Заключение

Верификация результатов сводных расчетов выбросов загрязняющих веществ в атмосферу города Красноярска от передвижных и стационарных источников показала плохое совпадение среднегодовых расчетных и натурных концентраций. Причины расхождения кроются как в отсутствии методики оценки выбросов от АИТ, так и, возможно, с неполным учетом выбросов загрязняющих веществ при проведении инвентаризации объектов ОНВ, а также наличию неучтенных организованных и неорганизованных источников выбросов

1. Государственный доклад «О состоянии и охране окружающей среды в Красноярском крае в 2018 году» - Красноярск: Министерство экологии и рационального природопользования Красноярского края КГБУ «ЦРМПнООС», 2019. - 302 с.
2. Федеральный закон от 26 июля 2019 г. № 195-ФЗ «О проведении эксперимента по квотированию выбросов загрязняющих веществ и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части снижения загрязнения атмосферного воздуха».
3. Приказ Министерства природных ресурсов и экологии Российской Федерации от 06.06.2017 № 273 «Об утверждении методов расчетов рассеивания выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферном воздухе».
4. Приказ Министерства природных ресурсов и экологии Российской Федерации от 29 ноября 2019 г. № 813 «Об утверждении правил проведения сводных расчетов загрязнения атмосферного воздуха, включая их актуализацию».
5. Zavoruev V.V. Concentration of PM_{2,5} in the surface layer of the Krasnoyarsk atmosphere during the winter anticyclone / V.V. Zavoruev, E.N. Zavorueva // Proc. SPIE. - 2019 - №11208. - P. 112084J-1 - 112084J-5. <https://doi.org/10.1117/12.2540744>

Мокина Н.А., Пятин В.Ф., Иванова В.Н., Мокин Е.Д.

Сравнительная оценка выдыхаемого оксида азота при различных эндотипах бронхиальной астмы у детей

*ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Россия, Самара)*

doi: 10.18411/lj-03-2020-07

idsp: ljjournal-03-2020-07

Аннотация

Бронхиальная астма (БА) у детей распространена, в гораздо большей степени, чем у взрослых и чаще, чем у взрослых, ее течение принимает неконтролируемый характер. Незрелость иммунной и дыхательной систем в детском возрасте связана с тем, что возникают трудности диагностики заболевания, и возможность непредсказуемых реакций на лечение, а также более развернутая, чем у взрослых пациентов, клиническая картина и, как следствие, снижение качества жизни пациентов и членов их семей. Наряду в этом, БА является гетерогенным заболеванием, что обуславливает существование различных фено- и эндотипов БА, которые являются определяющими, для дифференцированного подхода, к разработке персонализированных программ ведения пациентов, и что нашло свое отражение в международных и национальных руководствах и научных исследованиях по бронхообструктивным заболеваниям [1-7].

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, санаторий, терапия, реабилитация, фенотипы, эндотипы

Abstract

Bronchial asthma in children is more common than in adults, and more often than in adults, its course takes on an uncontrolled nature. Immaturity of the immune and respiratory systems in childhood is associated with difficulties in diagnosing the disease and the

possibility of unpredictable reactions to treatment, as well as a more detailed clinical picture than in adult patients and, as a result, a decrease in the quality of life of patients and their families. Along with this, BA is a heterogeneous disease, which leads to the existence of various pheno- and endotypes of BA, which are decisive for a differentiated approach to the development of personalized patient management programs, and which is reflected in international and national guidelines and scientific research on bronchial obstructive diseases [1-7].

Keywords: children, bronchial asthma, sanatorium, therapy, rehabilitation, phenotypes, endotypes

Цель. Изучить и обосновать значение выдыхаемого оксида азота в клинико-инструментальной оценке эндотипов бронхиальной астмы у детей, на санаторном этапе лечения.

