

# Факторы риска и маркеры воспаления коморбидных аллергических заболеваний: ринита и бронхиальной астмы

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-16-22>

Статья поступила 10.03.2023  
Статья принята в печать 02.05.2023  
УДК 616.248-616.211-002-056.3

**Конфликт интересов:**

Источник финансирования и конфликт интересов отсутствуют.

**Тихонова Р.З., Файзуллина Р.М.***ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, Россия***Тихонова Регина Зинуровна** — к. м. н., доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-0478-5741, e-mail: regisha.mak@mail.ru.**Файзуллина Резеда Мансафовна** — д. м. н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-9001-1437, e-mail: fayzullina@yandex.ru.**Аннотация**

**Введение.** На сегодняшний день отмечается неуклонный рост аллергической патологии дыхательных путей — бронхиальной астмы и аллергического ринита в педиатрической практике. Несмотря на применение современных диагностических подходов, мы не можем с уверенностью сказать, сочетанное воздействие каких факторов приводит к развитию аллергического воспаления респираторного тракта. Изучение факторов риска формирования аллергического ринита и астмы у детей необходимо для своевременной ранней диагностики с последующей разработкой индивидуальной стратегии профилактических мероприятий.

**Цель исследования** — изучить факторы риска и маркеры аллергического воспаления у детей с аллергическим ринитом, ринитом и бронхиальной астмой и только с бронхиальной астмой.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 107 детей, страдающих аллергическим ринитом, аллергическим ринитом и бронхиальной астмой и только бронхиальной астмой. Всем пациентам проведено клинико-лабораторное, функциональное, аллергологическое обследование, выполнен анализ клеточного состава бронхиального и назального секретов.

**Результаты.** В ходе проведенного анализа были выявлены факторы, влияющие на развитие бронхиальной астмы, аллергического ринита и коморбидных заболеваний, а также маркеры аллергического воспаления. Прослеживались тенденции выявления более высокого уровня эозинофилов в периферической крови, назальном и бронхиальном секретах в группе детей, имеющих коморбидное состояние — бронхиальную астму и аллергический ринит.

**Заключение.** Оценка уровня маркеров аллергического воспаления назального и бронхиального секретов может быть использована в качестве дополнительных критериев ранней диагностики, прогнозирования тяжести и выраженности бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей, служить методом мониторинга, разработки персонализированных профилактических мероприятий для данной группы детей.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, аллергический ринит, коморбидные заболевания, факторы риска, индуцированная мокрота, риноцитограма, дети.

**Для цитирования:** Тихонова РЗ, Файзуллина РМ. Факторы риска и маркеры воспаления коморбидных аллергических заболеваний: ринита и бронхиальной астмы. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 3: 16–22. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-16-22>

## Risk factors and markers of inflammation of comorbid allergic diseases: rhinitis and bronchial asthma

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-16-22>

Received 10.03.2023  
The article is accepted for publication 02.05.2023

**Conflict of Interest:**

There is no source of funding and no conflict of interest.

**Для корреспонденции:**

Тихонова Регина Зинуровна, к. м. н., доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Адрес: Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

E-mail: regisha.mak@mail.ru.

**For correspondence:**

Regina Z. Tikhonova, Candidate of Medical Sciences, assistant professor of Department of polyclinic and emergency pediatrics with the course of Institute of Additional Professional Education of the Bashkir State Medical University.

Address: 450008, Ufa, Lenin str., 3, Russia.

E-mail: regisha.mak@mail.ru.

**Regina Z. Tikhonova, Reseda M. Fayzullina**

Bashkir State Medical University, 450008, Ufa, Lenin str., 3, Russia

**Regina Zinurovna Tikhonova** – Candidate of Medical Sciences, assistant professor of Department of polyclinic and emergency pediatrics with the course of Institute of Additional Professional Education of the Bashkir State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-0478-5741, e-mail: regisha.mak@mail.ru.

**Reseda Mansafovna Fayzullina** – Doctor of Medical Sciences, professor of Department of faculty pediatrics with courses in pediatrics, neonatology and simulation center of Institute of Additional Professional Education of the Bashkir State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-9001-1437, e-mail: fayzullina@yandex.ru.

