



# Значение эндотелиального фактора роста в контроле бронхиальной астмы у детей

Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко, П.П. Терешков

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Чита

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить уровень эндотелиального фактора роста сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF-A) у детей с контролируемым и неконтролируемым течением бронхиальной астмы (КБА и НБА).

**Дизайн:** одномоментное исследование.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 71 ребенка с БА (37 детей со среднетяжелым и 34 с тяжелым течением болезни), включавшее анализ анамнеза, клинический осмотр, определение количества эозинофилов в периферической крови, уровня общего сывороточного иммуноглобулина Е, спирометрию. Средний возраст пациентов —  $9,0 \pm 2,5$  года. Концентрацию VEGF-A измеряли в двух независимых выборках: с удовлетворительным контролем БА ( $n = 26$ ) и с НБА ( $n = 25$ ).

**Результаты.** При среднетяжелой БА концентрация VEGF-A выше в 1,4 раза у пациентов с неконтролируемым течением заболевания, чем у больных с хорошим контролем. Отмечено увеличение уровня VEGF-A в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) при тяжелой НБА в сравнении с таковым при КБА, что предполагает инициацию его синтеза у детей с длительным хроническим воспалением дыхательных путей и, несомненно, демонстрирует его включение в процессы ремоделирования, наиболее выраженные при неконтролируемом варианте БА. Анализ взаимоотношений VEGF-A с показателями легочной вентиляции выявил значимую умеренной силы отрицательную связь с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $r_s = -0,34$ ) и форсированной жизненной емкостью легких ( $r_s = -0,51$ ) при тяжелой НБА ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей, характеризующих VEGF-A как биомаркер ангиогенеза в ремоделировании бронхов. Это позволяет рассматривать его в качестве потенциальной терапевтической мишени при разработке антиангиогенных препаратов для контроля БА.

**Ключевые слова:** эндотелиальный фактор роста сосудов, бронхиальная астма, дети.

**Вклад авторов:** Потапова Н.Л. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи; Гаймоленко И.Н. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Терешков П.П. — лабораторное исследование, анализ и интерпретация данных.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н., Терешков П.П. Значение эндотелиального фактора роста в контроле бронхиальной астмы у детей. Доктор.Ру. 2020; 19(3): 40–43. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-40-43



# Role of Endothelial Growth Factor in Bronchial Asthma Control in Children

N.L. Potapova, I.N. Gaymoleno, P.P. Tereshkov

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; 39A Gorky Str., Chita, Russian Federation 672000

## ABSTRACT

**Study Objective:** to study vascular endothelial growth factor (VEGF-A) levels in children with controlled and uncontrolled bronchial asthma (CBA and UBA).

**Study Design:** cross-sectional study.

**Materials and Methods.** 71 children with BA were examined (37 children with moderate and 34 children with severe BA); examination included history analysis, clinical examination, measurement of eosinophils in peripheral blood, total plasma IgE, spirometry. The mean age of patients was  $9.0 \pm 2.5$  years old. VEGF-A concentration was measured in two independent samplings: with satisfactory BA control ( $n = 26$ ) and UBA ( $n = 25$ ).

**Study Results.** In moderate BA, VEGF-A concentration was 1.4-times higher in uncontrolled BA than in patients with satisfactory control. 1.8-times increase in VEGF-A concentration ( $p < 0.05$ ) was noted in severe UBA as compared to CBA; it assumes VEGF-A synthesis initiation in children with long-term chronic respiratory inflammation and demonstrates its involvement in remodelling processes which are most prominent in uncontrolled BA. Interrelation analysis of VEGF-A and pulmonary ventilation indicators revealed significant moderate negative relation with forced expiratory volume during first second ( $r_s = -0.34$ ) and forced vital respiratory capacity ( $r_s = -0.51$ ) in severe UBA ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Our results correlate with results of other studies where VEGF-A was treated as angiogenesis marker in bronchial remodelling. It allows assuming that it is a potential therapeutic target in development of antiangiogenics to control BA.

