

Ассоциация полиморфизма 6986A>G гена CYP3A5 с эффективностью противовоспалительной терапии у детей с бронхиальной астмой

А.К. Застрожина¹, И.Н. Захарова², Д.А. Сычев², Е.А. Гришина², К.А. Рыжикова²

¹ГБУЗ г. Москвы «Детская государственная поликлиника №42 департамента здравоохранения города Москвы» Москва, Россия;

²ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного образования» Минздрава России, Москва, Россия

Association of CYP3A5 (6986A>G) gene polymorphism with the effectiveness of anti-inflammatory therapy in children with bronchial asthma

A.K. Zastrozhina¹, I.N. Zakharova², D.A. Sychev², E.A. Grishina², K.A. Ryzhikova²

¹Children's State Polyclinic No.42, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Education, Moscow, Russia

Основными препаратами контролирующей терапии бронхиальной астмы у детей являются ингаляционные глюкокортикостероиды. В их метаболизме принимает участие цитохром р450 семейства 3А (CYP3A). В дыхательных путях основная роль принадлежит изоферменту CYP3A5. В гене CYP3A5, кодирующем данный изофермент, описан полиморфизм 6986A>G.

Цель исследования. Оценка связи полиморфизма 6986A>G гена CYP3A5 с эффективностью лекарственных средств у детей с бронхиальной астмой.

Материалы и методы. Обследованы 108 детей в возрасте от 6 до 17 лет с бронхиальной астмой. Осуществлялось динамическое амбулаторно-поликлиническое наблюдение больных аллергологом с оценкой контроля симптомов заболевания и соответствующей коррекцией базисной терапии. У всех детей выполнено генотипирование по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5.

Результаты. Десять (9,26%) детей были гетерозиготами по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 (генотип AG). Получены статистически значимые различия по частоте генотипа AG между пациентами, получающими объем контролирующей терапии бронхиальной астмы 1–2-й ступени, и пациентами с объемом контролирующей терапии 3-й ступени и выше в соответствии с критериями GINA ($p=0,031$). В группе с тяжелой бронхиальной астмой число гетерозигот по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 было достоверно больше, чем среди детей с легким течением заболевания ($p=0,029$).

Заключение. Генотип AG и аллель A (ген CYP3A5, полиморфизм A6986A>G) ассоциированы с потребностью в большем объеме контролирующей терапии при бронхиальной астме и служат фактором риска более тяжелого течения заболевания.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, противовоспалительная терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды, фармакогенетика, ген CYP3A5, полиморфизм 6986A>G.

Для цитирования: Застрожина А.К., Захарова И.Н., Сычев Д.А., Гришина Е.А., Рыжикова К.А. Ассоциация полиморфизма 6986A>G гена CYP3A5 с эффективностью противовоспалительной терапии у детей с бронхиальной астмой. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 73–77. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-73-77

Inhaled glucocorticosteroids are the main drugs used to control bronchial asthma in children. P450-cytochrome of 3A (CYP3A) family is involved in their metabolism. CYP3A5-isoenzyme plays the leading role in the respiratory tract. We described 6986A>G polymorphism in the CYP3A5 gene encoding this isoenzyme.

Aim of the study. To evaluate the association of CYP3A5 (6986A>G) gene polymorphism with the effectiveness of drugs in children with bronchial asthma.

Materials and methods. We examined 108 children from 6 to 17 years with bronchial asthma. The allergist carried out the dynamic outpatient polyclinic follow-up of patients, assessed the symptoms of the disease and corrected the corresponding basic therapy. All children underwent genotyping for the 6986A>G polymorphic marker of the CYP3A5 gene.

Results. Ten (9.26%) children were heterozygous for the 6986A>G polymorphic marker of the CYP3A5 gene (AG genotype). The authors obtained statistically significant differences in the frequency of the AG genotype between the patients receiving control therapy for bronchial asthma of the 1st – 2nd stage and the patients with control therapy of the 3rd and higher stages in accordance with GINA criteria ($p=0.031$). In the group with severe bronchial asthma, the number of heterozygotes for the 6986A>G polymorphic marker of the CYP3A5 gene was significantly higher than among children with a mild course of the disease ($p=0.029$).

Conclusion. The AG genotype and A-allele (CYP3A5 gene, A6986A>G polymorphism) are associated with the need for greater volume of control therapy for bronchial asthma and they are risk factors of a more severe course of the disease.

Key words: children, bronchial asthma, anti-inflammatory therapy, inhaled glucocorticosteroids, pharmacogenetics, CYP3A5 gene, 6986A>G polymorphism.