**Abstract**

**Introduction.** Today there has been a steady increase in the allergic pathology of the respiratory tract - bronchial asthma and allergic rhinitis in pediatric practice. Despite the use of modern diagnostic approaches, we cannot say with certainty which combined effect of which factors leads to the development of allergic inflammation of the respiratory tract. The study of risk factors for the formation of allergic rhinitis and asthma in children is necessary for timely early diagnosis with the subsequent development of an individual strategy for preventive measures.

**Objective:** to study risk factors and markers of allergic inflammation in children with allergic rhinitis, rhinitis and bronchial asthma and only with bronchial asthma.

**Materials and methods.** The study involved 107 children suffering from allergic rhinitis, allergic rhinitis and bronchial asthma, and only bronchial asthma. All patients underwent clinical, laboratory, functional, allergological examination, analysis of the cellular composition of bronchial and nasal secretions.

**Results.** The analysis revealed factors influencing the development of bronchial asthma, allergic rhinitis and comorbid diseases, as well as markers of allergic inflammation. There were trends in detecting a higher level of eosinophils in blood, nasal and bronchial secretions in a group of children with a comorbid condition – bronchial asthma and allergic rhinitis.

**Conclusion.** Evaluation of the level of markers of allergic inflammation of nasal and bronchial secretions can be used as additional criteria for early diagnosis, prediction of the severity of bronchial asthma and allergic rhinitis in children, serve as a monitoring method, development of personalized preventive measures for this group of children.

**Keywords:** bronchial asthma, allergic rhinitis, comorbid diseases, risk factors, induced sputum, rhinocytogram, children.

**For citation:** Tikhonova RZ, Fayzullina RM. Risk factors and markers of inflammation of comorbid allergic diseases: rhinitis and bronchial asthma. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 3: 16–22. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-16-22>

**ВВЕДЕНИЕ**

В последние годы в детской популяции отмечается значительный рост аллергических заболеваний (АлЗ), среди которых особое место занимают бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) [1, 2]. Врачи-педиатры обращают на это пристальное внимание, так как формирование БА и АР приводит к снижению качества жизни ребенка, ограничению физических и психоэмоциональных возможностей адекватного функционирования организма [3, 4].

Анатомо-физиологическое сходство строения верхних и нижних отделов респираторного тракта позволяет ряду авторов акцентировать внимание на том, что проявления АР и БА являются единым заболеванием с общим механизмом воспаления («one way, one disease, allergic rhinobronchitis») [5–7]. В то же время известно, что АР и БА являются мультифакториальными заболеваниями, однако сочетание воздействия каких именно факторов провоцирует развитие аллергического воспаления на слизистой оболочке респираторного тракта и может потенциально привести к формированию данных заболеваний, требует дальнейшего изучения.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – изучить факторы риска и маркеры аллергического воспаления у детей с аллергическим ринитом, ринитом и бронхиальной астмой и только с бронхиальной астмой.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В нашем исследовании приняли участие 107 детей в возрасте от 6 до 18 лет, которых мы поделили на три репрезентативные группы. В I группу вошли дети с персистирующим аллергическим ринитом (ПАР) средней степени тяжести в период обострения (37 человек). II группу составили пациенты с ПАР средней степени тяжести в период обострения в сочетании с легкой БА в период ремиссии (40 человек). В III группу наблюдения нами были включены дети с легкой БА в период ремиссии (30 человек).

Всем пациентам, участвующим в исследовании, было проведено изучение анамнеза заболевания и жизни, общеклиническое, клинико-лабораторное и функциональное обследование в соответствии со стандартами диагностики детей с БА и АР.

В качестве маркеров аллергического воспаления были определены эозинофилы в периферическом

анализе крови, в мазках-отпечатках со слизистой оболочки носа и составе индуцированной мокроты.

Исследование цитологического состава назального секрета (риноцитогаммы) проводилось по методике получения мазков-отпечатков со слизистой оболочки средней носовой раковины с последующим подсчетом количественного состава клеток [8–11]. Индуцированную мокроту получали по методике, разработанной В.И. Куличковым, Ю.Л. Мизерницким с соавторами [12] с последующей оценкой ее клеточного состава.