**Keywords:** vascular endothelial growth factor, bronchial asthma, children.

Потапова Наталья Леонидовна (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 7460-4199. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9670-9211>. E-mail: [nataliapotap@yandex.ru](mailto:nataliapotap@yandex.ru)

Гаймоленко Инесса Никандровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 7875-0742. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8771-5230>. E-mail: [ingaim@mail.ru](mailto:ingaim@mail.ru)

Терешков Павел Петрович — к. м. н., старший научный сотрудник НИИ медицинской экологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 5228-8808. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8601-3499>. E-mail: [tpp69156@mail.ru](mailto:tpp69156@mail.ru)

**Contribution:** Potapova, N.L. — patient selection, examination and management, thematic publications reviewing; Gaymolenko, I.N. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Tereshkov, P.P. — lab tests, data analysis and interpretation.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Potapova N.L., Gaymolenko I.N., Tereshkov P.P. Role of Endothelial Growth Factor in Bronchial Asthma Control in Children. Doctor.Ru. 2020; 19(3): 40–43. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-40-43

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы накоплено немало сведений о причинах неконтролируемого течения бронхиальной астмы (БА). Приоритетными направлениями в современной диагностике и терапии БА являются поиск и выделение биомаркеров аллергического воспаления и ремоделирования дыхательных путей [1, 2].

Репозиция внеклеточного матрикса дыхательных путей приводит к изменению архитектуры стенки бронхов и прогрессирующему снижению вентиляционной функции легких. Время развития ремоделирования (до, параллельно или после манифестации заболевания), его темпы, факторы, определяющие выраженность деструктуризации бронхиальной стенки, освещены во многих клинических исследованиях [3–5]. Установлено, что ремоделирование характеризуется сложными механизмами эпителиально-мезенхимального перехода, гиперплазии гладкомышечных элементов, развития новых сосудов.

Активация эндотелиальных клеток, включающихся в ангиогенез, контролируется факторами роста, в частности фактором роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF-A). В результате действия проангиогенных факторов образуется новая капиллярная сеть, что приводит к усилению механизма обструкции за счет нарастания отека и гиперсекреции слизи в дыхательных путях [6–8].

Получены данные о взаимосвязи уровня VEGF-A с нарушением бронхиальной проходимости и степенью контроля над заболеванием. Однако на настоящий момент мало данных о статусе VEGF-A при контролируемом и неконтролируемом течении БА [5, 9].

**Целью настоящего исследования** явилось изучение концентрации VEGF-A при контролируемом (КБА) и неконтролируемом течении БА (НБА) у детей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 71 ребенка с верифицированным диагнозом БА: 37 детей со среднетяжелым и 34 с тяжелым течением болезни.

Одномоментное исследование уровня VEGF-A проводилось с учетом наличия контроля заболевания в двух независимых выборках: I группа — 26 детей с КБА, II группа — 25 пациентов с НБА. Сравнивали больных КБА и НБА отдельно в группах среднетяжелого и тяжелого течения БА. Соотношение среднетяжелая/тяжелая БА в группе I составило 17/9, в группе II — 11/14 ( $p > 0,05$ ). Соотношение мальчиков и девочек значимо не различалось, средний возраст пациентов —  $9,0 \pm 2,5$  года. Диагноз БА установлен, согласно клиническим рекомендациям, отечественным согласительным документам [10].

Исследование проведено в 2014–2015 гг. Участников отбирали в отделении пульмонологии Краевой детской клинической больницы г. Читы (главный врач — Комаров В.В.) при поступлении на лечение по поводу обострения.

Критериями включения явились:

- возраст пациентов от 1 до 18 лет;
- наличие информированного добровольного согласия пациентов старше 15 лет, у детей до 15 лет — согласия родителей.

Критерии невключения:

- интеркуррентные воспалительные заболевания;
- хронические заболевания в стадии обострения;
- врожденные аномалии развития легких;
- тяжелые и декомпенсированные заболевания печени и почек, сердечно-сосудистой системы.

Критерий исключения: отказ родителей или пациентов от участия в исследовании.

Протокол исследования включал стандартное клинико-лабораторное обследование с оценкой основных вентиляционных параметров: объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), скоростных потоков на уровне крупных, средних и мелких бронхов ( $МОС_{25}$ ,  $МОС_{50}$  и  $МОС_{75}$ ). Лабораторно определена концентрация VEGF-A.

Этическая экспертиза: исследование организовано в соответствии с этическими принципами, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964 г. с поправками 2011 г.) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации». Протокол клинического исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США), Microsoft Office Excel с использованием методов непараметрического анализа. Для количественных данных определяли медиану, а также 25-й и 75-й процентиля. Для всех видов анализа статистическую значимость различий констатировали при значениях  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современным данным, контроль астмы складывается из двух параметров: текущий клинический контроль симптомов и будущие риски неблагоприятного исхода заболевания [10, 11]. НБА диагностируют при недостаточном контроле симптомов заболевания и/или частых обострениях ( $\geq 2$  раз в год), когда требуется прием оральных кортикостероидов, или при тяжелых обострениях ( $\geq 1$  раз в год) и необходимости госпитализации [11].

