

Гиперреактивность бронхиального дерева у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

Р. З. Тихонова^{1, 2}, Р. М. Файзуллина²

¹ Детская поликлиника № 8, г. Уфа

² Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Цель исследования: провести сравнительную оценку неспецифической реактивности бронхиального дерева у детей с бронхиальной астмой (БА) и аллергическим ринитом (АР).

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. Исследованы 107 детей в возрасте 6–18 лет, которые были разделены на три группы: первая группа — дети с персистирующим АР (ПАР) (n = 37), вторая группа — с БА и ПАР (n = 40), третья группа — с БА (n = 30). Проведены общеклинические (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, исследование кала на паразитарную инвазию), аллергологические (сбор аллергологического анамнеза, определение общего IgE в сыворотке крови, кожно-аллергологическое тестирование — скарификационные пробы, прик-тесты), инструментальные (тест на гиперреактивность бронхиального дерева (ГРБ) с метахолином) обследования.

Результаты. ГРБ была выявлена у 23 детей (62,2%) с ПАР, у 26 детей (86,7%) с БА и у 37 детей (92,5%) с сочетанием БА и ПАР с преобладанием низкой степени выраженности ГРБ (у 63 из 107, 58,9%). Формирование ГРБ и степень ее выраженности зависели от активности аллергического воспаления, стажа заболевания и спектра аллергии.

Заключение. Оценка выраженности ГРБ у детей с АР может способствовать более раннему доклиническому выявлению групп пациентов высокого риска развития БА с разработкой в последующем для них персонализированных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, дети, гиперреактивность бронхиального дерева.

Bronchial Hyperreactivity in Children with Asthma and Allergic Rhinitis

R. Z. Tikhonova^{1, 2}, R. M. Faizullina²

¹ Pediatric Outpatient Clinic No. 8, Ufa

² Bashkir State Medical University, Ufa

Study Objective: To perform a comparative evaluation of the non-specific reactivity of the bronchial tree in children with asthma and allergic rhinitis (AR).

Study Design: This was a comparative study.

Materials and Methods: The study population consisted of 107 children and teenagers, aged 6 to 18. They were examined and divided into three groups: subjects with persistent AR (PAR) (Group I, n = 37), subjects with asthma and PAR (Group II, n = 40), and subjects with asthma (Group III, n = 30). The study examinations included clinical examinations (hematology, urinalysis, blood chemistry, and fecal examination for parasitic infection), allergy examinations (allergy history, measurement of total serum IgE levels, and skin allergy tests, such as scratch and prick tests), and other diagnostic investigations (methacholine challenge to detect bronchial hyperreactivity [BHR]).

Results: Bronchial hyperreactivity was detected in 23 subjects (62.2%) with PAR, in 26 subjects (86.7%) with asthma and in 37 subjects (92.5%) with comorbid asthma and PAR. In most children (63 out of 107; 58.9%) BHR was mild. Development of BHR and its degree depended on the activity of allergy-induced inflammation, the duration of the disease and the type of allergen involved.

Conclusion: In children with AR, an assessment of BHR can facilitate an earlier preclinical identification of patients at high risk for asthma and then to develop personalized preventive strategies for these patient populations.

Keywords: asthma, allergic rhinitis, children, bronchial hyperreactivity.

Высокая распространенность аллергических заболеваний дыхательных путей, таких как бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР), является серьезной проблемой в педиатрической практике. Ее неуклонный рост в мире, ранняя манифестация БА и АР, формирование осложнений, резистентность к базисной терапии, большие затраты на лечение обуславливают высокую социально-экономическую значимость данных заболеваний [2].

Анализ распространенности симптомов аллергических заболеваний у детей в рамках программы ISAAC в Гродненской области Республики Беларусь продемонстрировал, что симптомы текущего ринита встречаются у 23,3% школьников

6–7 лет и 38,7% учащихся 13–14 лет; анкетирование школьников г. Томска и Томской области выявило наличие астмоподобных симптомов среди учащихся 1-х и 8-х классов в 9,8% случаев [5, 12]. Эпидемиологическое исследование проявлений БА у первоклассников г. Новосибирска (2011–2012 гг.) показало наличие симптомов заболевания у 4,5–8,1% детей и 2,4–8,9% диагностированных случаев БА [10].

