

На правах рукописи

АЛИЕВА

Юлия Сергеевна

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ КОНТРОЛЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор медицинских наук А.С. Благоданова).

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, профессор,
член-корр. РАН, заведующий кафедрой
факультетской и госпитальной педиатрии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Фурман Евгений Григорьевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтики
детских болезней ФГБОУ ВО «Ижевский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Ермакова Маргарита Кузьминична

Доктор медицинских наук, доцент кафедры
общей врачебной практики ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Камаев Андрей Вячеславович

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «29» июня 2026 г. в « ___ » часов на заседании диссертационного 21.2.052.02, при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26). С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, на сайте университета www.psmu.ru, а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: vak.gisnauka.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2026 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Карпунина Наталья Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Бронхиальная астма (БА) занимает значимое место среди заболеваний внутренних органов у детей и подростков, оставаясь важной проблемой современной теоретической и практической медицины (Намазова-Баранова Л.С., 2025; Овсянников Д.Ю., 2024; Авдеев С.Н., 2024 г.; Геппе Н.А. 2022; Stanley J. Szefler 2023). БА относится к гетерогенным многофакторным заболеваниям легких и характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, клинически проявляющимся вариабельной обструкцией дыхательных путей, с участием респираторного эпителия, звеньев врожденного и приобретенного иммунитета (Ненашева Н.М., 2025 г.). Несмотря на значимый прогресс в изучении этиологии, патогенеза и раннего выявления БА, а также достижения в разработке эффективных лекарственных методов терапии, остается актуальной проблема контроля астмы в детской популяции (Вишнева Е.А., 2021, Stanley J. Szefler 2023, Eric D. Bateman, 2025.).

Основной целью лечения больных бронхиальной астмой, согласно Глобальной инициативе по бронхиальной астме (GINA – Global Initiative for Asthma) и Российским клиническим рекомендациям, является достижение и поддержание оптимального контроля заболевания и снижение рисков обострения (Eric D. Bateman, 2025)

Несмотря на широкое использование в терапии астмы у детей препаратов первой линии лечения — ингаляционных кортикостероидов (ИКС) и стандартизацию рекомендаций по лечению астмы, контроль заболевания у большинства детей остается неоптимальным. Более 50% всех детей с астмой испытывают не менее 1 обострения каждый год, в том числе дети с нетяжелой астмой (Andrew Bush, 2023.). Как показывают результаты отечественного исследования, в России также остаётся весьма актуальной проблема контроля астмы: лишь 23% пациентов достигают полного контроля заболевания (Бокова Т.А. и соавт., 2022 г.). Существует несколько опросников для оценки контроля и тяжести БА, однако они часто в разной степени отражают субъективные ощущения пациента и анализируют различные данные.

На сегодняшний день установлено, что многие факторы влияют на контролируемость заболевания и риски неблагоприятного течения, при этом ведущим патогенетическим фактором остается выраженность эндотипа воспаления бронхиальной астмы. Известно, что у детей с БА по сравнению со взрослыми преобладает именно аллергическое воспаление с высоким уровнем Т2-воспалительной реакции (Т2-астма) (Балаболкин И.И., Булгакова В.А., 2015 г.; Овсянников Д.Ю. и соавт., 2019 г. Andrew Bush, 2023.). При Т2-воспалении дыхательных путей преимущественно отмечается повышение уровня эозинофилов в

периферической крови ≥ 300 кл/мкл; содержание эозинофилов в индуцированной мокроте $\geq 2\%$ и увеличение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе ($\text{FeNO} \geq 20$ ppb) (Богданова А.В. и соавт., 2015 г.; Фурман Е.Г., 2016 г.). Исследование маркеров воспаления дыхательных путей у пациентов с БА, особенно с неконтролируемым вариантом, имеет практическое значение, поскольку для клинического применения могут быть назначены таргетные иммунобиологические препараты, направленные на T2-воспаление (Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н., 2022 г.; Всемирная организация здравоохранения, 2024 г.).

Установлено, что БА возникает в результате сложных взаимодействий между многочисленными генетическими и средовыми влияниями. Ассоциативные геномные исследования позволили установить связь между полиморфизмами генов IL4, IL13, TNF- α , ADRB2, TGF- β , IL10, NOS3, IL6 и фено- и эндотипами астмы (Schatz M. et al., 2007 г.). Особый интерес представляет роль полиморфизма гена сигнальной молекулы воспаления ИЛ-33 при БА у детей.

Таким образом, исследование комплексного подхода оценки контроля и риска обострений бронхиальной астмы у детей с уточнением роли клинических, воспалительных, функциональных и молекулярно-генетических факторов определили цель данного исследования.

Клиническими рекомендациями GINA и национальными рекомендациями предложены базовые методы оценки контроля над астмой, в основном отражающие скрининговый характер оценки (Ebyumar Arismendi, 2024; Sejal Saglani, 2021). В то же время многомодальный подход комплексной оценки степени контроля бронхиальной астмы и исследования комплексного влияния различных факторов на степень контроля заболевания изучены недостаточно.

Отдельной важной задачей по оптимизации ведения детей с бронхиальной астмой является прогнозирование течения заболевания (в том числе неблагоприятного течения) с разработкой предиктивной модели течения болезни у детей. Все это может помочь в достижении оптимального контроля астмы в детском возрасте.

В научной литературе большое внимание уделяется молекулярно-генетическим характеристикам (полиморфизмы генов IL4, IL13, TNF- α , ADRB2, TGF- β , IL10, NOS3, IL6), влияющим на фенотипические особенности заболевания и контроль БА (Бродская О.Н., Белевский А.С., 2016 г.; Schatz M. et al., 2017 г.). Молекулярно-генетические исследования являются наиболее точными методами изучения сигнальных молекул – цитокинов-аларминов аллергического воспаления. В то же время роль полиморфизмов гена сигнальной молекулы ИЛ-33 и ее экзонов, их ассоциации с тяжестью и контролем БА у детей недостаточно изучены.

Анализ секвенирования экзома гена IL-33 у детей с тяжелой и неконтролируемой бронхиальной астмой позволяет выявить генетические варианты, ассоциированные с тяжестью течения и уровнем контроля заболевания. Полученные данные позволят разработать подход к ведению пациентов с БА. Это также поможет прогнозировать течение болезни и заблаговременно подбирать лечение для достижения оптимального контроля заболевания.

Цель исследования

Оценить эффективность комплексного подхода оценки контроля и риска обострений бронхиальной астмы у детей с уточнением роли клинических, воспалительных, функциональных и молекулярно-генетических факторов.

Задачи исследования

1. Изучить показатели распространенности бронхиальной астмы у детей в Пермском крае.
2. Провести сравнительную оценку степени контроля бронхиальной астмы у детей с помощью многомодального подхода (алгоритм GINA, опросники C-ACT, ACT и CASI).
3. Изучить взаимосвязь клинических, анамнестических, лабораторно-инструментальных показателей с контролем бронхиальной астмы у детей.
4. Изучить эндотипы бронхиальной астмы на основе биомаркеров T2-воспаления и определить их ассоциации с клиническим течением БА.
5. Установить ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов (HNP1, ADRB2 и IL-33) и полиморфизма экзома гена IL-33 с клиническими проявлениями бронхиальной астмы у детей.