В соответствии с современными рекомендациями, оценка степени контроля проводится за последние 4 недели; меньший срок (1–2 недели) не является достоверным, так как может включать в себя симптомы будущего обострения [11].

Краткая клинико-anamnestическая характеристика пациентов групп I и II представлена в *таблице*.

Следует отметить, что значимых различий по возрасту не было, хотя наметилась тенденция к отсутствию контроля среди детей среднего и старшего школьного возраста как при среднетяжелой, так и при тяжелой БА — 8 (72,7%) и 8 (57,1%) соответственно.

Длительность заболевания 5 лет и более превалировала у детей с неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой аст-

мой: 7 (28%) против 3 (11,5%) в группе КБА. Более ранняя манифестация тяжелой НБА у 8 (57,1%) больных сочеталась с длительностью заболевания более 5 лет. Целевые показатели хорошего контроля имели место у 21 (80%) пациента, наблюдаемого по поводу БА в течение 1–5 лет.

Значимость наследственного анамнеза подтверждается наличием atopических заболеваний у родственников при неудовлетворительном контроле среднетяжелой астмы у каждого пятого пациента. Отягощенная наследственность по обеим родственным линиям отмечалась у 7 (50%) детей с неудовлетворительным контролем тяжелой БА и лишь у 2 (22,2%) обследуемых с тяжелой КБА.

В раннем возрасте у детей с тяжелой НБА чаще наблюдалось wheezing («свистящее» дыхание) (1–2 раза в месяц), связанное или не связанное с ОРВИ: 6 (42,9%) случаев против 3 (33,3%) в группе тяжелой КБА ( $p > 0,05$ ). Дневные и ночные симптомы заболевания провоцировались комплексом триггеров: более трети больных тяжелой НБА (78,6%) и 54,5% со среднетяжелой реагировали на физическую нагрузку, аллергены и респираторную вирусную инфекцию. В структуре аллергенов при потере контроля над заболеванием в основном встречалась поливалентная сенсibilизация ( $n = 7$ , 28%).

Содержание общего сывороточного IgE превышало референсные значения при тяжелой и среднетяжелой НБА: 215,5 МЕ/мл (95%-ный ДИ: 53,65–845,5 МЕ/мл) и 187,5 МЕ/мл (95%-ный ДИ: 92,4–360,5 МЕ/мл) соответственно. В группах КБА уровни IgE составили 105,5 МЕ/мл (95%-ный ДИ: 33,26–496,5 МЕ/мл) и 93,4 МЕ/мл (95%-ный ДИ: 32,3–462,9 МЕ/мл) соответственно.

В исследовании D. Lo и соавт. (2019) рекомендуется проводить КТ детям с длительным тяжелым течением БА в связи с вероятностью формирования структурных изменений в легких [12]. В нашем исследовании признаки гиперинфляции легочной ткани с неравномерностью вентиляции зарегистрированы только у 7 (28%) пациентов с неудовлетворительным контролем симптомов астмы, у остальных фиксировались признаки усиления легочного рисунка и гиперинфляции. Тяжелое течение БА сопровождалось признаками гиперинфляции при рентгенологическом обследовании у 8 (57,1%) детей с отсутствием контроля и только у 3 (33,3%) с хорошим контролем тяжелой астмы, неравномерность вентиляции описана у 5 (35,7%) из них.

Для оценки вентиляционных нарушений были выбраны показатели ОФV<sub>1</sub> и ФЖЕЛ. Известно, что снижение ФЖЕЛ

Таблица / Table

**Клиническая характеристика пациентов с контролируемым и неконтролируемым течением бронхиальной астмы (КБА и НБА)**  
**Clinical profile of patients with controlled and uncontrolled bronchial asthma (CBA and UBA)**