For citation: Zastrozhina A.K., Zakharova I.N., Sychev D.A., Grishina E.A., Ryzhikova K.A. Association of CYP3A5 (6986A>G) gene polymorphism with the effectiveness of anti-inflammatory therapy in children with bronchial asthma. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(3): 73–77 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-73-77

Бронхиальная астма — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний в детском возрасте [1–3]. Согласно программным согласительным документам противовоспалительная терапия бронхиальной астмы носит ступенчатый

характер [1–3] и объем ее определяется уровнем контроля симптомов заболевания. Выделяют контролируемое, частично контролируемое и неконтролируемое течения бронхиальной астмы. Недостаточный контроль симптомов требует рассмотрения вопроса

о ступенчатом повышении объема базисной терапии. В то же время длительное сохранение контроля симптомов дает возможность ее ступенчатого снижения.

Для противовоспалительной терапии бронхиальной астмы широко используются ингаляционные глюкокортикостероиды. Их применение возможно в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами, что определяется тяжестью заболевания и особенно актуально в отсутствие контроля симптомов.

В метаболизме ингаляционных глюкокортикостероидов принимают участие изоферменты цитохрома P450 (CYP) семейства 3A [4–7]. В клетках дыхательных путей экспрессия CYP3A в основном представлена изоферментом CYP3A5. В гене *CYP3A5*, кодирующем данный изофермент, описан ряд однонуклеотидных полиморфизмов. Наиболее изучен полиморфизм 6986A>G. Известно, что гомозиготы по мутантному аллелю G экспрессируют неактивную форму изофермента CYP3A5. При этом наличие аллеля A отвечает за повышение активности изофермента и ускорение метаболизма лекарственных средств, представляющих его субстраты [5]. Большинство представителей европейской расы – гомозиготы по мутантному аллелю G полиморфизма 6986A>G гена *CYP3A5* [8].

Ранее проведенные фармакогенетические исследования продемонстрировали влияние полиморфизмов генов, ответственных за работу изоферментов цитохрома P450, на течение респираторных заболеваний, а также на эффективность и безопасность используемых при этом лекарственных средств [5, 9–12]. Имеющиеся результаты отражают необходимость таких исследований у пациентов с бронхиальной астмой.

Цель исследования – поиск возможностей оптимизации терапии путем оценки роли полиморфизма 6986A>G в гене *CYP3A5* для эффективности лекарственных средств у детей с бронхиальной астмой.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Застрожина Анастасия Константиновна – врач аллерголог-иммунолог Детской городской поликлиники №42, ORCID: 0000-0002-1622-6456
e-mail: etc_@bk.ru

117463 Москва, ул. Голубинская, д. 23, корп. 2

Захарова Ирина Николаевна – засл. врач РФ, д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского. Российской медицинской академии непрерывного образования, ORCID: 0000-0003-4200-4598

Сычев Дмитрий Алексеевич – член-корр. РАН, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии непрерывного образования, ORCID: 0000-0002-4496-3680

Гришина Елена Анатольевна – к.б.н., вед. науч. сотр. отдела молекулярно-биологических исследований Научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного образования, ORCID: 0000-0002-5621-8266

Рыжикова Кристина Анатольевна – мл. науч. сотр. отдела молекулярно-генетических исследований Научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного образования, ORCID: 0000-0003-3505-8520

125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Характеристика детей и методы исследования

Работа проведена на базе детской городской поликлиники №42 Москвы и двух ее филиалов. В работу были включены 108 детей в возрасте 6–17 лет, страдающих бронхиальной астмой. Все пациенты находились под динамическим наблюдением аллерголога-иммунолога. В процессе исследования проводилась динамическая оценка контролируемости симптомов бронхиальной астмы и объема терапии, необходимого для достижения контроля заболевания.

У всех детей было проведено генотипирование с определением полиморфизма A6986A>G гена *CYP3A5*. С помощью цитощеток («Changzhou Chuangjia Medical Appliance Co., Ltd», Китай) был собран буккальный эпителий. Затем в несколько этапов осуществлялось определение полиморфного варианта A6986A>G в гене *CYP3A5*: 1) выделение геномной ДНК из буккального эпителия; 2) проведение аллель-специфичной полимеразной цепной реакции на ДНК-амплификаторах Dtlite («ДНК-Технология», Россия) и CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager «BioRad», США) с использованием наборов SNP-Скрин (ЗАО «Синтол», Россия); 3) анализ и интерпретация результатов.