Научная новизна исследования

Определена клиническая значимость комплексного индекса тяжести бронхиальной астмы CASI, а также установлена его взаимосвязь с тяжестью бронхиальной астмы ($R=0,491$; $p<0,0001$), уровнем контроля заболевания, определяемым в соответствии с критериями GINA ($R=0,425$; $p<0,0001$), частотой обострений ($R=0,384$; $p<0,0001$), а также с показателями аллергического воспаления (эозинофилы: $R=0,542$; $p<0,0001$; нейтрофилы: $R=0,491$; $p<0,0001$). Кроме того, были выявлены ассоциации CASI с разными вариантами аллергической сенсибилизации, в том числе к белку коровьего молока ($R=-0,392$; $p=0,0001$), глютену ($R=-0,416$; $p<0,0001$), домашней пыли ($R=-0,600$; $p<0,0001$) и эпителию кошки ($R=-0,321$; $p=0,0012$).

Увеличение индекса вариабельности эозинофилов (ИБЭ) ассоциировалось с недостаточным контролем бронхиальной астмы ($R = -0,266$; $p = 0,04$), а при его значении

более 50% значительно возростала вероятность неконтролируемого течения и повторных госпитализаций ($\chi^2 = 11,258$; $p = 0,023$).

Выявлено, что вариант rs1042713 (G>A) гена ADRB2 в нашем исследовании был связан с клинико-иммунологическими особенностями бронхиальной астмы. У его носителей чаще выявлялась сенсibilизация к аллергенам домашней пыли ($R = 0,562$; $p = 0,0098$) и отмечались более высокие уровни специфического IgE ($R = 0,330$; $p = 0,0015$).

Впервые установлено, что носительство генотипа AA сопровождается снижением вероятности сочетания астмы с врожденными аномалиями развития трахеобронхиального дерева (ВАР ТБД) ($OR = 0,182$; 95% CI: 0,051–0,646; $\chi^2 = 8,567$; $p = 0,014$), что позволяет его рассматривать как протективный генотип в отношении риска ВАР ТБД при бронхиальной астме.

Установлено, что по мере утяжеления бронхиальной астмы чаще выявляются патогенные варианты в экзонах 4 и 6 гена IL-33 ($r = 0,417$; $p = 0,034$ и $r = 0,593$; $p = 0,001$ соответственно).

Впервые методом кластерного анализа было показано, что дети с бронхиальной астмой формируют неоднородные группы, отличающиеся сочетанием генетических и клинико-иммунологических признаков. Наиболее выраженные клинические и иммунологические изменения отмечались в группе пациентов с мутациями в экзонах 6 и 9 гена IL-33. В этой группе у большинства детей регистрировались клинически значимые проявления: врождённые аномалии развития трахеобронхиального дерева выявлялись в 60% случаев, тяжёлое течение бронхиальной астмы — в 80%, а средний уровень общего IgE превышал 600 МЕ/мл.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования заключается в определении ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов (HHIP, ADRB2 и IL-33) и полиморфизма экзона гена IL-33 с клиническими проявлениями бронхиальной астмы у детей. Установлено, что по мере утяжеления бронхиальной астмы чаще выявляются патогенные варианты в экзонах 4 и 6 гена IL-33 ($r = 0,417$; $p = 0,034$ и $r = 0,593$; $p = 0,001$ соответственно), тогда как наличие вариантов в экзоне 8 ассоциировано со степенью контроля заболевания.

Практическая значимость исследования заключается в обосновании использования индекса CASI как наиболее информативного метода оценки степени контроля над БА у детей с 6-летнего возраста, а также в подтверждении прогностической роли уровня эозинофилов крови и их вариабельности в оценке риска обострения астмы. Установлена неоднородность биомаркеров Т2-воспаления у детей с бронхиальной астмой, которая характеризуется выраженной гетерогенностью: стратификация пациентов по активности Т2-воспаления

выявила значимые различия по уровням эозинофилов крови ($H=73,430$; $p<0,001$), IgE ($H=6,317$; $p=0,042$) и FeNO ($H=6,404$; $p=0,041$).

Полученные результаты могут быть внедрены в клиническую практику амбулаторно-поликлинических учреждений в целях усовершенствования алгоритма диспансерного наблюдения больных с БА и повышения качества оказания медицинской помощи детскому населению.

Положения, выносимые на защиту

1. Среди инструментов оценки контроля БА, индекс CASI характеризуется наибольшей чувствительностью при верификации степени контроля заболевания и коррелирует с повышением уровня эозинофилов и нейтрофилов в периферической крови.
2. Активность биомаркеров T2-воспаления у детей с бронхиальной астмой характеризуется выраженной гетерогенностью и связями с фенотипическими особенностями, а уровень эозинофилов крови может рассматриваться в качестве предиктора обострения.
3. Полиморфизмы гена IL-33 и его экзонов, полиморфизмы гена HHIP и гена ADRB2 ассоциированы с фено- и эндотипическими особенностями бронхиальной астмы у детей.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования рекомендованы для практического использования и внедрены в клиническую практику ГБУЗ ПК «КДКБ» (педиатрическое и пульмонологическое отделение) и консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ ПК «КДКБ» г. Перми. Полученные результаты внедрены в образовательный процесс кафедры факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование проведено в соответствии с формулой специальности 3.1.21 – Педиатрия (медицинские науки), изучающей процесс развития детей, особенности физиологии и патологии детского и подросткового возраста, а также совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения детских болезней (п/п 1, 3 области исследования).

Этическая экспертиза

Все этапы исследования были одобрены на заседании локального этического комитета при ФГБОУ ВО ПГМУ Минздрава России (протокол №2 от 22.02.2023). Работа выполнена в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики.

Личный вклад автора

Диссертант лично принимала участие во всех этапах исследования: разработка темы, анализ отечественных и зарубежных источников научной литературы, а также нормативных

документов и правовых актов по изучаемой теме. Автор самостоятельно определяла цели и задачи исследования, участвовала в формировании групп наблюдения, выборе исследуемых методов, клиническом наблюдении пациентов с астмой. Диссертант лично участвовала в организации процесса забора биологического материала, проведения функциональных исследований внешнего дыхания и интерпретации полученных результатов. Автор самостоятельно разработала электронную базу данных согласно критериям включения и исключения, выполняла поэтапную статистическую разработку полученного материала с использованием методов описательной и аналитической статистики. Автором лично проведена последующая интерпретация полученных результатов, подготовлены материалы для публикации по выполненной работе, написание диссертационной работы и формулировка положений, выводов и практических рекомендаций.