Показатели / Parameters	Среднетяжелая БА / Moderate BA (n = 28)		Тяжелая БА / Severe BA (n = 23)	
	КБА / CBA (n = 17)	НБА / UBA (n = 11)	КБА / CBA (n = 9)	НБА / UBA (n = 14)
Мальчики/девочки, n (%) / Boys/ girls, n (%)	8 (47,0)/9 (53,0)	5 (45,5)/6 (54,5)	4 (44,4)/5 (55,6)	6 (42,9)/8 (57,1)
Возраст, годы (Me; 25–75) / Age, years (IU; 25–75)	8,0 (7,0–9,0)	10,0 (8,0–11,0)	8,0 (6,0–11,0)	10,5 (4,25–13,0)
Возраст дебюта БА, годы (Me; 25–75) / Age of BA onset, years (IU; 25–75)	5,0 (5,0–8,0)	5,0 (4,0–6,0)	6,0 (4,0–7,0)	4,0 (2,0–5,0)
Длительность БА, годы (Me; 25–75) / BA duration, years (IU; 25–75)	3,0 (1,0–8,5)	3,0 (2,0–3,5)	4,0 (2,0–6,5)	5,5 (2,25–7,75)
Атопический дерматит, n (%) / Atopic dermatitis, n (%)	4 (23,5)	3 (27,3)	1 (11,1)	2 (14,3)
Аллергический ринит, n (%) / Allergic rhinitis, n (%)	5 (29,4)	5 (45,5)	4 (44,4)	7 (50,0)
Острые респираторные вирусные заболевания, количество случаев в месяц (Me; 25–75) / Acute respiratory viral infections, episodes/ month (IU; 25–75)	1,0 (0–1,0)	1,0 (0,25–1,0)	0,5 (0,5–1,0)	1,0 (1,0–1,5)
Мультитриггерный характер бронхообструктивного синдрома, n (%) / Multi-trigger character of bronchial syndrome, n (%)	7 (41,2)	6 (54,5)	6 (66,7)	11 (78,6)
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, % (Me; 25–75) / Forced expiratory volume during first second, % (IU; 25–75)	67 (54,0–74,0)	61,0 (51,25–72,5)	71,0 (41,0–83,0)	60,0 (47,0–67,0)
Форсированная жизненная емкость легких, % (Me; 25–75) / Forced vital respiratory capacity, % (IU; 25–75)	73,0 (56,5–74,5)	71,0 (59,5–76,5)	62,0 (37,0–89,0)	65,0 (63,0–74,0)
Салметерол + флутиказон, n (%) / Salmeterol + fluticasone, n (%)	7 (41,2)	6 (54,5)	6 (66,7)	14 (100,0)
Беклометазона дипропионат, n (%) / Beclomethasone dipropionate, n (%)	10 (58,8)	5 (45,5)	3 (33,3)	0
Фактор роста эндотелия сосудов, пг/мл (Me; 25–75) / Vascular endothelial growth factor, pg/mL (IU; 25–75)	51,6 (35,9–67,9)	71,4 (52,9–89,3)	73,3(55,7–94,8)	128,7 (121,9–156,7)*

\* Отличие от группы тяжелой контролируемой бронхиальной астмы по критерию Манна — Уитни статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

\* Difference from severe controlled bronchial asthma group under Mann-Whitney test is statistically significant ( $p < 0.05$ ).

может отражать наличие воздушных «ловушек», имеющих обратную корреляцию с остаточным объемом легких и демонстрирующих феномен гиперинфляции. Высокая степень периферического сопротивления может быть обусловлена выраженными изменениями дыхательных путей вследствие субэпителиального фиброза, отека и гиперплазии гладкомышечных элементов [13]. У детей с отсутствием контроля при среднетяжелой и тяжелой астме мы наблюдаем более низкие показатели ОФВ<sub>1</sub>, что подтверждает тяжесть течения заболевания и прогрессирующие изменения вентиляционной функции легких. Параметры ФЖЕЛ практически одинаковы вне зависимости от степени контроля (см. табл.).

Определение концентрации VEGF-A имеет существенное значение для пациентов с плохим контролем заболевания или его отсутствием. Заметим, что значимость данного показателя обусловлена формированием некапиллярной сети в стенке бронха за счет гипоксии, особенно выраженной при тяжелом течении астмы.

При среднетяжелой БА концентрация VEGF-A выше в 1,4 раза у пациентов с неконтролируемым течением заболевания, чем у больных с хорошим контролем. Отмечено увеличение уровня VEGF-A в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) при тяжелой НБА в сравнении с таковым при КБА, что предполагает инициацию его синтеза у детей с длительным хроническим воспалением дыхательных путей и, несомненно, демонстрирует его включение в процессы ремоделирования, наиболее выраженные при неконтролируемом варианте БА.

Анализ взаимоотношений уровня VEGF-A с показателями легочной вентиляции выявил значимую умеренной силы отрицательную связь с ОФВ<sub>1</sub> ( $r_s = -0,34$ ) и ФЖЕЛ ( $r_s = -0,51$ ) при тяжелой НБА ( $p < 0,05$ ), что подтверждается данными о тесной взаимосвязи гиперплазии гладкомышечных элементов с повышенной васкуляризацией [17].