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием методов параметрической и непараметрической статистики при помощи пакета прикладных программ Statistica v10.0 («StatSoft Inc.», США). При выборе способа анализировали нормальность распределения выборок (W-тест Шапиро–Уилка). Сравнение двух выборок осуществляли с учетом однородности дисперсий (F-тест Фишера). Статистически значимым результат считался при $p < 0,05$ (статистическая мощность более 80%).

Результаты

Среди включенных в исследование 108 детей в возрасте 6–17 лет с установленным в соответствии с критериями международных и национальных программных документов диагнозом бронхиальной астмы у 8 данный диагноз был установлен впервые. У 100 пациентов диагноз был выставлен ранее, на момент включения им была рекомендована базисная терапия. В возрасте 6–11 лет были 49 (45,37%) детей, в возрасте 12–17 лет – 59 (54,63%). Мальчиков было 74 (68,52%), девочек – 34 (31,48%). У 98 (90,74%) детей имелась атопическая бронхиальная астма. У 10 (9,26%) пациентов нами не было установлено специфически значимого аллергена, а эпизоды бронхообструкции у них были связаны с воздействием неспецифических факторов.

При включении в исследование у 100 детей с ранее установленным диагнозом мы провели оценку контролируемости бронхиальной астмы в соответствии с критериями GINA [1], а также посредством адаптированных опросников по контролю над заболеванием.

К ним относятся опросники ACQ, рекомендованные к использованию у детей с бронхиальной астмой старше 6 лет и у взрослых [13], тест АСТ, используемый у детей старше 12 лет и у взрослых [14], тест С-АСТ по контролю над астмой для детей от 4 до 11 лет [15]. В результате установлено, что у 39 (39%) детей имелась контролируемая бронхиальная астма. У 61 (61%) ребенка контроль симптомов заболевания был недостаточным. Из них частично контролируемая бронхиальная астма была установлена у 31 (31%), неконтролируемое течение — у 30 (30%) детей.

Все дети, принявшие участие в исследовании, находились под динамическим наблюдением аллерголога-иммунолога. Для детей и их родителей проводились образовательные мероприятия с целью повышения осведомленности о механизмах развития бронхиальной астмы, важности приверженности медицинским рекомендациям, технике использования ингаляторов.

У всех пациентов динамически оценивали контроль симптомов бронхиальной астмы и проводили соответствующую коррекцию терапии. Мы проанализировали объем терапии, необходимый для достижения контроля симптомов бронхиальной астмы у детей (табл. 1). Согласно нашим данным у 70 (64,81%) детей контроль симптомов достигался с использованием низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов или применением короткодействующих β_2 -агонистов по потребности. У 38 (35,19%) респондентов для контроля симптомов требовался объем противовоспалительной терапии, соответствующий 3-й и выше ступеням в соответствии с критериями GINA. Следует отметить, что у 7 детей контроль заболевания не достигался даже высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов/длительно действующих β_2 -агонистов. У 3 из них была начата таргетная терапия с применением моноклональных антител (анти IgE).

Мы распределили всех детей в зависимости от объема получаемой терапии на группы с легкой, среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой. К легкой степени мы отнесли пациентов, находящихся на 1-й и 2-й ступенях терапии по критериям GINA. Среднетяжелая бронхиальная астма была установлена

у детей, получающих терапию 3-й степени. Тяжелая бронхиальная астма диагностирована у детей, находящихся на 4-й и 5-й ступенях терапии. Таким образом, легкое течение бронхиальной астмы было установлено у 70 (64,81%) детей, среднетяжелое течение — у 20 (18,52%), тяжелое — у 18 (16,67%).

В процессе работы было проведено генотипирование всех пациентов по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 и определена частота генотипов. Распределение генотипов CYP3A5 (6986A>G) соответствовало закону Харди–Вайнберга для европейской популяции ($\chi^2=0,25$; $p=0,61$). Результаты представлены в табл. 2. По нашим данным, 98 (90,74%) из 108 пациентов были гомозиготами по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 и имели генотип GG; 10 (9,26%) детей были гетерозиготами с генотипом AG.

Мы провели клинический анализ течения бронхиальной астмы у 10 респондентов — гетерозигот по полиморфизму 6986A>G. Из 10 детей с генотипом AG у 4 имелось тяжелое течение бронхиальной астмы. У 3 из них заболевание не контролировалось высокими дозами фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов с длительно действующими β_2 -агонистами. У одного пациента была начата таргетная терапия с применением моноклональных антител (анти IgE).

Из 10 детей с генотипом AG 3 были отнесены к группе среднетяжелой бронхиальной астмы. Эти пациенты получали в качестве контролирующей терапии низкие дозы фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов с длительно действующими β_2 -агонистами.

