

Модель прогнозирования риска развития тяжелого течения бронхиальной астмы у детей

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-4-28-35>

Статья поступила 19.08.2022
Статья принята в печать 07.11.2022
УДК: 616. 711-002-07

Источник финансирования и конфликт интересов отсутствуют.

**О. Е. Семерник, А. А. Лебедеенко, Е. Б. Тюрина, М. В. Дударева**

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, Россия

Семерник Ольга Евгеньевна — д.м.н., доцент кафедры детских болезней № 2 Ростовского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-3769-8014, e-mail: semernick@mail.ru.

Лебедеенко Александр Анатольевич — д.м.н., зав. кафедрой детских болезней № 2 Ростовского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0003-4525-1500, e-mail: leb.rost@yandex.ru.

Тюрина Елена Борисовна — врач-педиатр педиатрического отделения клиники Ростовского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-2328-7273, e-mail: elena_b_t@mail.ru.

Дударева Мария Васильевна — д.б.н., в.н.с., начальник отдела лабораторной диагностики Ростовского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0003-3920-1224, e-mail: m.dudareva@rniiap.ru.

Аннотация

Цель: разработка модели прогнозирования тяжелого течения бронхиальной астмы у детей.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 213 детей в возрасте от 3 до 12 лет, страдающих атопической БА (легкое течение отмечалось у 85,0%, среднетяжелое — у 10,3%, тяжелое — у 4,7%). Методом логистической регрессии осуществлен статистический анализ клинико-лабораторных параметров, позволивший выявить ряд факторов, повышающих вероятность развития более тяжелого течения БА у детей.

Результаты. Создана математическая модель прогнозирования риска развития тяжелого течения бронхиальной астмы у детей, включающая такие факторы, как возраст ребенка, степень дыхательной недостаточности, величину пиковой скорости выдоха, продолжительность заболевания, наличие связи обострений заболевания с переменной погоды и физической нагрузкой. А также разработана компьютерная программа, позволяющая после внесения данных ребенка, автоматически рассчитать величину риска.

Заключение. Использование данной модели позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать дальнейшее течение БА, а следовательно, вовремя провести коррекцию базисной терапии для предотвращения развития осложнений у больного ребенка.

Ключевые слова: бронхиальная астма, диагностика, дети, модель, прогнозирование.

Для цитирования: Семерник ОЕ, Лебедеенко АА, Тюрина ЕБ, Дударева МВ. Модель прогнозирования риска развития тяжелого течения бронхиальной астмы у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 4: 28–35. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-4-28-35>

Для корреспонденции:

Семерник Ольга Евгеньевна, д.м.н., доцент кафедры детских болезней № 2 Ростовского государственного медицинского университета.

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, Россия.

E-mail: semernick@mail.ru.

For correspondence:

Olga E. Semernik, MD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases № 2 of Rostov State Medical University.

Address: 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, Russia.

E-mail: semernick@mail.ru.

Model for predicting the risk of severe bronchial asthma in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-4-28-35>

Received 19.08.2022

The article is accepted for publication 07.11.2022

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

O. E. Semernik, A. A. Lebedenko, E. B. Tyurina, M. V. Dudareva

Rostov State Medical University, 344022, Rostov-on-Don, Nakchichevan lane, Russia

Semernik Olga Evgenievna — MD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases № 2 of Rostov State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-3769-8014, e-mail: semernick@mail.ru.

Lebedenko Alexander Anatolyevich — MD, Head of the Department of Children's Diseases № 2 of Rostov State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-4525-1500, e-mail: leb.rost@yandex.ru.

Tyurina Elena Borisovna — Pediatrician of the Pediatric Department of the Rostov State Medical University Clinic, ORCID ID: 0000-0002-2328-7273, e-mail: elena_b_t@mail.ru.

Dudareva Maria Vasilyevna — Doctor of Biological Sciences, ved. N.S., Head of the Laboratory Diagnostics Department of Rostov State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-3920-1224, e-mail: m.dudareva@rniiap.ru.

Abstract

Objective: to develop a model for predicting the severe course of bronchial asthma (BA) in children.