Материалы и методы. Под проспективным наблюдением, в детском пульмонологическом санатории, находились 184 чел., со среднетяжелой БА, в возрасте от 6 до 12 лет. Пациенты получали базисную терапию, по третьей ступени GINA: фиксированную комбинацию (в одном ингаляторе) ИГКС/ДДБА или терапию с раздельным назначением ИГКС и ДДБА-в свободной форме (двух разных ингаляторах). При поступлении, перед выпиской, и через 3 мес. после выписки, выполнялись: контрольные клинические исследования, пикфлоуметрия, спирометрия, бронхофонография, риноманометрия, определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO_{ex}), оценка качества жизни (КЖ), "Тест по контролю над бронхиальной астмой у детей" (АСТест). Для стат. обработки данных использовался пакет программ SPSS, 21.0.

Результаты и обсуждение. Первой задачей исследования предусматривалось обоснование клинической целесообразности выделения эндотипов БА у детей, по содержанию FeNO_{ex} , в выдыхаемом воздухе, для оценки эффективности ИГКС и ДДБА в свободной или фиксированной форме. 184 пациента, 6-12 лет, были протестированы на содержание FeNO в выдыхаемом воздухе. Дети основной группы были разделены на следующие подгруппы: (1) ИГКС и ДДБА в фиксированной форме, FeNO < 20 ppb (эндотип 1); (2) ИГКС и ДДБА в фиксированной форме, 20 ≤ FeNO < 35 ppb (эндотип 2); (3) ИГКС и ДДБА в фиксированной форме, FeNO ≥ 35 ppb (эндотип 3); (4) ИГКС и ДДБА в свободной форме, FeNO < 20 ppb (эндотип 1); (5) ИГКС и ДДБА в свободной форме, 20 ≤ FeNO < 35 ppb (эндотип 2); (6) ИГКС и ДДБА в свободной форме, FeNO ≥ 35 ppb (эндотип 3). Стат.обработка данных путем построения ROC-кривой показала, что определение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе для эндотипирования данных можно оценить, как тест с очень высокой диагностической значимостью, поскольку величина AUROC = 0,911 (рис.1).

Рис. 1. 95% ДИ и соответствующая им ROC-кривая для уровней FeNO_{ex} в группах исследования.

Было установлено, что в группе фиксированной формы приема базисной терапии, так и в случае ее свободной формы через 3 недели от начала санаторного лечения клинические признаки БА достоверно и довольно значительно отличались от таковых до санаторного лечения. Так, в конце санаторного лечения почти у всех детей БА перешла из частично контролируемой в контролируемую при полном отсутствии неконтролируемого варианта. По АСТесту, после санаторного лечения, частота контролируемой БА достоверно возростала при базисной терапии как при фиксированной так и при свободной форме приема ИГКС и ДДБА.

Помимо описанных клинических приемов, в рамках данного исследования проводилась оценки качества жизни детей, страдающих бронхиальной астмой, с использованием теста по контролю над бронхиальной астмой у детей (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire, PAQLQ). Ответы на вопросы теста оценивались в баллах и вычислялся общий интегральный показатель, который был прямо пропорционален КЖ. Была отмечена достоверность различий между баллами в начале и в конце санаторного лечения по общему интегральному показателю, но только в случае фиксированной формы приема базисной терапии. Как показало сравнение между 95% доверительными интервалами ПОКЖ при фиксированном и свободном приеме препаратов для базисной терапии, существуют довольно значимые различия между группами, а критериев такого разграничения может служить величина показателя. Так, для фиксированной формы приема препаратов базисной терапии наиболее характерными были значения $\text{ПОКЖ} \geq 117\%$, что значительно выше, чем при свободной форме. Это подтверждают и ROC-кривые, которые при величинах AUROC, равных 0,868 для первого эндотипа, 1,0 для второго эндотипа, 0,978 для третьего эндотипа, позволяют говорить об очень высокой клинической значимости этого теста. Если воспользоваться названным количественным критерием ($\text{ПОКЖ} \geq 117\%$), то удавалось определить эффективность отдельных немедикаментозных процедур в ходе санаторного лечения. Например, при фиксированной форме приема ИГКС и ДДБА добавление в схему санаторного лечения гидропроцедур способствовало некоторому положительному эффекту, но этот эффект не был достоверным, а процент отклонения качества жизни после лечения от исходного практически не различался в группах, получавших и не получавших гидропроцедуры. В то же время при свободной форме приема препаратов для базисной терапии различия по информативному диапазону значений ПОКЖ проявились довольно отчетливо. Если при свободной форме приема ИГКС и ДДБА ПОКЖ детей с бронхиальной астмой ни в одном случае не попадали в этот диапазон значений, то после прохождения санаторного лечения с включением гидропроцедур величины $\text{ПОКЖ} \geq 117\%$ регистрировались у 25% больных. Анализ ПОКЖ как показателя эффективности базисной терапии различий между проявлением этой эффективности сразу после санаторного лечения и через 3 месяца после его окончания выявил довольно существенные различия между фиксированной и свободной формой приема препаратов в пользу фиксированной формы. Более того, при фиксированной форме приема базисной терапии повышенное качество жизни, выраженное в ПОКЖ, не сохранилось через 3 месяца в случае эндотипа 1 и было максимальным в случае эндотипа 2. Таким образом, процент отклонения качества жизни (ПОКЖ) в конце лечения от исходных величин при значениях $\geq 117\%$ может служить критерием определения эффективности разных форм приема ИГКС и ДДБА у детей с бронхиальной астмой, позволяет рационально устанавливать набор оздоровительных процедур в ходе санаторного этапа лечения бронхиальной астмы при низких исходных значениях этого показателя, способствует выявлению эндотипических различий у детей с бронхиальной астмой, помогает оценке продолжительности позитивных результатов лечения.

