

лудка, получавших иммунотерапию ингибиторами PD-1/PD-L1 [2].

Известно, что активность гена *NOTCH4* ассоциирована с пролиферацией, инвазией и миграцией клеток рака почки, а также с размером опухоли и уровнем ее дифференцировки [6]. Кроме того, недавнее исследование продемонстрировало, что мутации в генах сигнального пути Notch могут влиять на эффективность иммунотерапии при светлоклеточном раке почки [3].

Выводы. Полученные в настоящем исследовании результаты могут свидетельствовать о вкладе изученных изменений нуклеотидной последовательности генов сигнального пути Notch в патогенез светлоклеточного рака почки, а также о возможности их использования при создании панели молекулярных маркеров для диагностики и прогноза течения заболевания. Тем не менее, требуются дальнейшие исследования на более крупных группах больных.

Работа выполнена при поддержке Министрства образования и науки Российской Федерации [№ААА-А16-116020350032-1] и за счет средств гранта СПбГУ [ID № 60238366/№ проекта 60257092]. В

работе использованы образцы ДНК из «Коллекции биологических материалов человека» ИБГ УФНЦ РАН при поддержке Программы коллекций биоресурсов ФАНО России [Соглашение № 007-030164/2].

Литература

1. Associations of multiple NOTCH4 exonic variants with systemic sclerosis/ X. Zhou, H. Li, S. Guo et al. // J. Rheumatol. - 2019. - V. 46. - № 2. - P. 184–189. doi:10.3899/jrheum.180094
2. He, Y., Wang, X. Identification of molecular features correlating with tumor immunity in gastric cancer by multi-omics data analysis/ Y. He, X. Wang. // Ann. Transl. Med. - 2020. - V. 8. - № 17. - P. 1050–1050. doi:10.21037/atm-20-922
3. Hyperprogression to a dual immune blockade followed by subsequent response with cabozantinib in metastatic poor-risk clear cell renal cell carcinoma with NOTCH mutation/ J. Molina-Cerrillo, T. Alonso-Gordoa, A. Carrato et al. // Oncotarget. - 2020. - V. 11. - № 22. - P. 2137–2140. doi:10.18632/oncotarget.27598
4. Incidence and mortality of kidney cancer and its relationship with HDI (Human Development Index) in the world in 2012/ M. Mohammadian, R. Pakzad, F. Towhidi et al. // Clujul Med. - 2017. - V. 90. - № 3. - P. 286–293. doi: 10.15386/cjmed-691
5. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma/ Y. Sato, T. Yoshizato, Y. Shiraishi et al. // Nat. Genet. - 2013. - V. 45. - № 8. - P. 860–867. doi: 10.1038/nature12222
6. Notch pathway is activated via genetic and epigenetic alterations and is a therapeutic target in clear cell renal cancer/ T.D. Bhagat, Y. Zou, S. Huang et al. // J. Biol. Chem. - 2017. - V. 292. - № 3. - P. 837–846. DOI: 10.1074/jbc.M116.745208
7. NOTCH4 is a novel prognostic marker that correlates with colorectal cancer progression and prognosis/ G. Wu, Z. Chen, J. Li, et al. // J. Cancer. - 2018. - V. 9. - № 13. - P. 2374–2379. doi: 10.7150/jca.26359
8. Notch-4 silencing inhibits prostate cancer growth and EMT via the NF-κB pathway/ J. Zhang, Y. Kuang, Y. Wang et al. // Apoptosis. - 2017. - V. 22. - № 6. - P. 877–884. doi: 10.1007/s10495-017-1368-0.
9. P2Y2R has a significant correlation with Notch-4 in patients with breast cancer/ D.C. Kim, H. Jin, J.S. Lee et al. // Oncol. Lett. - 2020. - V. 20. - № 1. - P. 647–654. doi:10.3892/ol.2020.11630
10. Saini, N., Sarin, A. Nucleolar localization of the Notch4 intracellular domain underpins its regulation of the cellular response to genotoxic stressors/ N. Saini, A. Sarin. // Cell Death Discov. - 2020. - V. 6. - № 1. - P. 7. doi:10.1038/s41420-020-0242-y
11. Suppression of renal cell carcinoma growth by inhibition of Notch signaling in vitro and in vivo/ J. Sjölund, M. Johansson, S. Manna et al. // J. Clin. Invest. - 2008. - V. 118. - № 1. - P. 217–228. doi: 10.1172/JCI32086
12. Vincze, T. NEBcutter: a program to cleave DNA with restriction enzymes / T. Vincze, J. Posfai, and R.J. Roberts // Nucleic Acids Res. - 2003. - V.31. - P.3688-3691. doi: 10.1093/nar/gkg526.
13. Yu J. Recent genetic studies of mouse kidney development / J. Yu, A.P. McMahon, M.T.Valerius // Curr. Opin. Genet. Dev. - 2004. - V. 14. P. 550–557. doi: 10.1016/j.gde.2004.07.009.