Апробация исследовательской работы

На I Национальном конгрессе по наследственным заболеваниям легких с международным участием (г. Санкт-Петербург, Петергоф, 2024 г.). На XXIV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», (г. Москва, 22 октября 2025 г.), XI Евразийском конгрессе детских докторов (г. Баку, Азербайджанская Республика, 10-11 октября, 2024 г.). Основные полученные результаты исследования были представлены на Международной научно-практической конференции «Педиатрические горизонты 2024» (г. Астана, Республика Казахстан, 3–4 мая 2024 г.; диплом I степени в конкурсе молодых учёных); V Уральской научно-практической конференции с международным участием «Заболевания органов дыхания у детей и коморбидные состояния» (г. Пермь, 23–24 мая 2024 г.); научно-практической межрегиональной конференции «Основополагающие принципы развития респираторной медицины в педиатрии» (6 декабря 2024 г.).

Публикации

Результаты диссертационного исследования представлены в 8 публикациях, содержащих основные положения работы, из них 3 статьи – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и 3 работы, индексируемые в международной базе цитирования Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 191 странице компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 169 работ, из которых 52 отечественных и 117 зарубежных автора. Работа иллюстрирована 54 таблицами, 14 рисунками, 2 клиническими примерами и 3 приложениями.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и материалы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе кафедры факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, а также в отделении пульмонологии Краевой детской клинической больницы (далее – КДКБ) города Перми и поликлиниках Пермского края.

Общими критериями включения для всех групп исследования являлись: установленный диагноз в возрасте от 5 до 17 лет (дневные и ночные симптомы БА; снижение функциональных показателей (ОФВ1 или ПСВ), наличие обострений, приводящих к ограничению физической активности и нарушению сна, в течение последних 6 месяцев), отсутствие противопоказаний к проведению функциональных и лабораторных методов исследования, подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

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

В исследование включены 154 ребенка. В основную группу включены 100 детей с бронхиальной астмой вне обострения, медиана возраста составила 13 [9; 15] лет. По степени тяжести заболевания у большинства детей диагностирована легкая бронхиальная астма – 62% (n=62), среднетяжелая – 27% (n=27), тяжелая – 11% (n=11). Частичный контроль заболевания отмечен у 67% (n=67) пациентов, полный – у 26% (n=26), неконтролируемое течение – у 7% (n=7). Группу сравнения составили 54 практически здоровых ребенка, медиана возраста – 12 [8; 14] лет, доля мальчиков – 59%. Группы были сопоставимы по полу и возрасту

Сбор анамнеза проводили по данным медицинской документации (форма 112, история болезни форма 003/у) и результатам анкетирования с использованием опросников АСТ, С-АСТ и CASI для оценки контроля заболевания. Всем пациентам выполнялось комплексное объективное обследование.

Оценку функционального состояния дыхательной системы осуществляли с применением пикфлоуметрии, спирометрии, определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе и импульсной оксиметрии.

Лабораторная диагностика включала клинический анализ крови, риноцитогамму, определение общего и специфического IgE, иммунологические исследования, а также цитологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа.

Инструментальные методы представлены рентгенографией и компьютерной томографией органов грудной клетки, а также фибробронхоскопией (по показаниям).

Молекулярно-генетический анализ проводили с определением полиморфизмов генов HNP1, ADRB2 и IL-33, а у пациентов с тяжелой астмой и астмой неконтролируемого течения – полноэкзомное секвенирование гена IL-33.

Далее выполнен анализ клиничко-anamнестических факторов, оценка биомаркеров Т2-воспаления, параметров функции внешнего дыхания, а также объема проводимой терапии (Рисунок 1).



Рисунок 1 — Дизайн исследования

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Microsoft Excel 2010. Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения независимых выборок по количественным признакам использовали непараметрический U -критерий Манна-Уитни и критерий Краскера-Уоллиса (H). Определение различий между качественными признаками проводили с использованием критерия Хи-квадрат (χ^2). Уровень значимости (p) для проверяемых гипотез был принят равным 0,05.

Взаимосвязь переменных изучали с использованием корреляционного анализа с применением коэффициента линейной корреляции r -Пирсона между качественными

признаками и коэффициента ранговой корреляции r -Спирмена для количественных признаков. Связь между значениями оценивалась по силе связи: сильная при $r > |0,7|$, средняя – $|0,3| < r < |0,7|$, слабая при $r < |0,3|$. Корреляция считалась статистически достоверной при $p < 0,05$. Для количественного описания тесноты связи двух признаков использовали показатель отношения шансов (ОШ) и его 95-процентный доверительный интервал. Ожидаемое распределение генотипов оценивалось по формуле Харди-Вайнберга.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика заболеваемости бронхиальной астмой в Пермском крае. За период с 2019 по 2023 год в Пермском крае наблюдалась устойчивая тенденция к снижению уровня заболеваемости бронхиальной астмой среди детей. Если в 2019 году на учете находилось 8967 детей, что составляло 1,5% от общего числа детского населения региона, то к 2023 году их количество сократилось до 6981 детей (1,3%). В возрастной структуре отмечается снижение доли пациентов с БА в младших возрастных группах (0–4 и 5–9 лет) и увеличение доли в старших возрастных группах (10–14 и 15–17 лет) (рисунок 2). Это может быть связано с демографическими процессами, включая снижение рождаемости (уменьшение численности детей младших возрастных групп).

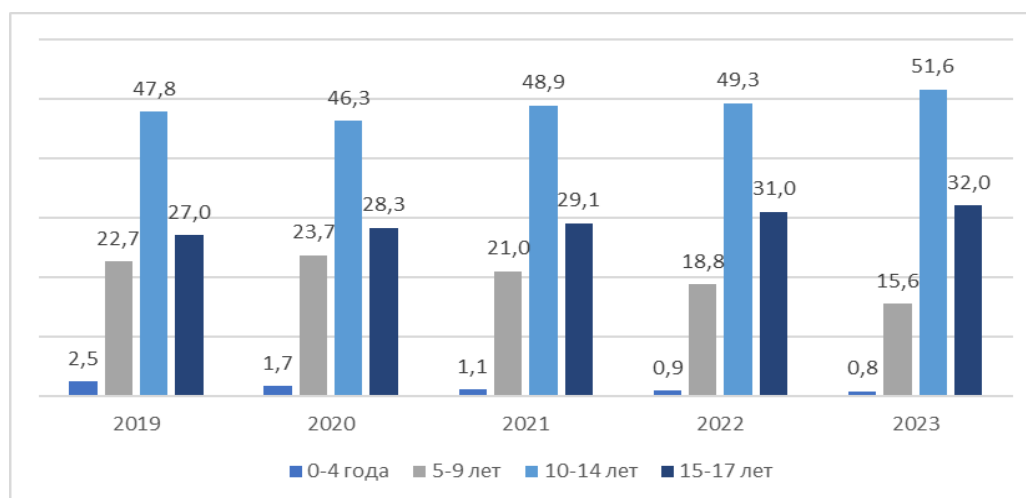


Рисунок 2 — Возрастная структура заболеваемости БА в Пермском крае в разрезе 2019–2023 гг.