Таким образом, мы установили, что концентрация VEGF-A выше у пациентов с отсутствием контроля заболевания, а это предполагает его вклад в процессы ремоделирования при БА [9]. Полученный вывод дополняется сведениями о взаимосвязи VEGF-A со снижением параметров легочной вентиляции при отсутствии целевого уровня контроля БА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение уровня фактора ангиогенеза (VEGF-A) у детей при контролируемом и неконтролируемом течении бронхиальной астмы (БА) представляется нам очень важным. Неоваскуляризация усугубляет аномальную перестройку стенки бронха, а также увеличивает трансмиграцию клеток, участвующих в реализации аллергического воспаления в тканях, через эндотелий, создавая таким образом предпосылки для воспаления. В связи с этим с практической точки зрения VEGF-A можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень при разработке антиангиогенных препаратов для контроля БА. Однако в исследовании присутствуют ограничения, в частности небольшие размеры выборки, что обуславливает необходимость продолжения изучения данного вопроса.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Овсянников Н.В., Белевич О.А., Зинченко Л.М., Козлова Е.А. Новые возможности достижения контроля над течением тяжелой бронхиальной астмы. *Вестн. современной клинической медицины*. 2019; 12(4): 63–8. [Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A., Zinchenko L.M., Kozlova E.A. New opportunities in achievement control over the course of severe bronchial asthma. *Bull. of Contemporary Clinical Medicine*. 2019; 12(4): 63–8. (in Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).63-68
2. Pavord I.D., Afzalnia S., Menzies-Gow A., Heaney L.G. The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management. *Clin. Exp. Allergy*. 2017; 47(2): 148–60. DOI: 10.1111/cea.12881
3. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Эндотелиальная дисфункция и обструктивная патология легких. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2016; 102(12): 1420–32. [Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. Endothelial dysfunction and obstructive lung pathology. *Russian Journal of Physiology*. 2016; 102(12): 1420–32. (in Russian)]
4. Лебедево А.А., Семерник О.Е., Аванесян А.А. Роль фактора роста эндотелия сосудов в генезе хронического аллергического воспаления у детей с бронхиальной астмой. *Журн. фундаментальной медицины и биологии*. 2014; 3: 24–8. [Lebedevko A.A., Semernik O.E., Avanesyan A.A. The role of vascular endothelial growth factor in genesis of allergic inflammation in children with asthma. *Journal of Fundamental Medicine and Biology*. 2014; 3: 24–8. (in Russian)]
5. Fehrenbach H., Wagner C., Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res*. 2017; 367(3): 551–69. DOI:10.1007/s00441-016-2566-8
6. Lee H.Y., Min K.H., Lee S.M., Lee J.E., Rhee C.K. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in young male asthma patients. *Korean J. Intern. Med.* 2017; 32(2): 295–301. DOI: 10.3904/kjim.2014.242
7. Zou H., Fang Q.H., Ma Y.M., Wang X.Y. Analysis of growth factors in serum and induced sputum from patients with asthma. *Exp. Ther. Med.* 2014; 8(2): 573–8. DOI: 10.3892/etm.2014.1759
8. Green C.E., Turner A.M. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Res.* 2017; 18(1): 20. DOI: 10.1186/s12931-017-0505-1
9. Kim J.H. Serum vascular endothelial growth factor as a marker of asthma exacerbation. *Korean J. Intern. Med.* 2017; 32(2): 258–60. DOI: 10.3904/kjim.2017.066
10. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. [State Program “Bronchial asthma in children. Management and prevention strategy.” M.: Original Market; 2017. 160 p. (in Russian)]
11. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2019. URL: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com) (дата обращения — 15.02.2020).
12. Lo D., Maniyar A., Gupta S., Gaillard E. High prevalence of bronchiectasis on chest CT in a selected cohort of children with severe Asthma. *BMC Pulm. Med.* 2019; 19(1): 136. DOI: 10.1186/s12890-019-0900-0
13. Фассахов Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклосонида в терапии бронхиальной астмы. *Мед. совет*. 2017; 18: 56–60. [Fassakhov R.S. Significant role of small respiratory tracts: new possibilities of cyclosonide in therapy of bronchial asthma. *Medical Council*. 2017; 18: 56–60. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-56-60

Поступила / Received: 26.12.2019

Принята к публикации / Accepted: 20.01.2020