А.М. Аммосова, А.И. Черноградский, М.В. Ханды, С.Ю. Артамонова, Н.М. Захарова, С.В. Маркова, Л.А. Степанова

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.02

УДК: 616.248-06:616-018.2-007.17

В статье представлены результаты обследования детей с бронхиальной астмой (БА), ассоциированной с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Описан сравнительный анализ клинической характеристики БА. Течение БА, ассоциированной с умеренной и выраженной ДСТ, характеризуется среднетяжелыми формами и тенденцией к снижению уровня контроля над заболеванием, худшим прогнозом. Большинство детей с БА имели дефицит массы тела. Все дети с БА, ассоциированной с ДСТ, имели патологию костно-мышечной системы, а также другие коморбидные и сопутствующие заболевания. Выявлены значимые факторы риска развития заболевания у детей, такие как курение родителей, наличие домашних животных и низкая частота грудного вскармливания.

Ключевые слова: бронхиальная астма у детей, дисплазия соединительной ткани, дети, аллергия.

The article presents the results of the examination of children with bronchial asthma associated with connective tissue dysplasia (CTD). Comparative analysis of BA clinical characteristics was described. The BA course associated with moderate and severe CTD is characterized by moderate forms and tendency to lower disease control, worse prognosis. Most children with BA in both groups had underweight. All children with BA associated with CTD had musculoskeletal pathology as well as other comorbid diseases. Significant risk factors have been identified, such as effect of parental smoking, presence of pets, and low rates of breastfeeding.

Keywords: bronchial asthma in children, dysplasia connective tissue, children, allergies.

ФГАОУ ВО Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова: **АММОСОВА Аэлита Михайловна** – к.м.н., доцент, aelmma@yandex.ru, **ХАНДЫ Мария Васильевна** – д.м.н., проф., **АРТАМОНОВА Саргылана Юрьевна** – к.м.н., доцент, **ЗАХАРОВА Надежда Михайловна** – к.м.н., доцент, **МАРКОВА Сардана Валерьевна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой, **СТЕПАНОВА Лена Анатольевна** – к.м.н., доцент. **ЧЕРНОГРАДСКИЙ Александр Ильич** – врач пульмонолог ГАУ РС(Я) «РБН№1- Национальный центр медицины».

Введение. Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем педиатрии и клинической медицины в целом [5, 11, 14, 20]. В международных и отечественных программных документах, посвященных БА, подчеркивается выраженная клиническая гетерогенность заболевания, проявляющаяся не только в различиях между отдельными больными, но и в динамике патологического процесса у каждого больного [20]. Из множества причин формирования индивидуальных особенностей течения БА особого внимания заслуживает дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – это гетерогенная группа заболеваний соединительной ткани полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [13].

ДСТ является широко распространенной патологией и составляет, по данным разных авторов, от 13 до 85,4% [6, 15, 16, 19]. В работах по изучению влияния ДСТ на строение и функцию бронхолегочной системы отмечается нарушение формирования эластического каркаса легких: изменение архитектоники легочной ткани в виде деструкции межалвеолярных перегородок и недоразвития эластических и мышечных волокон в мелких бронхах и бронхиолах, ведущих к сниженной эластичности легочной ткани с образованием эмфизематозных булл; поликистоза на фоне бронхиальной обструкции и формирования спонтанного пневмоторакса. Врожденный дефект хрящевого и соединительнотканного каркаса трахеи и бронхов приводит к нарушению их подвижности (дискинезии), возникновению бронхоэктазов, пневмосклероза. Трахеобронхиальная дискинезия способствует развитию бронхоспазма [5, 11, 17]. Вовлечением в патологический процесс у детей с ДСТ одновременно нескольких органов и систем можно объяснить более тяжелое, неклассическое проявление клинических симптомов при болезнях органов дыхания, в том числе при БА [3, 8, 13, 15].