Materials and methods. A comprehensive examination was conducted of 213 children aged 3 to 12 years suffering from atopic asthma (mild course was observed in 85.0%, moderate — in 10.3%, severe — 4.7%). A statistical analysis of clinical and laboratory parameters was performed using the logistic regression method, which allowed us to identify a number of factors that increase the probability of developing a more severe course of BA in children.

Results. A mathematical model for predicting the risk of severe bronchial asthma in children has been developed, including such factors as the child's age, the degree of respiratory failure, the value of the peak expiratory rate, the duration of the disease, and the presence of an association of exacerbations of the disease with changes in the weather and physical activity. A computer program has also been developed that allows you to automatically calculate the amount of risk after entering the child's data.

Conclusion. The use of this model makes it possible to predict the further course of BA with a high degree of confidence, and, consequently, to correct the basic therapy in time to prevent the development of complications in a sick child.

Keywords: bronchial asthma, diagnosis, children, model, prognosis.

For citation: Semernik OE, Lebedenko AA, Tyurina EB, Dudareva MV. A model for predicting the risk of developing severe bronchial asthma in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 4: 28–35. (In Russ) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-4-28-35>

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам проекта «Международное исследование астмы и аллергии в детском возрасте», распространенность бронхиальной астмы (БА) у детей в возрасте 6–7 лет колеблется от 0,9 до 22,5%, при этом следует отметить, что значительно возросла заболеваемость БА в развивающихся странах [1, 2, 3]. Будучи наиболее распространенным хроническим неинфекционным заболеванием детского возраста, БА не только сопровождается значительными социальными трудностями, но и накладывает значительное финансовое бремя на систему здравоохранения в целом. Оптимизация методов диагностики и профилактики аллергических заболеваний — залог эффективного лечения больных. А прогнозирование их дальнейшего течения позволяет не только предвидеть возможные негативные изменения в организме больного, но и изменить объем терапии, не дожидаясь развития серьез-

ных осложнений. Поэтому изучение влияния различных экзо- и эндогенных факторов на течение заболевания, а также разработка программ их прогнозирования представляет большой научный и практический интерес.

Цель исследования: разработка модели прогнозирования тяжелого течения бронхиальной астмы у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках данной работы проведено одномоментное исследование анамнестических, клинических, лабораторных данных, а также результатов функциональных методов исследования 213 детей, страдающих БА различной степени тяжести. Верификация диагноза БА осуществлялась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [4]. Критерии включения больных БА в исследование: девочки и мальчики в возрасте от 1 месяца до 18 лет с установ-

ленным диагнозом БА, наличие подписанного пациентом (в возрасте старше 15 лет) или родителями (для детей младше 15 лет) информированного согласия на проведение исследования, частота и выраженность симптомов бронхообструкции, степень ограничения физической активности, а также показатели вариабельности ПСВ (пиковой скорости выдоха) и $ОФВ_1$, соответствующие определенной степени тяжести БА [4]. Критерии исключения больных из исследования: отсутствие информированного согласия, наличие сопутствующей хронической бронхолегочной патологии, крайне тяжелое состояние больного, требующее проведения реанимационных мероприятий, отказ от проведения необходимых лечебных и диагностических мероприятий.

Для построения моделей прогнозирования высокой степени тяжести аллергических заболеваний использовался ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic curve) с построением кривых и определением площади под ROC кривой (AUC). Способность диагностического метода распознавать наличие или отсутствие какого-либо состояния (болезни, осложнения, прогрессирующего либо тяжелого течения, неконтролируемого течения) оценивали по величине AUC и статистической значимости отличия ROC-кривой от диагональной опорной линии. Соответствие между величиной AUC и информативностью теста оценивали следующим образом: при величине AUC равной 1,0–0,9 способность диагностического теста распознавать наличие или отсутствие состояния оценивалась как отличная, при 0,8–0,9 — хорошая, при 0,7–0,8 — удовлетворительная, при 0,6–0,7 — посредственная, при 0,5–0,6 — неудовлетворительная и при $<0,5$ — абсурдная («вредная»).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный анализ показал, что легкое течение заболевания отмечалось у 85,0 %, среднетяжелое — у 10,3 %, тяжелое — 4,7 %. Среди обследованных пациентов преобладали лица мужского пола (76,1 %), тогда как девочек было 51 (23,9 %) ($p < 0,001$). Средний возраст манифестации заболевания составил $6,0 \pm 3,5$ года. В структуре сопутствующей патологии у детей данной группы преобладал аллергический ринит (его проявления были отмечены у 86,4 % больных), на втором месте — крапивница — у 16,9 %,