Возможными факторами, определяющими данную тенденцию, являются резкое ухудшение экологии, поступление в окружающую среду промышленных загрязнений и ксенобиотиков, бесконтрольное применение медикаментов, широкое использование заменителей грудного молока, оксида-

Тихонова Регина Зинуровна — врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ РБ «ДП № 8» г. Уфы; аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром Института дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. 450064, г. Уфа, ул. Мира, д. 3. E-mail: regisha.mak@mail.ru

Файзуллина Резеда Мансафовна — д. м. н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром Института дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. тел. E-mail: rectorat@bashgtmu.ru

тивный стресс, уменьшение инфекционного бремени, появление новых аллергенов [3].

Считается, что ключевая характеристика БА — это неспецифическая гиперреактивность дыхательных путей, которая развивается еще до клинических проявлений заболевания [1]. Гиперреактивность бронхиального дерева (ГРБ) мультифакториальна, в ее формировании принимает участие большое количество различных факторов: наследственность, пол, курение, влияние внешней среды, респираторные инфекции [9]. Факторами риска развития ГРБ являются эозинофилия в крови, назальном секрете, мокроте, наличие явной или скрытой сенсибилизации к разным группам аллергенов (бытовым, пыльцевым, эпидермальным) [8]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что неспецифическая реактивность бронхиального дерева встречается не только у больных БА, но и у пациентов с АР и атопическим дерматитом (АД) [13].

Цель исследования: сравнительная оценка неспецифической реактивности бронхиального дерева у детей с БА и АР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено сравнительное исследование 107 детей в возрасте 6–18 лет с персистирующим АР (ПАР) средней степени тяжести в периоде обострения и/или БА — легкой интермиттирующей и персистирующей в стадии ремиссии. Обследованные нами дети были разделены на три группы. В *первую группу* вошли 37 больных ПАР средней степени тяжести в периоде обострения, во *вторую группу* — 40 пациентов с ПАР средней степени тяжести в периоде обострения и с легкой интермиттирующей и персистирующей БА в периоде ремиссии, в *третью группу* — 30 больных легкой интермиттирующей и персистирующей БА в периоде ремиссии.

Критериями исключения из исследования являлись наличие острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей в течение 30 дней до и на момент начала исследования, период обострения БА, гельминтозы, наличие сопутствующих заболеваний внутренних органов в стадии обострения или сопровождающихся декомпенсацией функций, отсутствие информированного согласия на участие в исследовании законных представителей пациента.

Диагноз АР и БА устанавливали с использованием диагностических критериев, согласно положениям Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA, 2009–2014), Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2013) и «Аллергический ринит и его влияние на астму» (ARIA, 2008–2010). Верификацию диагноза проводили по МКБ-10.

В соответствии с разработанной картой было проведено полное клиническое обследование всех детей. Общие клинические методы обследования: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, исследование кала на паразитарную инвазию. Аллергологическое обследование включало сбор аллергологического анамнеза, определение общего IgE в сыворотке крови с помощью набора реагентов «ИФА — общий IgE» тест-системы «Алкор-Био» (Россия) и кожно-аллергологическое тестирование (скарификационные пробы, прик-тесты) с водно-солевыми растворами неинфекционных аллергенов (бытовых, пыльцевых, пищевых, эпидермальных) производства ФГУП НПО «Микроген» (Россия) и инфекционных аллергенов (грибковых) для прик-тестов производства Allergopharma Joachim Ganzer KG (Германия).

Изучение чувствительности рецепторного аппарата бронхов проводили путем ингаляционно-провокационного теста с 0,33%-ным раствором метахолина. Перед выполнением теста, согласно рекомендациям по стандартизации, лекарственные препараты (антигистаминные, мембраностабилизаторы, топические ГКС) пациентам были отменены. Протопоказания к проведению теста были учтены в соответствии с методическими рекомендациями [6].

Перед процедурой больного и его родителей информировали о цели и порядке проведения исследования, а также о возможном появлении в ходе него першения в горле, покашливания, кашля, затруднения дыхания. Метахолиновая бронхопровокационная проба производилась в пять ступеней. Тест прекращали, когда ОФВ₁ снижался на 20% и более и/или при появлении клинических симптомов бронхоспазма. Кумулятивная доза провокационного агента, приведшая к 20%-ному снижению ОФВ₁, рассматривалась как провокационная (ПД20).