Доля детей в возрасте 0–9 лет, страдающих бронхиальной астмой, ежегодно уменьшается. В 2019 году на эту возрастную группу приходилось 25,2% всех случаев, а к 2023 году этот показатель снизился до 16,4%. Одновременно с этим наблюдается рост доли детей в возрасте 10–14 лет и подростков 15–17 лет. Доля возрастной группы 10–14 лет увеличилась с 47,8% в 2019 году до 51,6% в 2023 году, а подростков 15–17 лет – с 27% до 32% за тот же период.

Клинико-anamнестическая характеристика. У детей с бронхиальной астмой преобладал аллергический фенотип заболевания с ранним дебютом и отягощенным аллергологическим анамнезом (в 70% случаев). Коморбидная патология выявлена у 80% пациентов, при этом доминировали аллергические заболевания: аллергический ринит – 80% (n=80), атопический дерматит – 32% (n=32), поллиноз – 40% (n=40), пищевая аллергия – 20% (n=20). У значительной части детей отмечалась полисенсibilизация, преимущественно к бытовым и эпидермальным аллергенам, а также повторные эпизоды бронхообструктивного синдрома, ассоциированные с острыми респираторными инфекциями и воздействием аллергенов.

Оценку уровня контроля бронхиальной астмы у детей проводили с использованием алгоритма GINA, а также опросников C-ACT/ACT и CASI. Установлено, что показатели контроля существенно варьировали в зависимости от используемой методики. Так, по критериям GINA полный контроль заболевания отмечен у 26% пациентов, тогда как при использовании опросников C-ACT/ACT — у 61%. Частичный контроль, напротив, чаще диагностировался при применении критериев GINA (67%) по сравнению с C-ACT/ACT (26%). Доля пациентов с неконтролируемым течением оставалась относительно низкой при всех методах оценки, однако увеличивалась при использовании CASI до 15%.

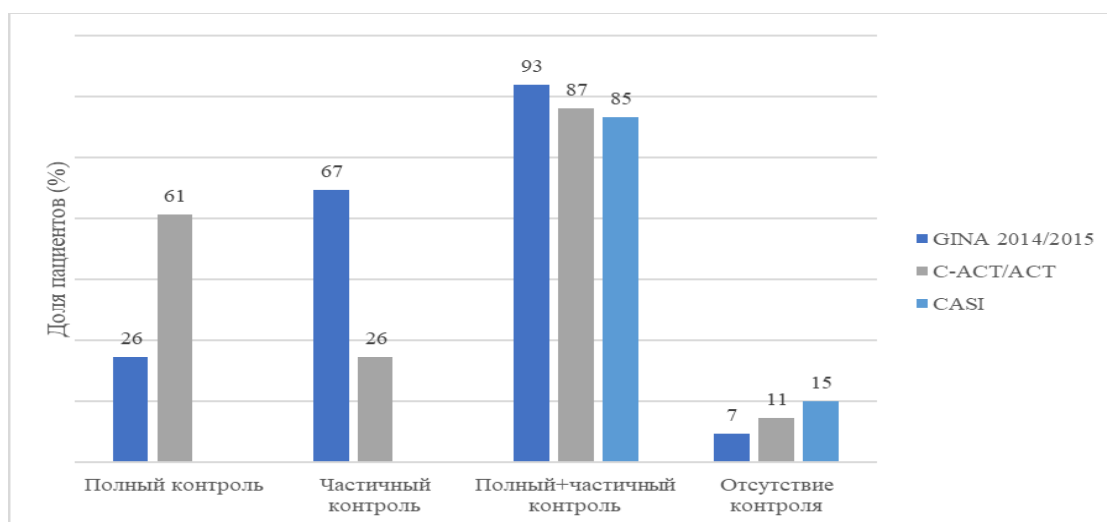


Рисунок 3 — Стратификация пациентов в зависимости от метода оценки контроля

Сравнительный анализ между стандартизированным алгоритмом GINA и вышеупомянутыми опросниками показал наибольшую чувствительность у индекса CASI (N=16,292; p<0,0001) (Таблица 1). Причина в том, что данный метод включает как субъективные (оценка выраженности дневных и ночных симптомов), так и объективные (показатель ОФВ1, частота обострений, степень базисной терапии) критерии. Опросник C-ACT обладал меньшей специфичностью (N=7,657; p=0,0217), что может указывать на субъективную оценку контроля БА у детей младших возрастных групп (4-11 лет). Опросник

АСТ у детей старше 12 лет также продемонстрировал статистически значимые связи с уровнем контроля заболевания (N=22,632; p<0,0001).

Таблица 1 – Сравнительный анализ шкал оценки контроля БА (алгоритм GINA, CASI, АСТ, С-АСТ)

Методы оценки	Степень контроля БА			Н	Р
	Полный контроль	Частичный контроль	Отсутствие контроля		
алгоритм GINA	1,0 (1,0–1,0)	2,0 (2,0–2,0)	3,0 (3,0–3,0)	67,457	<0,0001
С-АСТ (4-11 лет)	21,0 (20,0–26,0)	21,0 (19,0–22,0)	14,5 (9,0–18,0)	7,657	0,0217
АСТ (12 лет и более)	25,0 (23,0–25,0)	18,0 (17,0–20,0)	20,0 (12,0–25,0)	22,632	<0,0001
индекс CASI	0,5 (0,0–3,0)	4,0 (3,0–4,0)	8,0 (1,0–13,0)	16,292	<0,0001

Клинико-функциональные факторы контроля бронхиальной астмы у детей. Степень тяжести заболевания была достоверно связана с уровнем контроля (N=10,860; p=0,004): при неконтролируемом течении чаще регистрировались среднетяжелые и тяжелые формы. При попарном сравнении групп полного и частичного контроля БА выявлено, что пациенты с частичным контролем имеют более высокую степень тяжести заболевания (U=597,0; p=0,019). При сравнении групп полного контроля и неконтролируемого течения выявлены статистически значимые различия по степени тяжести бронхиальной астмы (U=23,5; p=0,003). Индекс CASI достоверно различался между группами, увеличиваясь по мере ухудшения контроля (p<0,05). Также установлена статистически значимая связь между уровнем контроля и показателями пикфлоуметрии (N=6,179; p=0,046), а также интервалом времени с момента последнего обострения (N=14,380; p=0,001).

Таблица 2 – Клиническая характеристика больных БА в зависимости от степени контроля

Показатель	Полный контроль БА (n=26)	Частичный контроль БА (n=67)	Неконтролируемая БА (n=7)	Н	Р
Степень тяжести:				10,860	0,004
легкая	23 (88)*	38 (57)	1 (14)***		
среднетяжелая	2 (8)*	21 (31)	4 (57)***		
тяжелая	1 (4)*	8 (12)	2 (29)***		
индекс CASI	0,5 (0,0–2,0)*	4,0 (3,0–4,0)**	8,0 (1,0–13,0)***	16,292	<0,001

средний показатель пикфлоуметрии в % от нормы	92,0 (77,0–132,0)	100,0 (95,0–105,0)	96,0 (86,0–110,0)	6,179	0,046
Интервал времени с момента последнего обострения (0-3 мес; 3-6 мес; 6-12 мес; 1-3 года; больше 3 лет)	4,0 (2,0–4,0)*	1,0 (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0)***	14,380	0,001

Распределение маркеров T2-воспаления у пациентов с бронхиальной астмой. У 15% из наблюдаемых больных выявлено более одного критерия T2-воспаления, при этом наиболее часто наблюдалось повышение концентрации IgE общего в сыворотке крови ≥ 100 МЕ/мл (Рисунок 4).

