fifth edition, revised and supplemented). Moscow: Original-maket, 2017; 160. (in Russ.)]
6. Akaike H. Model selection and Akaike's Information Criterion (AIC): The general theory and its analytical extensions. Psychometrika 1987; 52(3): 345–370.
7. Pijnenburg M.W., Baraldi E., Brand P.L., Carlsen K.H., Eber E., Frischer T. et al. Monitoring asthma in children. Eur Respir J 2015; 45(4): 906–925. Doi: 10.1183/09031936.00088814
8. Черняк Б.А., Иванов А.Ф. Факторы риска обострений бронхиальной астмы. Астма и аллергия 2017; 4: 3–6. [Chernyak B.A., Ivanov A.F. Risk factors for exacerbations of bronchial asthma. Astma i allergiya 2017; 4: 3–6. (in Russ.)]
9. Ahmadizar F., Vijverberg S.J.H., Arets H.G.M., de Boer A., Turner S., Devereux G. et al. Early life antibiotic use and the risk of asthma and asthma exacerbations in children. Pediatr Allergy Immunol 2017; 28(5): 430–437. Doi: 10.1111/pai.12725
10. Осипова Г.Л. Бронхиальная астма и вирусная инфекция. Астма и аллергия 2014; 3: 3–7. [Osipova G.L. Bronchial asthma and viral infection. Astma i allergiya 2014; 3: 3–7. (in Russ.)]
11. Inoue Y., Shimojo N. Epidemiology of virus-induced wheezing/ asthma in children. Front Microbiol 2013; 4: 391. Doi: 10.3389/fmicb.2013.00391
12. Busse W.W., Lemanske Jr.R.F., Gern J.E. Role of respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. Lancet 2010; 376: 826–834. Doi: 10.1016/s0140-6736(10)61380-3
13. Kling S., Donninger H., Milliams Z., Vermeulen J., Weinberg E., Latiff K. et al. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children. Clin Exp Allergy 2005; 35(5): 672–678. Doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02244.x
14. Тихонова Р.З. Клинико-анамнестические особенности формирования бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей. Journal of Siberian Medical Sciences 2015; 2: 5–9. [Tikhonova R.Z. Clinical and anamnestic features of the formation of bronchial asthma and allergic rhinitis in children. Journal of Siberian Medical Sciences 2015; 2: 5–9. (in Russ.)]
15. Ильенкова Н.А., Степанова Л.В. Факторы риска развития тяжелых форм бронхиальной астмы у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2011; 56(1): 20–22. [Il'enkova N.A., Stepanova L.V. Risk factors for severe asthma in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2011; 56(1): 20–22. (in Russ.)]

16. Sheehan W.J., Phipatanakul W. Difficult-to-control asthma: epidemiology and its link with environmental factors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15(5): 397–401. Doi: 10.1097/aci.0000000000000195
17. Стройкова Т.Р., Башкина О.А., Мизерницкий Ю.Л., Селиверстова Е.Н. Тяжелая бронхиальная астма у детей.

Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина 2018; 22(3): 302–307. [Strojko T.R., Bashkina O.A., Mizernickij Yu.L., Seliverstova E.N. Severe asthma in children. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina* 2018; 22(3): 302–307. (in Russ.)]

Поступила: 25.09.19

Received on: 2019.09.25

*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.