Внимание к проблеме БА, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, обосновано ранним дебютом развития тяжелых форм заболевания, осложнений, трудностями подбора программ ведения как взрослых пациентов [7, 10, 16], так и детей [4, 12, 15, 18].

Цель исследования: изучение факторов риска БА у детей с проявлениями ДСТ, проживающих в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 33 пациента с БА в возрасте от 4 до 16 лет, якутской национальности, обследованных в пульмонологическом кабинете детской консультативной поликлиники Педиатрического центра Республики Саха (Якутия). Критериями включения в исследование были: установленный диагноз бронхиальной астмы, информированное согласие родителей пациентов на участие в исследовании, якутская национальность. Критерии исключения из исследования: пациенты младше 4 лет, отсутствие информированного согласия на участие в исследовании, дети с установленным наследственным нарушением соединительной ткани, туберкулез и другие хронические заболевания легких, другая национальность.

Верификация диагноза, степени тяжести и показателя уровня контроля бронхиальной астмы проведены в соответствии с критериями клинических рекомендаций «Бронхиальная астма у детей» (2017 г.) с учетом клинического (детальное изучение анамнеза, анализ истории заболевания), лабораторного (клинический анализ крови, риноцитогарамма), функционального (результаты спирографии и суточной пикфлоуметрии) и аллергологического (выполнение скарификационных проб по стандартной методике на внутренней поверхности предплечья, аллергенспецифических иммуноглобулинов Е в сыворотке крови) обследования.

Дисплазия соединительной ткани диагностировалась при наличии внешних признаков вовлечения соединительной ткани (СТ) [13]. Критерием степени тяжести ДСТ служила балльная оценка фенотипических признаков системного вовлечения СТ у детей (скрининг-алгоритм) согласно классификации Т. Милковской-Димитровой в модификации Л.Н. Аббакумовой: легкая – 0-12, умеренная – 13-23, выраженная – свыше 24 баллов [1].

В зависимости от степени выраженности внешних проявлений ДСТ были сформированы две группы: 1-я (n=15) – дети с бронхиальной астмой и умеренной и выраженной степенью ДСТ (сумма баллов свыше 12), 2-я (n=18) – пациенты БА с легкими соединительнотканскими нарушениями (сумма баллов менее 12). У каждого больного БА определяли уровень стигматизации по критериям, предложенным В.Г. Арсентьевым, где значимой для ДСТ считается балл от 40 и более. Результат от

30 до 40 баллов трактуется как повышенная диспластическая стигматизация [2].

На каждого ребенка была оформлена индивидуальная анкета с данными анамнеза, клинического обследования. Оценивали характер течения БА, определяли уровень контроля над заболеванием тестом по контролю над астмой, проводили суточное мониторирование пиковой скорости выдоха с помощью пикфлоуметра с занесением результатов в дневник пациента. Выявление возможных факторов риска, определяющих течение БА, проводилось путем анализа семейного и аллергологического анамнеза, а также оценки качества противовоспалительной (базисной) терапии, частоты обострений БА за год, длительности заболевания, условий проживания пациента. Со всеми детьми и родителями проведены беседы по способам достижения контроля над астмой. Для выявления клинико-инструментальных признаков соединительнотканских нарушений пациентам по показаниям выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердца, рентгенография, а также осмотр специалистов. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: масса тела (кг) / длина тела (см). Оценивали как нормальный показатель ИМТ = 18,5–30, дефицит массы тела – <18,5, ожирение – >30 [9]. Статистическая обработка материала проводилась при помощи пакета программ SPSS-22 с использованием U-теста по методу Манна-Уитни, корреляционный анализ по Спирмену, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Среди обследуемых в обеих группах было преобладание мальчиков (табл.1). Группы были сопоставимы по возрасту. Почти у всех пациентов 1-й группы и у значительного большинства 2-й группы выявлялся дефицит массы тела.