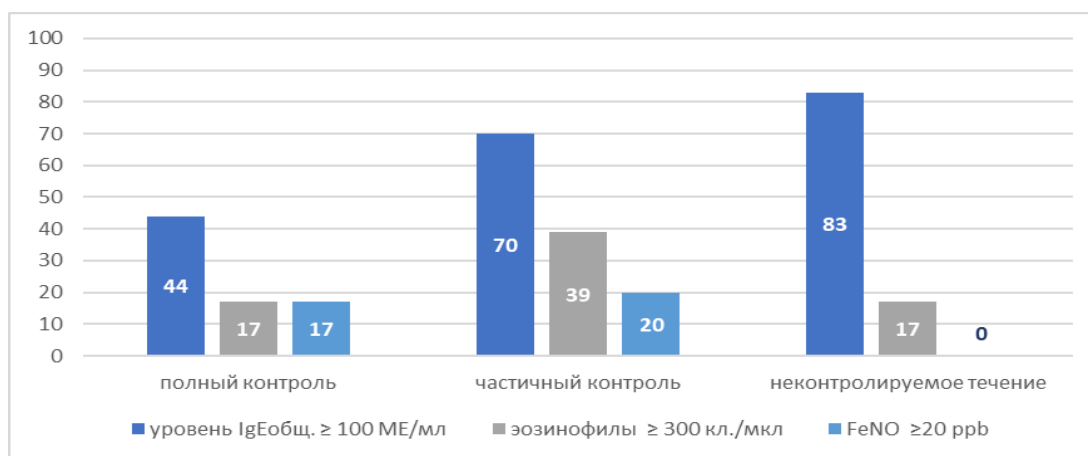


Рисунок 4 – Частота маркеров T2-воспаления дыхательных путей у пациентов с БА в зависимости от степени контроля; %

Уровень эозинофилов периферической крови достоверно ассоциирован с уровнем контроля бронхиальной астмы ($N=7,429$; $p=0,024$). В то же время концентрация общего IgE и уровень FeNO не продемонстрировали статистически значимых различий между группами (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительный анализ биомаркеров воспаления у больных БА в зависимости от степени контроля

Показатель	Все пациенты с БА n=100	Полный контроль БА (n=26)	Частичный контроль БА (n=67)	Неконтролируемая БА (n=7)	N	P
		1	2	3		
Уровень эозинофилов, кл. / мкл	155,5 (121,0–223,5)	84,0 (58,0–147,0)	208,0 (153,0–336,0)	90,5 (0,0–990,0)	7,429	0,024
IgE общий, МЕ / мл	181,5 (112,5–318,0)	81,4 (38,5–281,2)	191,6 (120,0–379,0)	213,2 (98,9–900,7)	0,247	0,884
FeNO, ppb	10,0 (7,0–13,0)	10,5 (7,0–18,0)	10,0 (5,0–13,0)	13,0 (10,0–13,0)	0,430	0,806

Биомаркеры T2-воспаления в зависимости от активности эндотипа. Установлены достоверные различия биомаркеров между группами с различной активностью T2-воспаления (Таблица 4.) Уровень общего IgE ($p=0,042$), лейкоцитов ($p=0,028$), эозинофилов ($p<0,001$) и FeNO ($p=0,041$) были значимо выше у пациентов с высокой активностью (≥ 300 кл/мкл) по сравнению с группой низкой активности (<150 кл/мкл). При попарном сравнении выявлены различия между группами по IgE ($p=0,018$), лейкоцитам ($p=0,011$) и FeNO ($p=0,013$). Это подтверждает снижение выраженности воспаления у пациентов с Не-T2 эндотипом.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика биомаркеров T2-воспаления у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от уровня его активности

Показатель	T2 эндотип БА с высокой активностью (эозинофилы крови ≥ 300 кл/мкл) (n=24)	T2 эндотип БА с умеренной активностью (эозинофилы крови 150-300 кл/мкл) (n=12)	T2 эндотип БА с низкой активностью (эозинофилы крови <150 кл/мкл) (n=42)	Н	Р
	1	2	3		
IgE общий, МЕ / мл	466,0 (263,0–811,0)	198,0 (65,7–411,0)	101,0 (39,0–185,1)***	6,317	0,042
ОАК: лейкоциты ($\times 10^9$ /л)	7,9 (6,4–8,5)	6,3 (5,2–7,8)	6,6 (6,0–7,0)***	7,136	0,028
ОАК: эозинофилы, кл. / мкл	504,0 (395,0–696,0)*	208,0 (180,0–243,0)	68,0 (48,0–77,0)***	73,430	$<0,001$
ОАК: эозинофилы (%)	6,8 (6,0–8,6)*	3,0 (3,0–4,0)	1,0 (1,0–1,0)***	66,529	$<0,001$
ОАК: базофилы (%)	0,0 (0,0–0,6)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	3,670	0,160
FeNO, ppb	13,0 (8,0–82,0)	13,5 (1,0–18,0)	7,0 (2,0–11,0)***	6,404	0,041

Характеристика распределения генотипов изучаемых полиморфизмов. Распределение генотипов по полиморфизмам HNP rs12504628 ($p=0,614$), ADRB2 rs1042713 ($p=0,952$) и IL-33 rs12551256 ($p=0,758$) в группе детей с бронхиальной астмой соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение частот генотипов изучаемых полиморфизмов (rs12504628 (T>C), rs1042713 (G>A), rs12551256, rs146597587 (G>C)) в группе больных бронхиальной астмой

Ген/ Полиморфизм	Генотип	N.O.	N.E.	χ^2 df=1	Частота аллеля	$h_{obs} \pm SE$ $h_{exp} \pm SE$	D
ген HNP rs12504628 (T>C)	TT	21	18,68	0,254 $p=0,614$	T=0,455 C=0,544	$h_{obs}=0,444 \pm 0,052$ $h_{exp}=0,101 \pm 0,012$	-0,586
	TC	40	44,64				
	CC	29	26,68				

	T	82	45,56				
	C	98	54,44				
Ген <i>ADRB2</i> rs1042713 (G>A)	GG	40	39,34	0,004 p=0,952	G=0,661 A=0,339	$h_{obs}=0,433\pm 0,052$ $h_{exp}=0,685\pm 0,049$	-0,368
	GA	39	40,33				
	AA	11	10,34				
	G	119	66,11				
	A	61	33,89				
Ген <i>IL-33</i> rs12551256 (A>G)	GG	24	22,56	0,095 p=0,758	G=0,593 A=0,407	$h_{obs}=0,438\pm 0,062$ $h_{exp}=0,825\pm 0,047$	-0,470
	GA	28	30,88				
	AA	12	10,56				
	G	76	59,38				
	A	52	40,63				
Ген <i>IL-33</i> rs146597587 (G>C)	GG	40	100		G=1,0 C=0	$h_{obs}=0$ $h_{exp}=0$	0
	CG	0	0				
	CC	0	0				
	G	80	100				
	C	0	0				

Ассоциация генетических полиморфизмов с бронхиальной астмой у детей.