Третья задача исследования предусматривала оценку влияния демографических данных, комбинаций и доз ИГКС и ДДБА на эффективность базисной терапии в свободной или фиксированной форме у детей с бронхиальной астмой разных эндотипов. В данном разделе исследования определялась взаимосвязь между полом,

возрастом и индексом массы тела, относящимся к демографическим показателям, и эффективностью ингаляционного приема ГКС и β_2 -агониста длительного действия в свободной или фиксированной форме у детей с разными эндотипами БА. Основным критерием такой оценки послужила частота встречаемости диапазона высоких значений ($\geq 117\%$) процентного отклонения качества жизни (ПОКЖ) в ходе базисной терапии бронхиальной астмы на санаторном этапе ее лечения. Различий по полу при оценке ПОКЖ при каждом отдельном способе приема препаратов для базисной терапии при бронхиальной астме с разными эндотипами у детей получено не было, хотя отмечена тенденция по несколько большему росту качества жизни у девочек при фиксированной форме приема препаратов. Не выявлено и возрастных различий с учетом критериальных значений ПОКЖ. Индекс массы тела (ИМТ) с этой точки зрения оказался более информативным. Группировка данных в соответствии с ИМТ, эндотипом бронхиальной астмы и формой приема базисной терапии во всех случаях показала преимущества фиксированной формы ИГКС и ДДБА. Кроме того, удалось установить несколько особенностей, связанных с эндотипами заболевания. Сопоставление медиан значений ПОКЖ, отраженное на рисунке 13, отчетливо показывает, что при фиксированной форме приема ИГКС и ДДБА у больных с эндотипом 3 значения ПОКЖ при повышенном ИМТ достоверно ниже, чем в случаях двух других эндотипов. Кроме того, низкие значения ИМТ регистрировались только при эндотипе 1, то есть могут входить в особенности этого эндотипа, хотя и не являются ее единственным признаком. Таким образом, для разных эндотипов бронхиальной астмы у детей характерны разные величины ИМТ. Низкие значения ИМТ встречаются только при эндотипе 1, который характеризуется самой низкой медианой значений ИМТ - 16,1 кг/м². Что касается нормальных и высоких значений ИМТ, то они с довольно близкой частотой встречаются при эндотипе 2 с медианой ИМТ = 18,9 кг/м², а для эндотипа 3 характерно преобладание высоких значений ИМТ и более высокая медиана - 22,4 кг/м².