Генетическую предрасположенность к БА чаще имели пациенты из 2-й группы (38,9%). Аллергический ринит одинаково распространен в обеих группах, в половине случаев – со стороны матерей, в 27-28% – отцов. Экзема со стороны обоих родителей отмечалась чаще в 1-й группе. Атопический дерматит у sibсов выявлялся в 2 раза чаще во 2-й группе (табл. 1).

Анализ структуры сопутствующей аллергической патологии у детей обеих групп показал, что БА чаще была сопряжена с такими заболеваниями,

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование больных бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани (ДСТ)

Показатель	1-я группа (n=15)		2-я группа (n=18)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Средний возраст	9,1 ±		8,7 ±		
Пол					
Мужской	10	66,7	12	66,7	
Женский	5	33,3	6	33,3	
Индекс массы тела (ИМТ)					
Норма (18,5-30)	1	6,7	4	22,2	
Дефицит массы тела (<18,5)	14	93,5	14	77,8	
Избыток массы тела (>30)	0	0	0	0	
Средний балл ДСТ					
ДСТ средний балл	25,2±7,2*** (14-38)		5,7±2,5 (3-10)		0,0001
Повышенная стигматизация от 30 до 40 баллов	7	46,7	0	0	
Диагностически значимая стигматизация >40 баллов	4	26,7	0	0	
Средний балл стигматизации	32,2±10,4*** (15-48)		9,5±6,0 (2-27)		0,0001
Наследственная предрасположенность					
Астма у матери	0	0	4	22,2**	0,003
Астма у отца	1	6,7	3	16,7**	0,027
Атопия у сибсов	3	20	8	44,4**	0,002
Экзема у матери	7	46,7	3	16,7	
Экзема у отца	7	46,7	3	16,7	
Аллергический ринит у матери	8	53,3	8	44,4	
Аллергический ринит у отца	4	26,7	5	27,8	
Сопутствующая аллергопатология					
Атопический дерматит	10	66,7	10	55,6	
Аллергический риноконъюнктивит	15	100	16	88,9	
Поллиноз	5	33,3	4	22,2	
Отек Квинке	0	0	3	16,7	
Крапивница	1	6,7	3	16,7	
Аллергоанамнез					
Домашняя пыль	5	33,3	10	56,6	
Библиотечная пыль	2	13,3	6	33,3	
Клещи pteronissimus, farinea	2	13,3	7	38,9	
Аллергены животных	5	33,3	9	50	
Цитрусовые	4	26,7	7	38,9	
Белки коровьего молока	2	13,3	5	27,8	
Яйцо куриное	3	20	3	16,7	
Береза	2	13,3	1	5,6	
Полынь	4	26,7	3	16,7	
Другие травы	5	33,3	4	22,3	

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

как аллергический риноконъюнктивит, атопический дерматит, поллиноз. Реже в группах встречались крапивница, отек Квинке (табл. 1).

По данным аллерготестирования, сенсibilизированность к бытовым аллергенам чаще выявлялась у пациентов 2-й группы, чем 1-й.

Оценка факторов риска БА показывала,

что в городских условиях проживали большинство детей из 1-й группы и меньше половины – из 2-й (табл. 2). При этом в обеих группах в половине случаев имело место проживание в деревянном доме (бараке).

В неполной семье росли 27,8% больных из 2-й группы и один ребенок из 1-й. Установлено, что грудное

вскармливание предотвращает развитие атопии. Во 2-й группе больные находились на естественном вскармливании в 3 раза реже, чем в 1-й (p=0,03). Наличие домашних животных выявлено с одинаковой частотой в семьях детей 1-й и 2-й групп. Пассивному курению со стороны родителей подвергались половина детей 1-й группы и большинство - 2-й, наиболее часто в семьях курят отцы 2-й группы (p=0,01) (табл. 2).

Анализ лабораторных данных выявил повышенные уровни общего IgE в сыворотке крови у пациентов обеих групп, но у больных 2-й группы этот показатель демонстрировался в 3 раза чаще (p=0,03). У трети пациентов обеих групп определялась эозинофилия. У больных 2-й группы, по данным риноцитограммы, в 2 раза чаще обнаруживалось повышенное число эозинофилов (табл. 2).