острый ринофарингит зарегистрирован у 4,7 %, искривление носовой перегородки — у 3,3 %, одинаково часто встречался двусторонний евстахеит, гиперплазия лимфоглоточного кольца и нарушения пуринового обмена — 2,3 %. Только 13 пациентов (6,1 %) не имели сопутствующей патологии. Однако стоит отметить, что влияния сопутствующей патологии на тяжесть течения БА у обследованных больных выявлено не было ($p > 0,05$). Большинство больных БА получали препараты базисной терапии — 67,1 %. Анализ анамнестических данных показал, что более чем у половины обследованных пациентов приступы бронхообструкции отмечались в ночное время (68,1 %), в течение дня данные эпизоды наблюдались в 31,9 % случаев. Нами установлено преобладание бытовой (34,7 %) и пылевой (44,2 %) сенсibilизации у пациентов с ночными приступами удушья, в то время как при обострениях в дневное время такой взаимосвязи выявить не удалось. При этом необходимо отметить, что наиболее частыми триггерами у пациентов с дневными приступами являлись пылевые (67,1 %) и бытовые (48,4 %) аллергены, на третьем месте — пищевые аллергены (38,5 %), несколько реже бронхоспазм у больных развивался после контакта с домашними животными (33,3 %). Аллергическая реакция на лекарственные препараты отмечалась в 17,4 % случаев, чаще всего на антибиотики пенициллинового ряда и жаропонижающие (ибупрофен). Подробный опрос детей и родителей установил, что в 70,9 % случаев больные проживают в квартирах, а 29,1 % — в частных домах. Различий между спектрами сенсibilизации в зависимости от типа жилища установлено не было ($p > 0,05$).

Подробный анализ экзогенных факторов, способствующих обострению заболевания и персистенции симптоматики, установил, что у 42,7 % детей приступ БА развивается после физической нагрузки или перемены погоды (при повышении влажности окружающего воздуха) (39,0 %). Особую роль в развитии обострения заболевания опрошенные пациенты уделяют эмоциональным нагрузкам: эмоциональный стресс явился пусковым фактором в 33,3 % случаев. Средняя частота ОРВИ у обследованных нами детей составила $3,6 \pm 2,7$ эпизода в год. При этом к группе часто болеющих могут быть отнесены лишь 16,4 % больных, что дает нам ос-

Таблица 1. Показатели силы влияния установленных факторов риска на вероятность развития тяжелого течения БА
 Table 1. Indicators of the strength of the influence of the established risk factors on the probability of developing a severe course of BA

Фактор риска	Величина коэффициента в модели	OR	P
Постоянная (B0)	-4,989		
Возраст (B)	0,135	5,040	0,023
Степень дыхательной недостаточности (ДН)	-0,009	0,403	0,001
Результат пикфлоуметрии (ПСВ)	0,004	1,741	0,041
Продолжительность заболевания (Пр), лет	0,096	4,204	0,001
Связь обострений БА с переменной погоды (ПП)	1,090	8,846	0,003
Связь обострений заболевания с физической нагрузкой (ФН)	0,640	1,896	0,001

Примечание: OR — отношение шансов.

нование еще раз подчеркнуть значение вирусной инфекции как триггерного фактора у детей с атопией.

Принимая во внимание тот факт, что БА является заболеванием, в этиологии которого сочетаются как воздействие экзогенных, так и эндогенных факторов (при этом особое внимание следует уделить генетическим аспектам), нами проведен подробный анализ родословных обследованных детей. Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям выявлена у 126 (59,2 %) пациентов. Этот факт может быть объяснен тем, что генетическая составляющая заболевания в данном случае обеспечивается совокупным патологическим действием различных групп генов, которые наследует ребенок. Подтверждением этому является то, что у sibсов частота встречаемости проявлений атопии также достаточно высока — 46 (41,8 %) из 110 обследованных. При этом респираторные проявления аллергии были зарегистрированы у 104 родственников обследованных пациентов (48,8 %), тогда как кожные — у 25 человек (11,7 %). Однако для более глубокого понимания роли данных факторов в патогенезе БА необходимо проведение генетических исследований в сопоставлении с данными о семейном аллергоанамнезе.