Аллергологическое обследование включало в себя анализ данных аллергологического анамнеза, определение специфических IgE-антител в сыворотке крови методом ImmunoCAP (бытовых, пыльцевых, пищевых, эпидермальных, грибковых) и проведение кожно-аллергологического тестирования с водно-солевыми экстрактами неинфекционных аллергенов.

Диагноз БА и АР устанавливался согласно положениям Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA, 2022) [13], документа «Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2022 г. [14], «Аллергический ринит и его влияние на астму» (ARIA, 2019) [15].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 15 от 23.05.2021 г.). Было получено информированное согласие родителей и пациентов, использовались только обезличенные данные пациентов.

Математическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ MS Office Excel 2010 и «STATISTICA, версия 10,0» (Statsoft, USA). Для оценки различий результатов выборки по количественным параметрам использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (U-тест), по качественным признакам – критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Оценка степени зависимости между признаками проводилась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Вероятность различий считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди наблюдаемых нами детей лица мужского пола составили 65,4 %, женского пола 34,6 %. Средний возраст больных ( $M \pm m$ ) I группы со-

ставлял  $9,8 \pm 3,4$  года, во II группе  $9,1 \pm 3,1$  года, в III группе  $7,7 \pm 1,4$  года.

При проведении анализа данных анамнеза заболевания нами было установлено, что у абсолютного большинства детей III группы – в 80 % случаев и II группы – в 82,5 % случаев фиксировались периодические обострения БА в течение года. Обострения симптомов астмы были преимущественно связаны с триггерной ролью респираторных вирусов – в 65 % случаев у детей II группы и в 66,7 % случаев у детей III группы, а также с воздействием различных групп аллергенов – в 60 % случаев и в 63,3 % случаев соответственно.

На сегодняшний день известно, что острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) (риновирусы, энтеровирусы, метапневмовирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, грипп, парагрипп, аденовирусы) являются триггерами обострения бронхиальной астмы [16]. Проведенный анализ показал, что заболеваемость детей ОРВИ на первом году жизни была в 1,8 раз выше у больных II группы относительно пациентов I группы ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2 = 14,068$ ). В то же время эпизоды обструкции бронхиального дерева на фоне воздействия вирусных инфекций на эпителий нижних дыхательных путей – в 2,2 раза чаще встречались у пациентов II и III группы по сравнению с больными из I группы ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $\chi^2 = 12,395$ ;  $p_{1-3} = 0,001$ ,  $\chi^2 = 11,088$ ).

Совокупная оценка анамнестических данных показала, что стаж заболевания от 1 до 2 лет в 6,5 раза чаще отмечался у детей I группы по сравнению с детьми III группы ( $p = 0,029$ ,  $\chi^2 = 4,765$ ), от 3 до 5 лет – в 2 раза чаще у детей III группы по сравнению с пациентами II группы ( $p = 0,033$ ,  $\chi^2 = 4,538$ ). Нами было выявлено, что с увеличением длительности заболевания ( $p = 0,005$ ,  $\chi^2 = 8,066$ ) и запаздыванием назначения противовоспалительной терапии ( $p = 0,029$ ,  $\chi^2 = 4,774$ ) возрастала доля больных с сочетанием астмы и ринита.

Изучение наследственной отягощенности по аллергическим болезням показало ее высокую встречаемость по линии матери ребенка – у 77,6 % обследованных пациентов. Причем у 37,8 % детей с АР, у 37,5 % детей с АР и БА, у 40 % детей с БА, что статистически не различалось ( $p_{1-2} = 0,491$ ,  $\chi^2 = 0,00046$ ;  $p_{1-3} = 0,396$ ,  $\chi^2 = 0,069$ ;  $p_{2-3} = 0,332$ ,  $\chi^2 = 0,188$ ).