Для оценки выраженности нарушений восприимчивости дыхательных путей использовали градацию их по степени тяжести следующим образом: ПД20 до 30 мкг — высокая, ПД20 30–120 мкг — средняя, ПД20 121–480 мкг — низкая степень ГРБ. По окончании тестирования в итоговом протоколе указывали значения результатов базового исследования ФВД, положительный/отрицательный результат тестирования, ПД20 и степень ГРБ, фиксировали, чем купировался индуцированный бронхоспазм при положительном тесте.

Статистическую обработку и анализ данных проводили при помощи пакета прикладных программ MS Office Excel 2007 и Statistica, версия 6.0 (Statsoft, USA). Количественные признаки характеризовали с помощью средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$) при распределении признака в выборке, близкого к нормальному; в других случаях производили расчет медианы и квартилей ($Me [Q25; Q75]$). Качественные признаки описывали абсолютными и относительными частотами (в процентах).

При сравнении групп по количественным признакам использовали непараметрический критерий Манна — Уитни (U-тест), по качественным признакам — критерий χ^2 с поправкой Йетса. Для оценки взаимосвязи признаков применяли корреляционный анализ Спирмена. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных показал, что средний возраст детей первой группы составил $9,8 \pm 3,4$ года, второй группы — $9,1 \pm 3,1$ года, третьей группы — $7,7 \pm 1,4$ года. При этом первые симптомы заболевания у пациентов третьей группы появились раньше, чем у участников второй группы, — в среднем в возрасте двух лет ($p = 0,005$).

Из анамнеза видно, что при увеличении интервала времени между началом заболевания и курсом адекватно подобранной противовоспалительной терапии ($p = 0,027$) и с увеличением стажа болезни ($p = 0,045$) становилось больше больных с сочетанием БА и АР.

Считается, что формирование атопического заболевания у ребенка связано с генетически опосредованным предрасположением к аллергическим заболеваниям [11]. Нами в большинстве случаев регистрировалась предрасположенность к аллергическим заболеваниям по материнской линии: у 14 детей (37,8%) первой, у 15 (37,5%) второй, у 12 (40%) третьей группы, что статистически значимо не различа-

лось ($p_{1-2} = 0,491$, $\chi^2 = 0,00046$; $p_{1-3} = 0,396$, $\chi^2 = 0,069$; $p_{2-3} = 0,332$, $\chi^2 = 0,188$). Среди аллергических заболеваний у родственников обследованных детей в анамнезе преобладали АД ($n = 29$, 27,1%), АР ($n = 20$, 18,7%) и поллиноз ($n = 18$, 16,8%). С меньшей частотой встречались БА ($n = 13$, 12,1%) и крапивница ($n = 9$, 8,4%).

Зачастую формированию аллергических заболеваний дыхательных путей предшествует АД [7]. Это феномен «атопического марша» — последовательной смены шокового органа (кожа, слизистые оболочки полости носа, бронхов) в течение первых двух десятилетий жизни, — связанный с изменением спектра сенсibilизации [4]. Среди пациентов первой группы АД отмечали у 20 детей (54,1%), во второй группе — у 29 (72,5%), в третьей группе — у 22 (73,3%), что статистически значимо не различалось ($p_{1-2} = 0,074$, $\chi^2 = 2,085$; $p_{1-3} = 0,166$, $\chi^2 = 0,944$; $p_{2-3} = 0,39$, $\chi^2 = 0,077$).

Особое место в структуре сопутствующей патологии у детей с аллергическими заболеваниями дыхательных путей отводится аллергическому конъюнктивиту. Его проявления имели место у 23 пациентов (62,2%) с ПАР, у 7 (17,5%) с сочетанием БА и ПАР, у 2 (6,7%) с БА. Таким образом, дети первой группы страдали аллергическим конъюнктивитом в 9,3 раза чаще, чем больные третьей группы, и в 3,5 раза чаще, чем участники второй группы ($p_{1-2} < 0,05$, $\chi^2 = 14,298$; $p_{1-3} < 0,05$, $\chi^2 = 15,39$).