Обследование когорты больных бронхиальной астмой позволило выявить наиболее значимые факторы, предрасполагающие к более тяжелому

течению заболевания, и разработать на основе комбинации различных параметров программы прогнозирования риска тяжелого течения заболевания.

Методом логистической регрессии был проведен статистический анализ клинико-лабораторных параметров, позволивший выявить ряд факторов, повышающих вероятность развития более тяжелого течения БА у детей. В данный анализ были включены такие параметры, как возраст, пол, масса, рост, индекс массы тела, возраст манифестации заболевания, степень дыхательной недостаточности, частота использования бронхолитиков, вид базисной терапии и ее продолжительность, показатели пикфлоуметрии, показатели общего IgE, количество детей в семье, отягощенный аллергоанамнез (по материнской, отцовской и обеим линиям родства), частота ОРВИ, продолжительность заболевания, наличие сопутствующей аллергической патологии (крапивница, пищевая, лекарственная аллергия и др.), наличие связи обострения заболевания с временем года, периодом цветения растений, определенными запахами, переменной погоды, контактом с домашними животными, физической нагрузкой, наиболее частое время возникновения приступов, а также показатели спирограммы (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФV₁, индекс Тиффно, МОС 25, МОС 50, МОС 75, ПОС) и общего анализа крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, эозинофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моно-

$$y = \exp z / (1 + \exp z),$$

при

$$z = -4,99 + 0,135 * B - 0,009 * ДН + 0,004 * ПСВ + 0,096 * ПР + 1,09 * ПП + 0,64 * ФН,$$

где

B — возраст ребенка, лет; ДН — степень дыхательной недостаточности; ПСВ — величина пиковой скорости выдоха, %; ПР — продолжительность заболевания, лет; ПП — связь обострений заболевания с переменной погоды (1 — есть, 0 — нет); ФН — связь обострений заболевания с физической нагрузкой (1 — есть, 0 — нет).

Пример: ребенок 9 лет, дыхательная недостаточность 1 ст, ПСВ = 65%, продолжительность заболевания - 5 лет, связь обострений с переменной погоды – да, с физической нагрузкой – да, формула приобретает вид

$$z = -4,99 + 0,135 * 9 - 0,009 * 1 + 0,004 * 65 + 0,096 * 5 + 1,09 * 1 + 0,64 * 1,$$

После вычисления расчетное значение коэффициента «у» = 0.212, соответствует высокому риску тяжелого течения БА

Рис. 1. Регрессионное уравнение, описывающее зависимость между всем комплексом параметров
Fig. 1. Regression equation describing the relationship between the entire set of parameters

цитов, уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов).

Прежде чем перейти к анализу среди обследованных нами больных были выделены две группы, ранжированные в зависимости от тяжести течения заболевания. В первую группу (с рангом 1) вошли дети, имеющие тяжелое и среднетяжелое течение заболевания (32 ребенка, 15,0%), во вторую группу (с рангом 0) пациенты с легкими проявлениями БА (181 человек, 85,0%). Проведенный анализ установил наличие нелинейной связи между риском более тяжелого течения БА и целым комплексом клиничко-функциональных показателей (табл. 1).

Обращает на себя внимание выраженная зависимость тяжести течения БА от таких факторов, как связь обострений заболевания с физической нагрузкой (OR = 1,896; p = 0,001) и переменной погоды (OR = 8,846; p = 0,003). Эти показатели свидетельствуют о сохраняющейся у больного гиперреактивности бронхов, которая является ведущим патофизиологическим механизмом в развитии БА. Наличие столь высоких положительных значений данных показа-

телей у обследованных детей диктует необходимость более пристального внимания к данным пациентам и изменения тактики ведения этих больных.

Также стоит отметить положительную взаимосвязь между продолжительностью заболевания и вероятностью развития более тяжелого течения заболевания. Это объяснимо с точки зрения патогенеза БА — длительно сохраняющееся хроническое воспаление бронхов приводит к их структурным изменениям (ремоделированию), поэтому чем дольше наблюдаются клинические проявления заболевания, тем больше вероятность его осложнений и снижения эффективности проводимой терапии.