Анализ данных акушерско-гинекологического профиля матерей и особенностей течения ante-, intra- и перинатального периода детей продемонстрировал реализацию различных типов патологи-

ческих отклонений у 78,5% обследованных пациентов. Нами было зарегистрировано, что хроническая гипоксия плода в 2,5 раза чаще наблюдалась у детей с сочетанием БА и АР, в сравнении с детьми только с АР ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $\chi^2 = 15,823$ ) и только с БА ( $p_{2-3} = 0,001$ ,  $\chi^2 = 10,768$ ). Течение родов затяжного характера отмечалось в 1,7 раза чаще у детей с коморбидной патологией — БА и АР и в 2,4 раза чаще у детей с БА по сравнению с детьми, страдающими только АР ( $p_{1-2} = 0,046$ ,  $\chi^2 = 3,970$ ;  $p_{1-3} < 0,05$ ,  $\chi^2 = 12,993$ ).

Проведенная оценка анамнеза жизни показала, что практически все обследованные дети имели сопутствующие заболевания. Патология желудочно-кишечного тракта была выявлена у 40,2% детей, заболевания лор-органов у 37,4% детей. Атопический дерматит в раннем возрасте был зарегистрирован у 66,4% пациентов анамнестически, но в настоящее время клинические симптомы нами не были диагностированы. Аллергический конъюнктивит при обострении аллергического ринита в анамнезе беспокоил 29,9% детей.

При аллергологическом обследовании было установлено преобладание у 81,3% детей поливалентной сенсibilизации к нескольким группам аллергенов (пищевым, бытовым, пыльцевым, эпидермальным). Положительные результаты аллергологических тестов с панелью бытовых аллергенов (домашняя пыль, клещи домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*) в 2,2 раза чаще регистрировались у пациентов с коморбидом БА и АР и только с БА по сравнению с детьми, страдающими только АР ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $\chi^2 = 24,579$ ;  $p_{1-3} < 0,05$ ,  $\chi^2 = 18,438$ ) (рис. 1).

Наличие эпидермальной сенсibilизации нами было выявлено у 41,1% детей, причем у пациентов с БА встречалась в 2 раза чаще, чем у больных с АР ( $p = 0,028$ ,  $\chi^2 = 4,828$ ).

Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам была установлена у 34,6% детей. При этом положительные результаты мы в 2,2 раза чаще регистрировали у пациентов из I группы по сравнению с детьми II группы и в 4,5 раза чаще по сравнению с пациентами III группы ( $p_{1-2} = 0,005$ ,  $\chi^2 = 8,016$ ;  $p_{1-3} < 0,05$ ,  $\chi^2 = 14,843$ ).

Сенсibilизация к пищевым аллергенам выявлена в 34,6% случаев, а у четверти пациентов (в 25,2% случаев) обнаружена сенсibilизация к плесневым грибам (*Penicillium chrysogenum*, *Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*).

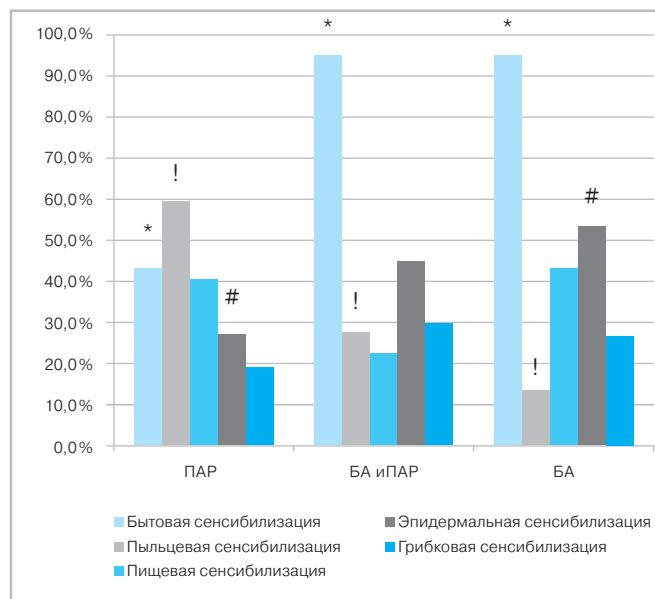


Рис. 1. Спектр сенсibilизации у обследованных детей, \*, #, ! —  $p < 0,05$

Fig. 1. The spectrum of sensitization in the examined children, \*, #, ! —  $p < 0,05$