Распределение генотипов полиморфного варианта rs1042713 гена *ADRB2* было проанализировано в выборках детей с бронхиальной астмой (n=90) и условно здоровых (n=13) (Таблица 6). В основной группе наибольшую долю составили гомозиготы по аллелю Gly (Gly/Gly) — 44,4%, гетерозиготы (Arg/Gly) выявлены у 43,3% пациентов, а гомозиготы по аллелю Arg (Arg/Arg) — у 12,2%. В группе сравнения преобладали генотипы Gly/Gly (53,8%) и Arg/Gly (46,1%), при этом гомозигот по аллелю Arg не наблюдалось. Однако различия в частоте встречаемости генотипов между группами не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,412$) (Рисунок 5).

Таблица 6 – Частота встречаемости полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* у детей с БА (n=90), абс. (%)

Варианты гена <i>ADRB2</i> в 16 положении	Группы детей	
	БА (n=90), n/%	Здоровые (n=13), n/%
Гомозигота Gly/Gly (полиморфный вариант)	40 (44,4)	7 (53,8)
Гетерозигота Arg/Gly	39 (43,3)	6 (46,1)
Гомозигота Arg/Arg	11 (12,2)	0

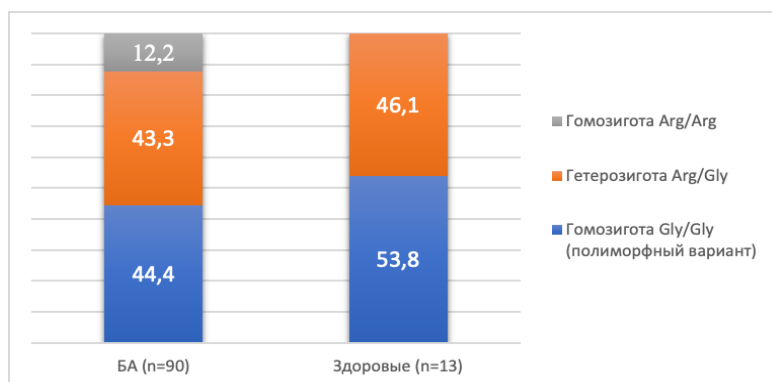


Рисунок 5 – Частота встречаемости полиморфизма Arg16Gly гена ADRB2 у детей с БА (n=90), %

Анализ распределения генотипов полиморфного локуса rs12504628 гена NNIP выявил статистически значимую ассоциацию между распределением генотипов rs12504628 гена NNIP и наличием бронхиальной астмы у детей (Рисунок 6).

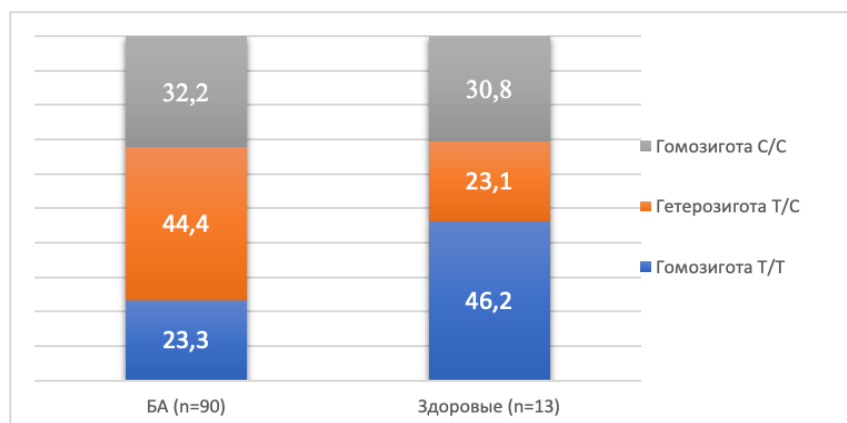


Рисунок 6 – Частота встречаемости полиморфизма rs12504628 гена NNIP у детей с БА (n=90), %

В группе детей с БА (n=90) наиболее часто встречалась гетерозигота T/C — у 40 пациентов (44,4%), за ней следовали гомозигота C/C — у 29 (32,2%) и гомозигота T/T — у 21 (23,3%). В группе сравнения (n=13) доминировал вариант T/T (46,2%), тогда как T/C и C/C выявлены у 3 (23,1%) и 4 (30,8%) детей соответственно (Таблица 7).

Таблица 7 – Частота встречаемости полиморфизма rs12504628 гена NNIP у детей с бронхиальной астмой и в группе сравнения, абс. (%)

Варианты гена NNIP (rs12504628)	Группы детей	
	БА (n=90), n/%	Здоровые (n=13), n/%
Гомозигота T/T	21 (23,3)	6 (46,2)
Гетерозигота T/C	40 (44,4)	3 (23,1)
Гомозигота C/C	29 (32,2)	4 (30,8)

Установлена статистически значимая ассоциация между полиморфизмом rs12551256 гена IL-33 и наличием бронхиальной астмы ($p < 0,0001$) (Рисунок 7).

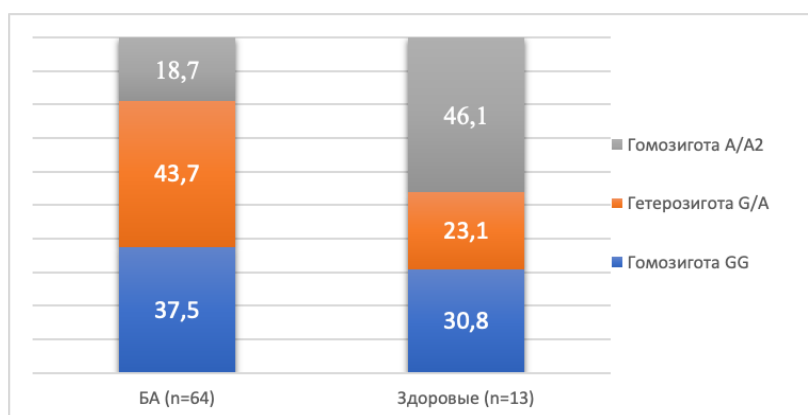


Рисунок 7 – Частота встречаемости полиморфизма rs12551256 гена IL-33 у детей с БА (n=64), %

В группе пациентов (n = 64) чаще выявлялся гетерозиготный вариант G/A (43,7%) и генотип G/G (37,5%), тогда как в группе сравнения (n = 13) преобладала гомозигота A/A (46,1%) (Таблица 8).