Результаты анализа показали, что увеличение продолжительности заболевания сопровождается значительным повышением риска его тяжелого течения — более чем в 4 раза (OR = 4,20; p = 0,001).

Представленный сравнительный анализ демонстрирует также статистически достоверное значение в развитии тяжелого течения БА таких факторов, как наличие или отсутствие ды-

хательной недостаточности (ДН), и показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ). Следует отметить, что все включенные в данную модель параметры можно определить при первичном сборе анамнеза и осмотре больного, что важно для практического использования данной программы как в условиях стационара, так и поликлиники.

На основании полученных данных было создано математическое уравнение, описывающее зависимость между всем комплексом параметров, представленное на рис. 1.

При этом установлено, что между включенными в данное уравнение факторами отмечается статистически значимая взаимосвязь с риском развития тяжелого течения заболевания ($\chi^2 19,97$; $p = 0,0028$).

Далее методом ROC-анализа была найдена дифференциальная точка разделения для Y , повышающая риск тяжелого течения БА при ее превышении (рис. 2).

При превышении значения Y величины 0,189 риск тяжелого течения БА повышался с диагностической чувствительностью 81,5% и специфичностью 65,7%. Площадь под ROC-кривой составила $0,748 \pm 0,057$, доверительная вероятность отклонения ROC-кривой от ди-

агональной линии была высокой и составила $p < 0,0001$ ($z = 4,32$). По величине площади под ROC-кривой (AUC), соответствующей диапазону 0,7–0,8, способность модели определять риск тяжелого течения БА интерпретировали как удовлетворительную с высокой статистической значимостью.

Данная модель позволяет быстро определить прогноз тяжести течения БА у детей. Для облегчения работы врача нами создана компьютерная программа, позволяющая после внесения данных пациента в течение нескольких секунд автоматически рассчитать значения Y и получить заключение о вероятности развития тяжелого течения заболевания у ребенка, позволяющее вовремя провести коррекцию базисной терапии и профилактировать развитие осложнений в будущем (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последнее время активно ведутся исследования, посвященные оценке эффективности использования различных методов прогнозирования тяжести и определения уровня контроля БА [4, 5]. В одних работах представлена значимость отдельных показателей и биомаркеров, например: траектории функции легких, различных биомаркеров (от банальной эозинофилии крови и мокроты до определения уровня IL-4, IL-5, IL-13, оксида азота в выдыхаемом воздухе и др.) [4–6]. В других особое внимание уделяется сочетанному влиянию различных факторов на прогноз, так, например, Комплексный индекс тяжести астмы (Composite Asthma Severity Index, CASI) включает в себя такие факторы, как симптомы (сочетание дневных и ночных симптомов, а также использование бронхолитиков), базисная терапия (назначенные ингаляционные глюкокортикостероиды и назначенные β -агонисты длительного действия), параметры функции внешнего дыхания (ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ), использование пероральных глюкокортикостероидов и частота обращений за неотложной помощью и госпитализаций [5, 7]. Риск формирования БА после перенесенного вирусного бронхолита можно определить с помощью индекса риска астмы (Asthma predictive index – API), который разработан для детей до 3 лет, имеющих более 3 (4) эпизодов свистящих хрипов за последний год [4, 8].

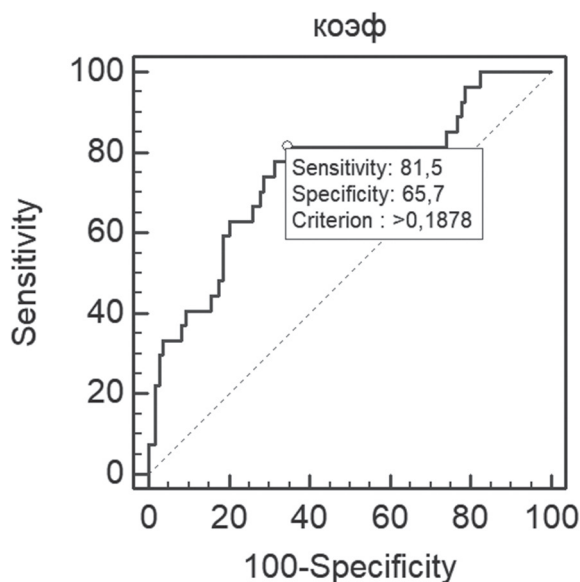


Рис. 2. ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности для точки разделения Y по прогнозу риска тяжелого течения бронхиальной астмы