Анализ содержания общего IgE в сыворотке крови показал повышенные значения у 96 из 107 больных (89,7%) — от 109,8 до 2000 МЕ/мл. Показатели общего IgE в первой группе составили 240,8 [63,5; 890] МЕ/мл, во второй группе — 440,4 [49,7; 2000] МЕ/мл, в третьей группе — 428 [95,7; 873,5] МЕ/мл, причем уровень сывороточного IgE был примерно в 1,8 раза выше у детей с БА и с сочетанием БА и ПАР по сравнению с пациентами только с ПАР ($p_{1-2} = 0,004$, $p_{1-3} = 0,030$, $p_{2-3} = 0,887$). Низкие значения общего IgE (менее 100 МЕ/мл) выявили у 15 детей (40,5%) с ПАР, у 13 (32,5%) с БА и ПАР, у 5 с БА (16,7%) ($p_{1-3} = 0,003$). Средние показатели общего IgE (200–300 МЕ/мл) зафиксировали у 16 больных (43,2%) ПАР, у 11 пациентов (27,5%) с БА и ПАР, у 10 (33,3%) с БА. Высокие значения сывороточного IgE (более 300 МЕ/мл) отмечали у 6 детей (16,3%) первой, у 16 (40,0%) второй, у 15 (50,0%) третьей группы ($p_{1-2} = 0,019$).

Проведенное кожное аллергологическое тестирование показало, что у большинства детей ($n = 87$, 81,3%) преобладала поливалентная сенсibilизация — к домашней пыли, пыльце деревьев и трав, эпидермальным аллергенам. Положительные результаты аллертестов чаще всего наблюдались к пироглифидным клещам домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*): у 25 детей (67,6%) первой, у 38 (95,0%) второй и у 28 (93,3%) третьей группы, причем данный результат встречался в 1,4 раза чаще у пациентов с сочетанной патологией (БА и ПАР) по сравнению с детьми только с ПАР ($p = 0,002$, $\chi^2 = 7,966$). Положительные кожные тесты к пыльцевым аллергенам обнаружили у 37 детей (34,6%): у 22 пациентов (59,5%) первой, 11 (27,5%) второй и у 4 (13,3%) третьей группы ($p_{1-2} = 0,005$, $\chi^2 = 6,764$; $p_{1-3} = 0,003$, $\chi^2 = 7,375$).

Анализ клеточного состава периферической крови показал, что уровень эозинофилов у детей первой группы составил 5 [1; 12]% клеток, во второй группе — 8 [0; 16]% клеток и в третьей группе — 4 [1; 12]% клеток. Низкие значения эозинофилов (1–4%) отмечали практически с одинаковой частотой — в 14 (37,8%) случаях при ПАР, в 12 (40,0%) при

БА и в 13 (32,5%) при БА и ПАР. Средние показатели (5–9%) выявляли в 1,7 раза чаще у пациентов первой ($n = 17$, 46,0%) и третьей ($n = 14$, 46,7%) групп по сравнению с больными второй группы ($n = 11$, 27,5%). Высокий уровень эозинофилов (10% и более) отмечался в 16,2% случаев (у 6 детей) с ПАР, в 40,0% случаев ($n = 16$) при сочетании БА и ПАР, в 13,3% случаев (у 4 детей) при БА ($p_{1-2} = 0,019$, $\chi^2 = 4,226$; $p_{2-3} = 0,015$, $\chi^2 = 4,738$).

Исследование неспецифической реактивности бронхиального дерева дало следующие результаты: у 80,4% больных (86 случаев из 107) была выявлена пороговая чувствительность к метахолину, а у 19,6% (21 случай) ГРБ отсутствовала. Показатели средней степени ГРБ примерно в 10 раз чаще выявляли у детей второй и третьей групп по сравнению с пациентами первой группы ($p_{1-2} = 0,003$, $\chi^2 = 7,198$; $p_{1-3} = 0,006$, $\chi^2 = 6,251$). ГРБ высокой степени нами была зафиксирована лишь у пациентов с БА (в 10% случаев) (рис.).