Итак, нами был выявлен ряд факторов, способствующих формированию АР, — наличие пыльцевой сенсibilизации, стаж заболевания до 2 лет. Для детей, страдающих БА, были отмечены следующие особенности: затяжные роды у матери, перенесенные ОРВИ на первом году жизни, наличие эпизодов обструкции на фоне ОРВИ, сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам, стаж заболевания более 3 лет. Для пациентов с коморбидной патологией характерным было: хроническая внутриутробная гипоксия плода, затяжные роды у матери, перенесенные ОРВИ на первом году жизни, эпизоды бронхообструкции на фоне ОРВИ, сенсibilизация к бытовым аллергенам, увеличение стажа заболевания, запаздывание назначения противовоспалительной терапии.

На наш взгляд, оценка биологических маркеров воспаления является более перспективной в отличие от клинических маркеров, что связано с возможностью количественной оценки и объективности полученных данных. В качестве предиктора воспаления нами был выбран эозинофил, играющий ключевую роль в патогенезе БА и АР. Мы оценивали уровень содержания эозинофилов в крови, назальном и бронхиальном секретах, являющегося неинвазивным биологическим маркером аллергического воспаления слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей.



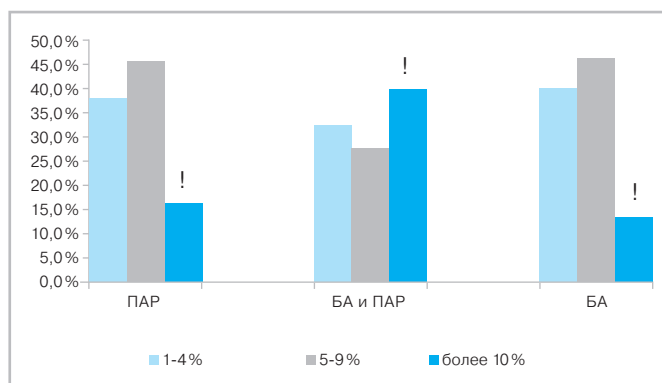


Рис. 2. Показатели содержания эозинофилов периферической крови у обследованных детей, ! —  $p < 0,05$

Fig. 2. Indicators of the content of peripheral blood eosinophils in examined children, ! —  $p < 0,05$

Проведенный сравнительный анализ исследованных показателей периферической крови выявил, что уровень эозинофилов у детей I группы составляет 5% [1; 12] клеток, во II группе — 8% [0; 16] клеток и в III группе — 4% [1; 12] клеток. Содержание эозинофилов более 10% в крови у детей II группы регистрировалось в 2,5 раза чаще по сравнению с детьми I группы и в 3 раза чаще по сравнению с пациентами III группы ( $p_{1-2} = 0,021$ ,  $\chi^2 = 5,327$ ;  $p_{2-3} = 0,014$ ,  $\chi^2 = 5,973$ ) (рис. 2).

Полученные нами данные свидетельствуют о более выраженном системном аллергическом процессе у детей с коморбидной патологией.

Результаты выполненного нами исследования клеточного состава риноцитограмм продемонстрировали, что показатели эозинофилов достигали следующих значений: у детей I группы 8% [0; 54] клеток, во II группе — 10% [0; 65] клеток и в III группе — 4% [0; 15] клеток.

Низкие показатели уровня эозинофилов назального содержимого в 6,5 раз реже отмечались у пациентов II группы относительно детей I группы ( $p = 0,002$ ) и в 9 раз реже — по сравнению с пациентами III группы ( $p < 0,05$ ) (рис. 3). В то время как высокий уровень эозинофилов цитологического исследования носовой слизи регистрировался в 2 и 2,6 раза чаще у детей II группы относительно пациентов I группы ( $p = 0,023$ ) и пациентов III группы ( $p = 0,006$ ).