Диагноз БА в 1-й группе выставлен в возрасте 7,4±3,9, во 2-й группе – 6,3±3,2 года. Средняя продолжительность болезни в 1-й группе составила 1,8±2,4, во 2-й – 2,4±2,6 года. Длительность БА менее 1 года была установлена у 53,3% детей 1-й группы и у 61,1% - второй. Длительность заболевания от 1 года до 5 лет определена у 33,3% пациентов 1-й группы и у 11,1% – 2-й. Продолжительность БА от 5 до 7 лет выявлена у 1 и 2 детей соответственно. Стаж заболевания БА более 7 лет имели 1 пациент 1-й и 3 – 2-й групп.

В 1-й группе диагноз БА легкой степени установлен лишь у 1 пациента, у остальных больных - средней тяжести. У всех больных 2-й группы констатирована БА средней степени тяжести. Детей с тяжелой степенью БА в группах зафиксировано не было. Все пациенты обеих групп получали базисную терапию согласно клиническим рекомендациям «Бронхиальная астма у детей» (2017 г.) и наблюдались по месту жительства. Для коррекции терапии дети обеих групп были направлены в поликлинику РБ №1-НЦМ к врачу пульмонологу, где у 80% пациентов 1-й группы было зарегистрировано неконтролируемое течение БА. Во 2-й группе у 50% больных имелся частичный или полный контроль над болезнью. Данное обстоятельство потребовало дополнительных исследований со стороны узких специалистов, коррекции базисного лечения, динамичный контроль, повышение комплаентности у данной категории пациентов.

На 2-м этапе, после углубленного исследования с участием нескольких специалистов проводился анализ рас-

Таблица 2

Факторы риска и клинико-лабораторная характеристика пациентов БА, включенных в исследование

Показатель	1-я группа (n=15)		2-я группа (n=18)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Фактор риска					
Проживание в городе	11	73,7	8	44,4	
Деревянный дом, барак	7	46,7	11	61,1	
Неполная семья	1	6,7	5	27,8	
Оперативные роды	1	6,7	4	22,2	
Грудное вскармливание < 6 мес	2	13,4*	11	55	
Курение матери	2	13,3	4	22,2	0,01
Курение отца	6	40	10	56,6**	
Кошка в доме	3	20	3	16,7	
Степень тяжести бронхиальной астмы					
Легкая	1	6,7	0	0	
Средняя	14	93,3	18	100	
Тяжелая	0	0	0	0	
Уровень контроля					
Контролируемая	0	0	1	5,6	
Частично-контролируемая	3	20	8	44,4	
Неконтролируемая	12	80	9	50	
Лабораторный показатель					
Общий IgE	341,6±188,3		379,6±202,1*		0,03
Риноцитограмма	8,3±5,7		18,8±13		
Эозинофилы в крови	8,9±3,2		8,9±2,5		

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Таблица 3

Висцеральные признаки системного вовлечения соединительной ткани у больных детей БА

Признак	1-я группа		2-я группа	
	Абс.	%	Абс.	%
Костно-мышечная патология	15	100	11	55,6
Нестабильность шейного отдела позвоночника	4	26,7	4	22,2
Ювенильный остеохондроз	1	6,7	0	-
Пролапс митрального клапана/ другие МАС	8	53,3	11	61,1
Патология органов зрения	5	33,3	4	22,2
Рефлюксная болезнь	5	33,3	4	22,2
ДЖВП аномалии развития желчного пузыря	1	6,7	2	11,1
Нефроптоз и/или птозы других органов	1	6,7	0	0

пространенности сопутствующих и коморбидных заболеваний (табл. 3).

Табл. 3 показывает, что у всех больных 1-й группы и у половины 2-й была поражена костно-мышечная система. В 1-й группе больных были найдены корреляционные связи между внешними признаками и внутренними: сколиозом и плоскостопием $r=0,76$, $p<0,01$, миопией и мышечной гипотонией $r=0,50$, $p<0,05$. Нестабильность шейного отдела позвоночника выявлена почти у четверти детей обеих групп, признаки ювенильного остеохондроза - у 1 ребенка из 1-й группы.

На 2-м месте диагностирована соединительнотканная дисплазия сердца (более половины случаев). По данным ЭХО-КГ, у детей в обеих группах выявлялись дополнительная трабекула, открытое овальное окно, пролапс митрального клапана и др.