В то же время у 59 пациентов (55,1%) нами отмечено наличие дистального бронхоспазма — у 15 детей (40,5%) первой, у 29 (72,5%) второй и у 15 (50,0%) третьей группы. Данный признак в 1,8 раза чаще встречался у пациентов с сочетанием БА и ПАР по сравнению с больными только ПАР ($p = 0,005$, $\chi^2 = 6,764$). Тотальный бронхоспазм был выявлен в 18,9% случаев (у 7 детей) в первой, в 17,5% (у 7 детей) во второй и в 26,7% (у 8 детей) в третьей группе, что статистически значимо не различалось ($p_{1-2} = 0,872$, $\chi^2 = 0,026$; $p_{1-3} = 0,811$, $\chi^2 = 0,057$; $p_{2-3} = 0,927$, $\chi^2 = 0,447$).

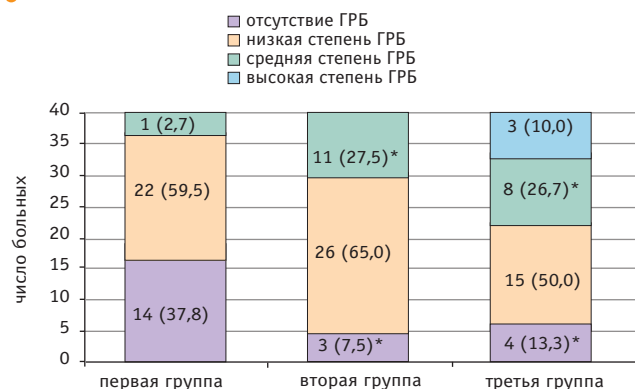
Реже всего наблюдалась обструкция бронхов крупного и среднего калибра (проксимальный бронхоспазм): у 2 детей с ПАР (5,4%), у 2 (5,0%) с БА и ПАР и у 2 (6,7%) с БА, при этом различия не были статистически значимыми ($p_{1-2} = 0,332$, $\chi^2 = 0,188$; $p_{1-3} = 0,242$, $\chi^2 = 0,489$; $p_{2-3} = 0,211$, $\chi^2 = 0,642$).

Анализ корреляционных взаимосвязей между наличием ГРБ и уровнем общего IgE в сыворотке крови не показал четкой зависимости между данными признаками ($r_1 = 0,23$, $p_1 = 0,169$; $r_2 = 0,09$, $p_2 = 0,571$; $r_3 = 0,62$, $p_3 = 0,884$). Следовательно, низкие показатели общего IgE сыворотки крови не могут свидетельствовать об отсутствии аллергического воспаления

Рис. Наличие и степень выраженности гиперреактивности бронхиального дерева (ГРБ) у обследованных детей, n (%).

Примечание. Первая группа — дети с персистирующим аллергическим ринитом, вторая — с сочетанием его с бронхиальной астмой, третья — только с бронхиальной астмой.

* Отличие от первой группы статистически значимо ($p < 0,05$)



в слизистой оболочке респираторного тракта, на что нужно обращать внимание при обследовании пациента на наличие у него БА и/или АР.

Проведенный нами корреляционный анализ продемонстрировал, что с увеличением содержания эозинофилов в периферической крови возрастает и степень выраженности неспецифической реактивности бронхиального дерева ($r_1 = 0,81$, $r_2 = 0,75$, $r_3 = 0,81$; для всех случаев $p < 0,05$).

Считается, что более продолжительное воздействие триггеров воспаления способствует формированию более глубоких морфологических изменений в стенке респираторного тракта. В связи с этим мы провели корреляционный анализ влияния длительности персистенции аллергического воспаления респираторного тракта на выраженность ГРБ и получили следующие результаты: с увеличением стажа заболевания возрастает выявляемость детей с более высокой чувствительностью бронхиального дерева к метахолину ($r_1 = 0,61$, $r_2 = 0,59$, $r_3 = 0,62$; для всех случаев $p < 0,05$).