Таким образом, наиболее выраженное аллергическое воспаление, характеризующееся локальной инфильтрацией слизистой оболочки носовой полости эозинофилами, регистрировалось у детей с сочетанием БА и АР. Это подтверждает известный факт, что

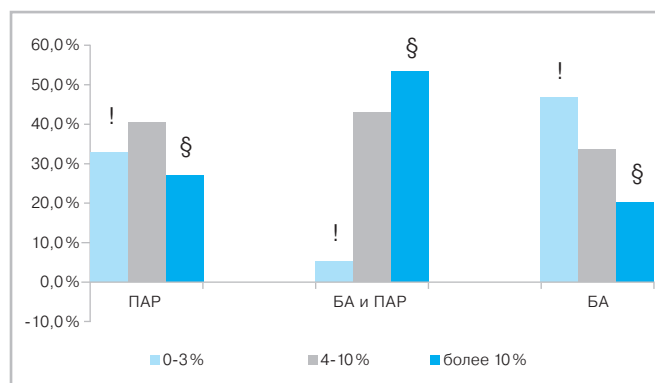


Рис. 3. Показатели содержания эозинофилов назального секрета у обследованных детей, !, \$ —  $p < 0,05$

Fig. 3. Indicators of the content of eosinophils in nasal secretion in examined children, !, \$ —  $p < 0,05$

слизистая оболочка верхних дыхательных путей является первым барьером, активно контактирующим с факторами внешней среды — аллергенами и инфекционными агентами. Поэтому хроническое эозинофильное воспаление в носу оказывает непосредственное негативное влияние на функционирование как верхних, так и нижних отделов респираторного тракта, приводя к повышению гиперреактивности бронхиального дерева, формированию астмы.

Совокупная оценка содержания эозинофилов в бронхиальном секрете показала следующие результаты: у детей I группы составила 3% [0; 21] клеток, во II группе — 3% [0; 21] клеток и в III группе — 3% [0; 36] клеток. Средние показатели эозинофилов индуцированной мокроты отмечались в 1,5 раза чаще у больных III группы по сравнению с больными I группы ( $p = 0,015$ ) и в 3 раза чаще по сравнению с больными II группы ( $p = 0,003$ ) (рис. 4). У подавляющего большинства пациентов II группы эозинофилия бронхиального содержимого (более 5%) превосходила в 2 раза уровень данных показателей у детей I группы ( $p = 0,005$ ) и III группы ( $p = 0,002$ ).

Таким образом, наличие у 67,5% детей с сочетанием БА и АР и у 30% детей с БА показателей эозинофилии мокроты более 5%, вероятно, свидетельствует о постоянной персистенции аллергического воспаления в бронхиальном дереве при отсутствии клинических проявлений астмы. Присутствие в бронхиальном секрете у 1/3 пациентов с АР высоких значений эозинофильных лейкоцитов может являться неблагоприятным фактором формирования у данной группы детей в дальнейшем бронхиальной астмы.

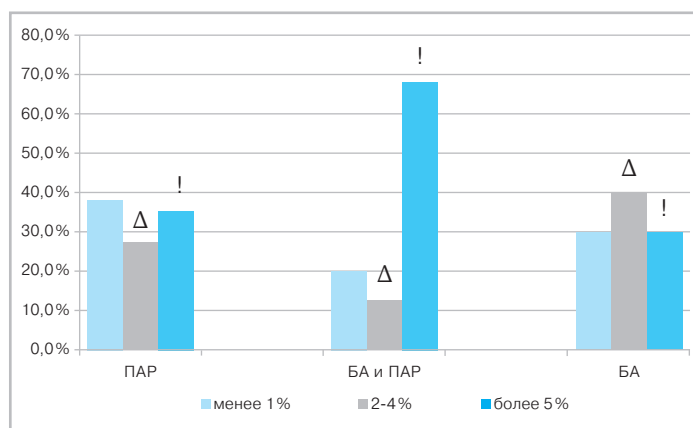


Рис. 4. Показатели содержания эозинофилов бронхиального секрета у обследованных детей, Δ, ! —  $p < 0,05$

Fig. 4. Indicators of the content of eosinophils in bronchial secretions in examined children, Δ, ! —  $p < 0,05$

Проведенный нами анализ выявил сильную положительную корреляцию между уровнем содержанием эозинофилов в индуцированной мокроте и риноцитогамме ( $r_1 = 0,90$ ,  $r_2 = 0,82$ ,  $r_3 = 0,75$ ,  $r_{1,2,3} < 0,05$ ). Это характеризует патогенетические взаимосвязи формирования аллергического воспаления и поддержание тканевого гомеостаза во всей дыхательной системе.