Таблица 8 – Частота встречаемости полиморфизма rs12551256 гена IL-33 у детей с бронхиальной астмой и в группе сравнения, абс. (%)

Варианты гена IL-33 (rs12551256)	Группы детей	
	БА (n=64), n/%	Здоровые (n=13), n/%
Гомозигота G/G	24 (37,5)	4 (30,8)
Гетерозигота G/A	28 (43,7)	3 (23,1)
Гомозигота A/A	12 (18,7)	6 (46,1)

Генетические факторы риска тяжелого течения бронхиальной астмы. Сравнение генетических маркеров у пациентов с тяжелой БА (тБА) и легкой степени тяжести/среднетяжелой БА выявило тенденцию к снижению риска реализации тяжелого заболевания среди лиц с носительством генотипа TT (OR=0,221 (95% CI: 0,059-0,828; $\chi^2=5,759$; $p=0,056$)) и аллеля T (OR=0,491 (95% CI: 0,190-1,269; $\chi^2=4,270$; $p=0,039$)) изучаемого генетического варианта rs12504628 (T>C) гена NNIP, частота генотипа CC при тяжелой БА составила 64% против 28% при нетяжелой БА, аллеля C 77% против 52% (Таблица 9).

Таблица 9 – Анализ «случай – контроль» изучаемых генетических вариантов при тяжелой и нетяжелой БА

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	БА тяжелая		БА нетяжелая		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
ген <i>HNIP</i> rs12504628 (T>C) 1-T/C, 2-T/T, 3-C/C	TT	1	9	20	25	5,759	0,056	0,221 (0,059<OR<0,828)
	TC	3	27	37	47			
	CC	7	64	22	28			
	T	5	23	77	48	4,270	0,039	0,309 (0,109<OR<0,880)
	C	17	77	81	52			
Ген <i>ADRB2</i> rs1042713 (G>A) 1-G/A, 2-G/G, 3-A/A	GG	5	45	35	44	1,898	0,387	1,048 (0,295<OR<3,720)
	GA	6	55	33	42			
	AA	0	0	11	14			
	G	16	73	103	65	0,211	0,646	1,424 (0,527<OR<3,847)
	A	6	27	55	35			
Ген <i>IL-33</i> rs12551256 (A>G) 1-A/G, 2-A/A, 3-G/G	GG	3	11	21	14	4,345	0,114	0,470 (0,190<OR<1,166)
	GA	0	45	28	40			
	AA	0	44	12	46			
	G	6	33	70	34	0,027	0,870	0,950 (0,646<OR<1,396)
	A	0	67	52	66			
Ген <i>IL-33</i> rs146597587 (G>C) 1-G/C, 2-G/G, 3-C/C	GG	8	11	22	14	4,345	0,114	0,470 (0,190<OR<1,166)
	GC	0	45	0	40			
	CC	0	44	0	46			
	G	16	33	44	34	0,027	0,870	0,950 (0,646<OR<1,396)
	C	0	67	0	66			

Выявлена статистически значимая связь между мутациями гена *IL-33* и клиническими характеристиками БА. Патогенный вариант в экзоне 4 ассоциирован со степенью тяжести ($\chi^2=6,4$; $p=0,041$) и чаще выявлялся при среднетяжелой БА (75,0%). Для экзона 6 установлена значимая связь ($\chi^2=9,7$; $p=0,008$), при этом патогенный вариант преобладал при тяжелой БА (83,3%). Наличие патогенного варианта в экзоне 8 ассоциировано с уровнем контроля ($\chi^2=14,8$; $p=0,001$) и выявлялось преимущественно при частично контролируемом и неконтролируемом течении. Корреляционный анализ подтвердил связь между степенью тяжести БА и наличием патогенных вариантов в экзонах 4 ($r=0,417$; $p=0,034$) и 6 ($r=0,593$; $p=0,001$) гена *IL-33*, ассоциированных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.

Кластерный анализ по сочетанию мутаций гена *IL-33* выявил группу пациентов с вариантами в экзонах 6 и 9, ассоциированную с неблагоприятным течением БА, при этом

тяжёлая форма отмечена в 80% случаев, врождённые аномалии ТБД — в 60%, средний уровень общего IgE превышал 600 МЕ/мл.

Предрасполагающие и протективные признаки контроля БА. Исходя из полученных результатов, нами был определен протективный (способствующие достижению оптимального контроля БА) и предрасполагающий набор признаков (ассоциированный с отсутствием контроля БА) (Таблица 10). К протективным факторам отнесены генетические варианты ННIP rs12504628 (Т>С) (OR=0,31 (95% ДИ 0,11–0,88), Ген IL-33 гомозигота А/А (p<0,0001), ННIP rs1828591 (Т>Т) (p=0,0006) и индекс CASI <3 баллов (p<0,0001), что ассоциируется с более стабильным течением заболевания. Неблагоприятный профиль характеризовался гетерозиготными вариантами гена ННIP rs12504628 (Т/С) (p=0,0006), наличием ночной и предутренней одышки (p<0,0001), SDS ИМТ >1,0 (p<0,0001) и вариантом IL-33 rs12551256 (А>G) (p<0,0001), что указывает на риск снижения контроля бронхиальной астмы.

Таблица 10 – Предрасполагающие и протективные признаки контроля БА

Протективный набор признаков, ассоциированный с контролем БА -	Предрасполагающий набор признаков к отсутствию контроля над БА +
Ген ННIP rs12504628 (Т>С)	Ген IL-33 rs12551256 (А>G)
Ген IL-33 гомозигота А/А	Ген ННIP гетерозигота по полиморфизму Т/С
Индекс CASI менее 3 баллов	Одышка на фоне полного здоровья в ночные часы и предутреннее время
Ген IL-33 гетерозигота по полиморфизму А/G	SDS индекса массы тела
Ген ННIP гомозигота Т/Т	

ВЫВОДЫ

1. За последние 5 лет в Пермском крае наблюдается устойчивая тенденция к снижению уровня заболеваемости бронхиальной астмой. За период 2019-2023гг. показатель общей заболеваемости снизился на 18% с 1625,8 до 1333,0 на 100 000 детского населения. Абсолютное количество детей, состоящих на диспансерном учете по заболеванию, также сократилось на 22%, что соответствует тенденции снижения заболеваемости БА в развитых странах.
2. Различные методы оценки контроля бронхиальной астмы обладают различной чувствительностью и специфичностью, среди которых: значения индекса CASI более 4,0 баллов характеризует недостаточный контроль БА (N=16,292; p<0,0001), тогда как

значения 0,5 (0,0–3,0) балла соответствуют контролируемой астме. Это характеризует индекс CASI как комплексный инструмент мониторинга как степени тяжести, так и контроля бронхиальной астмы. При сравнительном анализе эквивалентными значениями полного контроля оказались значения АСТ ≥ 23 баллов и С-АСТ ≥ 21 балла.