Патология гастроинтестинальной системы диагностирована у половины пациентов из обеих групп: чаще регистрировалась гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, реже - дискинезия желчевыводящих путей.

Со стороны органов зрения в обеих группах практически с одинаковой

частотой встречались миопия, реже - спазм аккомодации. Со стороны органов мочевой системы у 1 ребенка из 1-й группы был выявлен нефроптоз.

При анализе совокупной патологии со стороны внутренних органов в 1-й группе поражение трех и более систем отмечалось у 20% больных, двух - у 40,0, одной - у 26,7, не выявлено висцеральной патологии у 13,3%. Во 2-й группе вовлечение трех систем диагностировано у 11,1%, двух - у 44,4, одной - у 22,2, не выявлено патологии - у 22,2% пациентов (табл. 3).

Закключение. Таким образом, у пациентов с бронхиальной астмой, независимо от наличия дисплазии соединительной ткани, часто выявляется наследственная предрасположенность. У больных с умеренной и выраженной ДСТ по материнской линии чаще имелись проявления экземы (46,7%) и аллергического ринита (53,3%), чем бронхиальной астмы.

Среди факторов риска имели место наличие животных в доме и курение родителей, что оценивается как отсутствие комплаенса, приводящее к неконтролируемому течению астмы. У пациентов с легкой степенью ДСТ отмечалась низкая частота грудного вскармливания ($p=0,03$).

Большинство больных БА имеют дефицит массы тела с одинаковой частотой в изучаемых группах (93,5 и 77,8%).

Установлено, что БА, ассоциированная с умеренной и выраженной степенью ДСТ, характеризуется среднетяжелым течением, тенденцией к снижению уровня контроля над заболеванием, худшим прогнозом.

У пациентов БА, независимо от наличия выраженности внешних признаков ДСТ, практически с одинаковой частотой встречаются коморбидные заболевания со стороны костно-мышечной системы, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, патология органов зрения, почек.

Литература

1. Аббакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей : учеб.пособие / Л.Н. Аббакумова ; СПб. - : Изд-во СПбГПМА, 2006. - 36 с.
2. Арсентьев В.Г. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей / В. Г. Арсентьев, В. С. Баранов, Н. П. Шабалов. - СПб. : СпецЛит, 2015. - 231 с.

Arsentiev V.G. Hereditary diseases of connective

tive tissue as a constitutional cause of multi-organ disorders in children / V.G. Arsentiev, V.S. Baranov, N.P. Shabalov // St. Petersburg: SpetsLit. - 2015. - P. 231.

3. Богомолова И. К. Дисплазия соединительной ткани и бронхиальная астма в клинической практике педиатра / И.К. Богомолова, М.П. Брызгалин // Забайкальский медицинский вестник. - 2015. - № 2. - С. 198–205.

Bogomolova I.K. Connective tissue disorder and bronchial asthma in the clinical practice of a pediatrician / Bogomolova I.K., Bryzgalin M.P. // Transbaikalian Medical Bulletin. - 2015. - № 2. - P. 198–205.

4. Брызгалин М.П. Клиническая характеристика бронхиальной астмы, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, у детей / М. П. Брызгалин, И. К. Богомолова // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. - 2015. - № 3. - С. 78–82.

Bryzgalin M.P. Clinical characteristics of bronchial asthma associated with connective tissue disorder in children / Bryzgalin M.P., Bogomolova I.K. // Transbaikalian Medical Bulletin. - 2015. - № 3. - P. 78–82.

5. Геппе Н. А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей / Н. А. Геппе // Педиатрия. - 2012. - № 3 (91). - С. 76–82.

Gepp N.A. Relevance of the problem of bronchial asthma in children / Gepp N.A. // Pediatrics. - 2012. - № 3 (91). - P. 76–82.

6. Дисплазия соединительной ткани у лиц подросткового возраста: экспертиза профпригодности, профилактика и восстановительная коррекция / А. В. Готов [и др.]. - Омск : Изд-во ОГМА, 2014. 208 с.

Connective tissue disorder in adolescents: examination of professional suitability, prophylaxis and restorative correction / Gotov A.V. [et al]. - Omsk: Publishing house of the Omsk State Medical Academy, 2014. - P. 208.