Руководствуясь выявленными выше тенденциями, мы исследовали зависимость между активностью локального и системного воспаления у обследованных детей. Однако корреляционной взаимосвязи между содержанием эозинофилов в периферической крови и назальном секрете ( $r = 0,20$ ,  $p > 0,05$ ), бронхиальном секрете ( $r = 0,23$ ,  $p > 0,05$ ) нами не было выявлено. Это может быть обусловле-

но миграцией клеток активной фазы аллергического воспаления из сосудистого русла и концентрацией их непосредственно в очаге воспаления, не затрагивая общеклеточную реактивность организма.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, для пациентов с АР и БА были характерны такие факторы, как хроническая внутриутробная гипоксия плода, затяжные роды у матери, перенесенные ОРВИ на первом году жизни, эпизоды бронхообструкции на фоне ОРВИ, сенсибилизация к бытовым аллергенам, увеличение стажа заболевания, запаздывание назначения противовоспалительной терапии, а также более высокие показатели содержания эозинофилов периферической крови (более 10%), назального (более 10%) и бронхиального (более 5%) секретов. Это подтверждает как многофакторность формирования респираторной аллергии, так и единство аллергического воспаления верхних и нижних отделов дыхательной системы, отражает степень его активности.

Таким образом, в алгоритм диагностики пациентов с АР и БА, кроме оценки анамнеза заболевания и факторов риска, объективных данных, целесообразно включать цитологическое исследование назального и бронхиального содержимого.

Оценка уровня маркеров аллергического воспаления назального и бронхиального секретов может быть использована в качестве дополнительных критериев ранней диагностики и прогнозирования тяжести и выраженности БА и АР у детей, служить методом мониторинга, разработки персонализированных профилактических мероприятий для данной группы детей.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Смирнова МИ, Антипушина ДН, Курехян АС. Бронхиальная астма и аллергический ринит в эпоху COVID-19: данные публикаций первой весны пандемии и рекомендации экспертов. Профилактическая медицина. 2021; 24 (4): 105–112. [Smirnova MI, Antipushina DN, Kurekhyan AS. Bronchial asthma and allergic rhinitis in the era of COVID-19: publication data from the first spring of the pandemic and expert recommendations Preventive medicine. 2021; 24 (4): 105–112. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/profmed202124041105>.
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, Lamarca R, Ivanov S, Reddel HK. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. The New England Journal of Medicine. 2018 May; 378 (20): 1865–1876.
- Лещенко ИВ, Баранова ИИ. Бронхиальная астма: простые решения сложных вопросов. Медицинский совет. 2019; 6: 52–57. [Leshchenko IV, Baranova II. Bronchial asthma: simple solutions of complex issues. Meditsinskiy sovet. 2019; 6: 52–57. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-52-57>.
- Юренко АВ, Антоныук МВ, Минеева ЕЕ, Гвозденко ТА. Предикторы дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме. Терапевтический архив. 2022; 94 (3): 389–395. [Yurenko AV, Antonyuk MV, Mineeva EE, Gvozdenko TA. Predictors of small airway dysfunction in bronchial asthma. Therapeutic archive. 2022; 94 (3): 389–395. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201400>.