Fig. 2. ROC-sensitivity-specificity ratio curve for the separation point Y according to the prognosis of the risk of severe bronchial asthma

Также в настоящее время широкое применение нашли опросники, позволяющие выявить степень контроля БА: тест по контролю над астмой (АСТ), опросник и тест по контролю симптомов астмы [Asthma Control Questionnaire (АСQ), Asthma Control Test (АСТ)], опросник TRACK (Test for Respiratory and Asthma Control in Kids, TRACK) [4, 5, 9–11].

В рамках данного исследования с помощью метода нелинейной логистической регрессии, получены статистически достоверные данные, подтверждающие прогностическое значение данных клинико-лабораторных факторов риска в повышении вероятности развития тяжелого течения БА у детей. Данный метод прогнозирования применим в клинической практике

как узких специалистов, так и педиатров. Еще одним преимуществом данного метода является то, что он позволяет прогнозировать степень тяжести БА на самых ранних этапах развития, чтобы с учетом индивидуальных особенностей ребенка вовремя провести коррекцию терапии и оптимизировать тактику ведения данных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование данной модели позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать дальнейшее течение БА, а следовательно, вовремя провести коррекцию базисной терапии для предотвращения развития осложнений у больного ребенка.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aw M, Penn J, Gauvreau GM, Lima H, Sehmi R. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020; 181 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1159/000502958>.
2. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO et al. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124 (6): 1251–1258: e23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.009>.
3. Williams H, Stewart A, Mutius E von, Cookson W, Anderson HR. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121 (4): 947–954: e15. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.11.0044>.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет. 2017: 160. [Nacional'naya programma «Bronhial'naya astma u detej. Strategiya lecheniya i profilaktika». 5-e izd., pererab. i dop. M.: Original-maket. 2017: 160. (In Russ.)]
5. 2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA, 2020: 211. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/> (23.06.2020).
6. Мизерницкий ЮЛ, Цыпленкова СЭ. Клиническое значение и современные возможности мониторинга уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе в детской пульмонологической практике. *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения.* М.: «Медпрактика-М», 2014; 14: 9–15. [Mizernitskiy YL, Cyplenkova SE. Klinicheskoe znachenie i sovremennye vozmozhnosti monitorirovaniya urovnya oksida azota v vydyhaemom vozduhe v detskoj pul'monologicheskoy praktike. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. M.: «Medpraktika-M», 2014; 14: 9–15. (In Russ.)]
7. Wildfire JJ, Gergen PJ, Sorkness ChA et al. Development and validation of the Composite Asthma Severity Index – an outcome measure for use in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129 (3): 694–701. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.962>.
8. Jean T, Yang S-J, Crawford WW, Takahashi SH, Sheikh J. Development of a pediatric asthma predictive index for hospitalization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 122 (3): 283–288. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.11.021>.
9. Жданович ЕА, Фурман ЕГ, Карпова ИА, Палкин СБ. Биомаркеры, функция внешнего дыхания и клиническое течение бронхолегочной дисплазии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016; 61 (4): 70–76. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-70-76>. [Zhdanovich EA, Furman EG, Karpova IA, Palkin SB. Biomarkery, funkciya vneshnego dyhaniya i klinicheskoe techenie bronholegochnoj displazii. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2016; 61 (4): 70–76. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-70-76>.
10. Banasiak NC. Implementation of the Asthma Control Test in Primary Care to Improve Patient Outcomes. *J Pediatr Health Care.* 2018; 32 (6): 591–599. DOI: 10.1016/j.pedhc.2018.05.004.
11. Wandalsen GF, Dias RG, Chong-Neto HJ et al. Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK): validation of the Portuguese version. *World Allergy Organ J.* 2018; 11 (1): 40. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0219-y>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Семерник О. Е. — формулирование гипотезы, разработка дизайна исследования, участие в наборе материала, статистическая обработка данных, анализ, подготовка рукописи.

Лебеденко А. А. — обзор литературы, анализ материала, подготовка рукописи.

Тюрина Е. Б. — участие в наборе материала, статистическая обработка данных.

Дударева М. В. — обзор литературы, статистическая обработка данных.