7. Друк И. В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани: особенности течения заболевания : автореф. дис... канд. мед. наук / И.В. Друк. - Омск, 2004. - 24 с.

Druk I.V. Bronchial asthma associated with connective tissue disorder: features of the course of the disease. Abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences / Druk I.V. - Omsk, 2004.

8. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. - СПб. : ООО "Издательство «ЭЛБИ-СПб», 2009. - 704 с.

Kadurina T. I. Dysplasia of connective tissue / T.I. Kadurina, V.N. Gorbunova. - Publishing House-St. Petersburg, 2009. - P. 704.

9. Кадурина Т. И. Современные представления о дисплазии соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова // Казанский медицинский журнал. - 2007. - № 5S. - С. 2–5.

Kadurina, T.I. Modern concepts of connective tissue dysplasia / T.I. Kadurina, V.N. Gorbunova // Kazan medical journal. - 2007. - No. 5S. - С. 2–5.

10. Клеменов А. В. Клиническое значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани : автореф. дис... д-ра мед. наук / А. В. Клеменов. - М., 2005. - 48 с.

Klemenov A.V. Clinical significance of undifferentiated connective tissue disorder. Abstract of dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences / A.V. Klemenov, Moscow, 2005.

11. Клинические рекомендации Бронхиальная астма (МОО Российское респираторное общество, ММО Педиатрическое респираторное общество) // 2016.

Clinical recommendations for Bronchial asthma (Russian Respiratory Society, Pediatric Respiratory Society) // 2016.

12. Кондусова Ю. В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани у детей особенности течения и реабилитации : автореф. дис... канд. мед. наук / Ю. В. Кондусова. - Воронеж, 2009. - 23 с.

Kondusova Yu.V. Bronchial asthma associated with connective tissue disorder in children, features and rehabilitation. Abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences / Kondusova Yu.V., Voronezh, 2009.

13. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения. // Педиатрия, Журнал имени Г.Н. Сперанского. - 2014. - № 5 (93). - С. 1–40.

Hereditary and multifactorial connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms, management tactics // Pediatrics, Journal named after G.N. Speransky. - 2014. - № 5 (93). - P. 1–40.

14. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» Российское респираторное общество. Федерация педиатров стран СНГ, 2017.

National Program "Bronchial Asthma in Children. Treatment Strategy and Prevention" Russian Respiratory Society. Pediatric Respiratory Society. Federation of Pediatricians of the CIS countries, 2017.

15. Нестеренко З. В. Бронхиальная астма у детей с проявлениями дисплазии соединительной ткани: особенности клинического течения, осложнения / З. В. Нестеренко // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2016. - (2). - С. 280–282. DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11055>.

Nesterenko Z.V. Bronchial asthma in children with manifestations of connective tissue disorder: clinical course features, complications // Medical Bulletin of the North Caucasus. - 2016. - (2). - P. 280–282.

16. Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, И.В. Друк // Врач. - 2006. - (1). - С. 19–23.

Nechaeva G.I. Connective tissue disorder: prevalence, phenotypic signs, associations with other diseases / Nechaeva G.I., Viktorova I.A., Druk I.V. // Doctor. - 2006. - (1). - P. 19–23.

17. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики и стандарты ведения. Проект Российских рекомендаций. Часть 2. Москва, 2015.

Multiple organ disorders in connective tissue disorder in children. Diagnostic algorithms and maintenance standards. Draft Russian recommendations. Part 2. Moscow, 2015.

18. Такушинова Ф. М. Клинико-инструментальная характеристика бронхиальной астмы у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани: автореф. дис... канд. мед. наук / Ф. М. Такушинова. - Ставрополь, 2013. - 25 с.

Takushinova F.M. Clinical-instrumental characteristic of bronchial asthma in children with connective tissue disorder syndrome. Abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences / Takushinova F.M. Stavropol, 2013.

19. Яковлев В. М. Современное состояние и перспективы развития проблемы наследственной дисплазии соединительной ткани: мнение клинициста / В.М. Яковлев // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2008 - (2). - С. 5–7.

Yakovlev V.M. The current state and prospects for the development of the problem of hereditary dysplasia of connective tissue: clinician's opinion // Medical bulletin of the North Caucasus. - 2008. - (2). - P. 5–7.

20. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention // GINA. 2018.