5. Айсанов ЗР, Калманова ЕН. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме: новые данные, новая парадигма. Практическая пульмонология. 2019; 1: 6–14. [Aisanov ZR, Kalmanova EN. The lesion of small airways in patients with asthma: new data, new paradigm. Practical Pulmonology. 2019; 1: 6–14. (In Russ.)]
6. Овсянников ДЮ, Елисеева ТИ, Халед М, и др. Коморбидность бронхиальной астмы у детей: причинная, осложненная, неуточненная, обратная. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2021; 100 (2): 127–137. [Ovsyannikov DY, Eliseeva TI, Khaled M, et al. Comorbidity of bronchial asthma in children: causal, complicated, unspecified, reverse. Pediatrics. Journal them. G. N. Speransky. 2021; 100 (2): 127–137. (In Russ.)]
7. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Bewick M, Laune D, Mathieu-Dupas E et al. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world-evidence. Clin. Transl. Allergy. 2018; 8: 45. DOI: 10.1186/s13601-018-0227-6.
8. Арефьева НА, Азнабаева ЛФ. Иммунные реакции слизистой оболочки носа: цитологическая диагностика, методы лечения. Consilium Medicum. 2009; 11: 30–33. [Arefieva NA, Aznabaeva LF. Immune reactions of the nasal mucosa: cytological diagnostics, methods of treatment. Consilium Medicum. 2009; 11: 30–33. (In Russ.)]
9. Арефьева НА, Кильсенбаева ФА, Азнабаева ЛФ, Хафизова ФА, Машко ПН. Иммуноцитологические исследования в ринологии: Учебное пособие. Уфа: Издательство «Башкортостан», 2005. — 88 с.: ил. 71. [Arefieva NA, Kilsenbaeva FA, Aznabaeva LF, Khafizova FA, Mashko PN. Immunocytological research in rhinology: Textbook. Ufa: Bashkortostan Publishing House, 2005. — 88 p.: ill. 71. (In Russ.)]
10. Мокроносова МА, Кочетова ЮИ. Методологические подходы к оценке локального воспаления полости носа. Российский Аллергологический Журнал. 2009; 1: 24–28. [Mokronosova MA, Kochetova YI. Methodological approaches to the assessment of local inflammation of the nasal cavity. Russian Allergological Journal. 2009; 1: 24–28. (In Russ.)]
11. Фаянс АА, Ершова ВП, Акимова ТВ. Количественные критерии риноцитогаммы здорового человека. Клиническая и лабораторная диагностика. 1996; 2: 13–14. [Faience AA, Ershova VP, Akimova TV. Quantitative criteria for a rhinocytogram of a healthy person. Clinical and laboratory diagnostics. 1996; 2: 13–14. (In Russ.)]
12. Куличков ВИ, Мизерницкий ЮЛ, Рыбакова ОГ, Минина ЕЕ, Жаков ЯИ. Пат. 2364341 РФ Способ получения индуцированной мокроты у детей для оценки степени и характера воспаления слизистой бронхов. №2008116364; заявл. 24.04.2008; опубл. 20.08.2009, Бюл. №23. — 10 с. [Kulichkov VI, Mizernitsky YL, Rybakova OG, Minina EE, Zhakov YI. Pat. RF 2364341 Method for obtaining induced sputum in children to assess the degree and nature of inflammation of the bronchial mucosa. No. 2008116364; dec. 04/24/2008; publ. 20.08.2009, Bull. No. 23. — 10 p. (In Russ.)]
13. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2022. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
14. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. Коорд. Геппе НА, Колосова НГ, Кондюрина ЕГ, и др., 6-е изд., перераб. и доп. М.: МедКом-Про, 2022. [National program. Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention. Coord. Geppe NA, Kolosov NG, Kondyurina EG, et al., 6th ed., revised, and additional. M.: MedKom-Pro, 2022. (In Russ.)]
15. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines — 2016 Revision. J. Allergy Clin Immunol. 2017; 140 (4): 950–958. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
16. Хаитов МР, Намазова-Баранова ЛС, Ильина НИ, Курбачёва ОМ, С. Bachert, PW Hellings, O Pfaar, HJ Schünemann, D. Wallace, A. Bedbrook, W. Czarlewski, J. Bousquet. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. Российский Аллергологический Журнал. 2020; 17 (1): 7–22. [Khaitov MR, Namazova-Baranova LS, Ilyina NI, Kurbatcheva OM, S. Bachert, PW Hellings, O Pfaar, HJ Schünemann, D. Wallace, A. Bedbrook, W. Czarlewski, J. Bousquet. ARIA 2019: Allergic Rhinitis Care Algorithms in Russia. Russian Allergological Journal. 2020; 17(1): 7–22. (In Russ.)] <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001>.

## ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

**Тихонова Р.З.** — разработка дизайна публикации, обзор публикаций по теме статьи, проведение исследования, написание и редактирование текста статьи.

**Файзуллина Р.М.** — разработка дизайна публикации, проверка критически важного содержания статьи, редактирование текста рукописи.