Еще 3 пациентов с генотипом AG имели легкое течение бронхиальной астмы. Из них 2 получали низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, один ребенок использовал короткодействующие β_2 -агонисты по потребности.

Мы проанализировали частоту встречаемости гетерозигот по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 в группах с легкой, среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой. В группе с легким течением частота гетерозигот AG составила 4,29% (3 из 70), в группе среднетяжелой бронхиальной астмы —

Таблица 1. Объем контролирующей терапии у пациентов с бронхиальной астмой ($n=108$)

Table 1. The amount of controlling therapy in patients with bronchial asthma ($n=108$)

Объем базисной терапии	Степень терапии БА согласно клиническим рекомендациям	Число детей, абс. (%)
КДБА по потребности. Низкие дозы ИГКС	1-я, 2-я	70 (64,81)
Средние дозы ИГКС	3-я	14 (12,96)
Низкие дозы ИГКС/ДДБА		6 (5,56)
Средние и высокие дозы ИГКС/ДДБА	4-я	15 (13,89)
Высокие дозы ИГКС/ДДБА и препараты таргетной терапии	5-я	3 (2,78)

Примечание. БА — бронхиальная астма; КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты; ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты.

Таблица 2. Распределение генотипов у детей с бронхиальной астмой по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 в зависимости от степени тяжести заболевания

Table 2. The frequency distribution of 6986A>G CYP3A5 polymorphism in children with asthma

Генотип	Легкая степень n=70	Среднетяжелая степень n=20	Тяжелая степень n=18	Итого n=108
AA	—	—	—	—
AG	3 (4,29%)	3 из 20	4 из 18*	10 (9,26%)
GG	67 (95,71%)	17 из 20	14 из 18	98 (90,74%)

Примечание. *Статистически достоверные различия ($p<0,05$): 1) при сравнении объединенной группы детей со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой с группой детей, имевших легкое течение; 2) при сравнении группы детей с тяжелым течением бронхиальной астмы с группой детей с легким течением.

условных 15% (3 из 20), в группе с тяжелой бронхиальной астмой — условных 22,2% (4 из 18 человек). При статистической обработке данных было установлено, что в группе детей, получавших объем противоастматической терапии 4-й и 5-й ступеней и имевших тяжелое течение бронхиальной астмы, частота гетерозигот по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 была статистически достоверно выше, чем в группе детей с легкой бронхиальной астмой, получавших низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов или короткодействующие β_2 -агонисты по потребности ($p=0,029$).

При сравнении частоты гетерозигот по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 в объединенной группе детей со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой с группой детей, имевших легкое течение заболевания, получены статистически значимые различия: у детей со среднетяжелой и тяжелой степенью заболевания частота генотипа AG была выше, чем в группе детей с легким течением заболевания ($p=0,031$).

Принимая во внимание, что степень тяжести бронхиальной астмы устанавливалась в зависимости от объема контролирующей противоастматической терапии, можно сделать вывод, что наличие аллеля A в генотипе AG полиморфизма 6986A>G гена CYP3A5 ассоциировано с потребностью в большем объеме противоастматической поддерживающей терапии, т.е. является фактором риска более тяжелого течения бронхиальной астмы.

Обсуждение

В ходе исследования нами получены данные, свидетельствующие о необходимости учета фармакогенетических механизмов действия лекарственных препаратов при выборе терапии бронхиальной астмы у детей. Согласно данным литературы основная роль в метаболизме ингаляционных глюкокортикостероидов, используемых в терапии респираторных заболеваний, принадлежит изоферментам цитохрома P450 семейства 3A [4]. При этом в легких наиболее важную роль играет изофермент CYP3A5. Большинство представителей европеоидной расы являются гомозиготами (с генотипом GG) по полиморфному маркеру

6986A>G гена CYP3A5 [8], ответственного за работу изофермента, и экспрессируют его неактивную форму. Наличие даже одного аллеля A в указанном полиморфизме повышает активность фермента. Ускорение метаболизма некоторых ингаляционных глюкокортикостероидов, служащих субстратами CYP3A5, может приводить к снижению их местной эффективности и потребности в повышении дозы. В то же время медленный метаболизм может приводить к накоплению лекарственного средства с дальнейшим повышением его системной биодоступности и риска развития нежелательных лекарственных реакций.

Ранее было показано, что ингаляционные глюкокортикостероиды (флутиказона пропионат) при длительном приеме оказывают дозо- и времязависимое необратимое инактивирующее действие в отношении CYP3A5 [4], а это может быть важным при выборе средства противовоспалительной терапии бронхиальной астмы с учетом генетических особенностей пациента. Дальнейшее изучение влияния фармакогенетических особенностей на эффективность противоастматических лекарственных средств может способствовать оптимизации терапии с повышением качества жизни пациентов.