3. Клинические и анамнестические факторы достоверно ассоциированы со степенью контроля бронхиальной астмы у детей: неконтролируемое течение связано с более поздней верификацией диагноза ($N=9,342$; $p=0,009$), более высокой тяжестью заболевания ($N=10,860$; $p=0,004$), частыми обострениями ($p<0,0001$). Степень контроля, характеризуемая индексом CASI, продемонстрировала связь со степенью тяжести бронхиальной астмы ($p<0,0001$), показателями пикфлоуметрии ($p = 0,0002$), повышенным уровнем эозинофилов в периферической крови ($p<0,0001$), а также с результатами положительных кожно-скарификационных проб к пищевым и ингаляционным аллергенам.
4. Стратификация пациентов по активности T2-воспаления выявила значимые различия по уровням эозинофилов крови ($N=73,430$; $p<0,001$), IgE ($N=6,317$; $p=0,042$) и FeNO ($N=6,404$; $p=0,041$). Статистически значимые различия между группами с различной степенью контроля бронхиальной астмы выявлены по уровню эозинофилов периферической крови ($N=7,429$; $p=0,024$). Абсолютный уровень эозинофилов ≥ 300 кл/мкл ассоциирован с недостаточным уровнем контроля БА, в то время как при уровне эозинофилов <150 кл/мкл реже регистрировались госпитализации. Индекс вариабельности эозинофилов статистически значимо ассоциируется с недостаточным уровнем контроля бронхиальной астмы, а при его значениях более 0,5 прогнозируется высокий риск неконтролируемого течения ($\chi^2 = 11,258$; $p = 0,023$). Уровень общего IgE продемонстрировал положительную корреляцию с частотой тяжелых обострений ($p=0,0036$) и отрицательную корреляцию с окружностью талии ($p=0,0001$).
5. Установлена статистически значимая ассоциация полиморфизма rs12551256 гена IL-33 с наличием бронхиальной астмы. Аллель С гена ННР ассоциируется с высоким риском развития тяжелой астмы, в то время как аллель Т снижает вероятность реализации тяжелого течения (OR = 0,491; 95% CI: 0,190–1,269; $p = 0,039$).
6. Патогенные варианты гена IL-33 (в частности, экзоны 4, 6 и 8) ассоциированы как со степенью тяжести, так и с уровнем контроля бронхиальной астмы. Наличие полиморфизма в указанных экзонах достоверно чаще выявлялось у пациентов с тяжелым, частично контролируемым и неконтролируемым течением.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для комплексной оценки контроля бронхиальной астмы у детей рекомендуется использовать индекс CASI. При его значении <4 заболевание следует расценивать как хорошо контролируемое, а снижение показателя в динамике как критерий улучшения контроля и уменьшения тяжести БА.
2. При наблюдении пациентов с Т2-астмой целесообразно проводить мониторинг абсолютного уровня эозинофилов периферической крови не менее 2 раз в год. Содержание эозинофилов ≥ 300 кл/мкл следует рассматривать как фактор риска обострений и экстренных госпитализаций.
3. С целью прогнозирования течения БА с тяжелым и/или плохо контролируемым течением БА, у детей с отягощенной наследственностью целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования с определением патогенных вариантов гена IL-33 (экзоны 4,6 и 8), а также исследование полиморфизма гена NNIP.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список работ, опубликованных в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации

1. **Алиева Ю.С.**, Фурман Е.Г., Хузина Е.А. и др. Биомаркеры воспаления и контроль бронхиальной астмы у детей // Вопросы практической педиатрии. — 2023. — Т. 18, № 5. — С. 13–20.
2. **Алиева Ю.С.**, Фурман Е.Г., Кондратьева Е.И. и др. Ассоциации полиморфных вариантов генов NNIP, ADRB2 и IL-33 с клиническими проявлениями бронхиальной астмы у детей // Пермский медицинский журнал. — 2024. — Т. 41, № 1. — С. 59–72.
3. Фурман Е.Г., **Алиева Ю.С.**, Хузина Е.А. Современные представления о бронхиальной астме с низким уровнем Т2-воспаления у детей школьного возраста // Педиатр. — 2024. — Т. 15, № 2. — С. 53–62.

Публикации в других научных изданиях

4. **Алиева Ю.С.** Клинические особенности неконтролируемой бронхиальной астмы у детей // Материалы научной сессии ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера. — Пермь: ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, 2024. — С. 5–9.
5. **Алиева Ю.С.**, Фурман Е.Г. Вариабельность уровня эозинофилов крови и клиническое течение бронхиальной астмы у детей // Azerbaijan Pediatrics Journal. — 2024. — Vol. 4, № 1. — P. 54–55.

6. Furman E., Khuzina E., Malinin S., Kasyanov A., Ponomareva M., **Aliyeva Y.** Quantitative assessment of breath sound above the trachea in children with asthma // *European Respiratory Journal*. — 2021. — Vol. 58, Suppl. 65. — P. PA3451.
7. Furman E., Khuzina E., Ponomareva M., Sheludko V., Malinin V., Kasyanov A., **Aliyeva Y.**, Sokolovsky V. Heterogeneity of children with bronchial asthma according to results of cluster analysis // *Abstracts of the American Thoracic Society International Conference*. — 2021. — P. A3243.
8. Furman E., **Aliyeva Y.**, Sokolovsky V., Sheludko V. Clinical characteristics and polymorphism of the IL-33 gene exome in children with varying degrees of asthma control // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2022. — Vol. 205. — P. A5578.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА	– бронхиальная астма
ВАР	– врожденные аномалии развития
ИКС	– ингаляционные глюкокортикостероиды
ОФВ1	– объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПСВ	– пиковая скорость выдоха
T2	– T2-воспаление
T2-астма	– T2-эндотип бронхиальной астмы
ТБД	– трахеобронхиальное дерево
ФВД	– функция внешнего дыхания
χ^2	– критерий хи-квадрат
АСТ	– <i>Asthma Control Test</i> , тест по контролю астмы
ADRB2	– ген $\beta 2$ -адренорецептора
C-АСТ	– <i>Childhood Asthma Control Test</i> , тест по контролю астмы у детей
CASI	– <i>Composite Asthma Severity Index</i> , комплексный индекс тяжести бронхиальной астмы
CI	– <i>Confidence Interval</i> , доверительный интервал
GINA	– <i>Global Initiative for Asthma</i> , глобальная инициатива по бронхиальной астме
FeNO	– фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе
IgE	– иммуноглобулин E
IL4, 6, 10, 13	– интерлейкины 4,6,10,13
IL-33	– интерлейкин-33
НИР	– Hedgehog-Interacting Protein
Me	– медиана
n	– число наблюдений
OR	– <i>Odds Ratio</i> , отношение шансов
p	– уровень статистической значимости
r	– коэффициент корреляции
rs	– идентификатор однонуклеотидного полиморфизма
SDS ИМТ	– стандартное отклонение индекса массы тела
H	– критерий Краскела—Уоллиса
U	– критерий Манна—Уитни

Алиева Юлия Сергеевна

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ КОНТРОЛЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

3.1.21. Педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 21.04.2026. Тираж 100 экз.
Усл. печ. л. 1,0. Формат 60×90/16. Заказ № 869.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии Издательства Пермского национального
исследовательского политехнического университета
614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29, к. 113. Тел.: (342) 219-80-33