Нами был проведен корреляционный анализ межсистемных связей между воздействием причинно-значимых аллергенов (пыльцевых, бытовых) и неспецифической реактивностью бронхиального дерева: обнаружены умеренные отрицательные корреляционные связи между выраженностью ГРБ и бытовой сенсibilизацией ($r_1 = -0,56$, $p_1 = 0,003$; $r_2 = -0,43$, $p_2 = 0,005$; $r_3 = -0,45$, $p_3 = 0,012$). Обратное соотношение

установлено для пыльцевой сенсibilизации ($r_1 = 0,71$, $p_1 < 0,001$; $r_2 = 0,82$, $p_2 < 0,001$; $r_3 = 0,60$, $p_3 = 0,005$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Гиперреактивность бронхиального дерева (ГРБ) была выявлена в 62,2% случаев у детей с персистирующим аллергическим ринитом (ПАР), в 86,7% — с бронхиальной астмой (БА) и в 92,5% — с их сочетанием. Преобладала (58,9%) низкая степень выраженности ГРБ. В то же время ГРБ значительно реже, чем в других группах, имела место у пациентов с ПАР, средняя степень ее выраженности примерно в 10 раз чаще наблюдалась у детей с сочетанием БА и АР и только с БА. У 55,1% детей преобладали нарушения проходимости бронхов мелкого калибра, свидетельствующие о наличии персистирующего аллергического воспаления в нижних отделах респираторного тракта.

Формирование ГРБ и степень ее выраженности зависели от активности аллергического воспаления, стажа заболевания и спектра аллергии.

Мы полагаем, что включение в алгоритм обследования детей с АР оценки выраженности ГРБ будет способствовать более раннему доклиническому выявлению групп пациентов высокого риска развития БА с разработкой в последующем для них персонализированных профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акименко Н. Л. Особенности бронхиальной гиперреактивности при бронхиальной астме у детей в сочетании с описторхозом // Медицина и образование Сибири: сетевое научное издание. 2012. № 1. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=578 (дата обращения — 24.02.2012).
2. Василевский И. В., Скепьян Е. Н. Использование сингуляра — новая стратегия лечения аллергического ринита // ARS medica. 2011. № 3. С. 159–172.
3. Геппе Н. А. Бронхиальная астма у детей. Направления в совершенствовании ведения пациентов // Мед. совет. 2013. № 11. С. 26–32.
4. Камаев А. В. Рациональное введение прикорма детям с атопическим дерматитом и предрасположенностью к аллергическим реакциям как возможность профилактики атопического марша // Педиатр. фармакология. 2011. Т. 8. № 4. С. 75–78.
5. Камалтынова Е. М. Распространенность, клиничко-аллергологическая характеристика аллергических заболеваний у детей г. Томска и Томской области: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Томск, 2013. 39 с.
6. Клиническое значение провокационных тестов у детей с аллергическими заболеваниями. Методические рекомендации (№ 50). М., 2002. С. 4–17.

7. Ревякина В. А., Филатова Т. А. От атопического дерматита до бронхиальной астмы у детей // Лечащий врач. 2013. № 3. С. 10–14.
8. Скепьян Е. Н., Василевский И. В. Неспецифическая гиперреактивность бронхов у детей с бронхиальной астмой и ее коррекция // Мед. панорама. 2012. № 3. С. 32–36.
9. Скороходкина О. В., Цибулькина В. Н., Лунцов А. В. Оценка бронхиальной гиперреактивности в диагностике бронхиальной астмы у подростков и юношей-призывников // Казанский мед. журн. 2010. Т. 91. № 4. С. 491–495.
10. Тиминская Н. Г. Тренды бронхиальной астмы у первоклассников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2013. 18 с.
11. Фрейдин М. Б., Огородова Л. М., Цой А. Н., Бердникова Н. Г. Генетика бронхиальной астмы. Генетика бронхолегочных заболеваний / Под ред. В. П. Пузырева, Л. М. Огородовой. М.: Атмосфера, 2010. С. 78–104.
12. Хоха Р. Н. Распространенность симптомов аллергических заболеваний среди детей Гродненской области (Республика Беларусь) // Рос. аллергол. журн. 2014. № 5. С. 46–50.
13. Grootendorst D. C., Rabe K. F. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. Soc. 2011. Vol. 1. N 2 P. 77–87. 

Библиографическая ссылка:

Тихонова Р. З., Файзуллина Р. М. Гиперреактивность бронхиального дерева у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом // Доктор.Ру. Аллергология Дерматология. 2015. № 7 (108). С. 15–18.