Выводы

Частота генотипа AG полиморфизма 6986A>G гена CYP3A5 у обследованных нами детей с бронхиальной астмой составила 9,26%; 90,74% пациентов были гомозиготами по аллелю G.

В группе с тяжелой бронхиальной астмой число гетерозигот по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 было достоверно больше, чем в группе детей с легким течением заболевания ($p=0,029$). В объединенной группе больных со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой число гетерозигот по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 было достоверно больше, чем в группе детей с легкой бронхиальной астмой ($p=0,031$).

Генотип AG и аллель A (ген CYP3A5, полиморфизм A6986A>G) ассоциированы с потребностью в большем объеме поддерживающей терапии и служат фактором риска более тяжелого течения бронхиальной астмы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018; <http://www.ginasthma.org/>
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017; 160 [National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention. 5th revised and enlarged edition. M.: Original-maket, 2017; 160. (in Russ)]
3. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма у детей» // https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_bronhast.pdf [Clinical recommendations «Bronchial asthma in children» // https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_bronhast.pdf (in Russ)]
4. Murai T., Reilly C.A., Ward R.M., Yost G.S. The inhaled glucocorticoid fluticasone propionate efficiently inactivates cytochrome P450 3A5, a predominant lung P450 enzyme. *Chem Res Toxicol* 2010; 23: 1356–1364. DOI: 10.1021/tx100124k
5. Пономаренко Т.М., Сычев Д.А., Чикало А.О., Бердникова Н.Г., Кулес В.Г. Система цитохрома P450 в легких: роль в патогенезе заболеваний и фармакокинетике лекарственных средств. *Фармакокинетика и фармакодинамика* 2012; 1(4): 25–28. [Ponomarenko T.M., Sychev D.A., Chikalo A.O., Berdnikova N.G., Kukes V.G. Cytochrome P450 system in the lungs: role in the pathogenesis of diseases and pharmacokinetics of drugs. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 2012; 1(4): 25–28. (in Russ)]
6. Застрожина А.К., Сычев Д.А. Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении бронхиальной астмы. *Клиническая фармакология и терапия* 2018; 27(4): 64–68. [Zastrozhina A.K., Sychev D.A. Pharmacogenetic aspects of the efficacy and safety of inhaled glucocorticosteroids in bronchial asthma. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2018; 27(4): 64–68. DOI: 10.32756/0869-5490-2018-5-64-68. (in Russ)]
7. Daley Yates P.T., Price A.C., Sisson J.R., Pereira A., Dal-low N. Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in men. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51(5): 400–409. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2001.01374.x
8. Quaranta S., Chevalier D., Allorfe D., Lo-Guidice J.M., Migot-Nabias F., Kenani A. et al. Ethnic differences in the distribution of CYP3A5 gene polymorphisms. *Xenobiotica* 2006; 36: 1191–2000. DOI: 10.1080/00498250600944300
9. Thum T., Erpenbeck V.J., Moeller J., Hohlfeld J.M., Krug N., Borlak J. Expression of Xenobiotic Metabolizing Enzymes in Different Lung Compartments of Smokers and Nonsmokers. *Environ Health Perspect* 2006; 114(11): 1655–1661. DOI: 10.1289/ehp.8861
10. Seo T., Pahwa P., McDuffie H., Yurube K., Egoshi M., Umemo-to Y. et al. Association between cytochrome P450 3A5 polymorphism and the lung function in Saskatchewan grain workers. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18(6): 487–493. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282fb02ba
11. Stockmann C., Fassl B., Gaedigk R., Nkoy F., Uchida D.A., Monson S. et al. Fluticasone propionate pharmacogenetics: CYP3A4*22 polymorphism and pediatric asthma control. *J Pediatr* 2013; 162: 1222–1227, e1-2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.11.031
12. Stockmann C., Reilly C.A., Fassl B., Gaedigk R., Nkoy F., Stone B. et al. Effect of CYP3A5*3 on asthma control among children treated with inhaled beclomethasone. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(2): 505–507. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.02.009
13. Juniper E.F., Gruffydd-Jones K., Ward S., Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J* 2010; 36: 1410–1416. DOI: 10.1183/09031936.00117509
14. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M., Schatz M., Li J.T., Marcus P. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59–65. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.09.008
15. Liu A.H., Zeiger R., Sorkness C., Mahr T., Ostrom N., Burgess S. et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 817–825. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.12.662

Поступила: 25.03.19

Received on: 2019.03.25

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.