Четвертая задача исследования заключалась в характеристике диагностического значения инструментальных методов исследования при эндотипировании БА у детей и выборе формы приема ИГКС и ДДБА на санаторном этапе лечения. При анализе результатов спирометрии удалось установить довольно четкое разграничение показателей ОФВ₁ в зависимости от выделенных нами эндотипов бронхиальной астмы. Так, наиболее высокие значения указанного показателя были получены для эндотипа 2, который с исходных позиций предположительно условно можно считать наиболее благоприятным, а наименьшие значения - для эндотипа 3 - предположительно наименее благоприятного варианта. Диагностическое значение такого подразделения на эндотипы оказалось, судя по величине AUROC, равной 0,842, довольно высоким. Кроме того, эндотип 1 независимо от формы получения базисной терапии характеризуется достоверным ростом двух показателей - пиковой скорости выдоха и мгновенной объемной скорости на 75% выдоха. При этом пиковой скорости выдоха, как показано на рисунке 18, при фиксированной форме приема ИГКС и ДДБА свойственно постепенное нарастание эффекта до достоверного повышения в конце санаторного лечения и еще более высоких цифр через 3 месяца после его окончания. При свободной форме приема препаратов подъем значений ПСВ происходит сразу в конце санаторного лечения, хотя и менее значительно, а далее в течение 3-х месяцев показатель удерживается на этих значениях. Прогностическую значимость изменений этого показателя при эндотипе 1 следует признать умеренной, поскольку AUROC в том и другом случае составляет, соответственно, 0,659 и 0,641. Для эндотипа 2 бронхиальной астмы у обследованных детей свойственны другие отклонения. Здесь на первый план выступает повышение форсированной жизненной емкости легких в % от должного с высокой прогностической значимостью (AUROC 0,783-0,880). Этот показатель не зависел от формы приема препаратов и во всех случаях достоверно повышался по окончании санаторного лечения и возвращался к исходным значениям

после его окончания. На наш взгляд, эти данные свидетельствуют о том, что эндотип 2 более резистентен к терапии ИГКС/ДДБА, чем другие фенотипы, но более чувствителен к немедикаментозным воздействиям. Основные изменения в данном случае также касаются периферических отделов дыхательных путей, о чем свидетельствует преобладание позитивной динамики со стороны МОС75, хотя они и не всегда достоверны. Эндотипу 3 бронхиальной астмы у детей было присуще преобладание отклонений на уровне одного из наиболее чувствительных показателей, отражающих состояние бронхиальной обструкции, - объема форсированного выдоха за 1 секунду. Этот показатель не только достоверно повышался во всех случаях проводимой терапии, но и довольно четко выявлял особенности разных форм приема базисной терапии - неуклонно возрастал в течение всего срока наблюдения при фиксированной форме приема препаратов и значительно возрастал только на тот срок, когда свободная форма приема препаратов поддерживалась немедикаментозными методами на санаторном этапе лечения, хотя в последующем ОФВ1 также превышал исходные значения. Иными словами, эндотип 3 бронхиальной астмы у детей характеризовался высокой чувствительностью к приему ИГКС и ДДБА, но преимущественно в фиксированной форме. Для оценки обратимости бронхиальной обструкции в пульмонологии используется фармакологический бронходилатационный тест с β_2 -агонистами короткого действия (вентолином), регистрируемого в нашем случае с помощью спирометрии. Как показывает динамика ПСВ и ОФВ1, частота регистрации положительного бронходилатационного теста по окончании санаторного этапа лечения и через 3 месяца в большинстве случаев возрастала в зависимости от эндотипа бронхиальной астмы, при этом показатель пиковой скорости выдоха оказался более информативным, чем объема форсированного выдоха за 1 секунду. При эндотипе 1 после санаторного лечения возрастали оба показателя при умеренной/высокой прогностической значимости теста (AUROC 0,660-0,725). При эндотипе 2 частота встречаемости положительного бронходилатационного теста не изменялась и с этой точки зрения не зависела от формы приема препаратов. При эндотипе 3 значения ПСВ в бронходилатационном тесте во всех случаях достоверно возрастают, но при фиксированной форме приема препарата этот эффект сохраняется и через 3 месяца после санаторного лечения с высокой диагностической значимостью (AUROC = 0,708), а при свободной форме приема ИГКС и ДДБА после окончания санаторного лечения показатель ПСВ возвращается к исходным значениям до лечения (AUROC = 0,690).

Показатели бронхофонографии выявляли различия по эффективности базисной терапии в виде снижения значений как между эндотипами бронхиальной астмы, так и между формами приема ИГКС и ДДБА. У больных с фиксированной формой приема ИГКС и ДДБА достоверные различия до и после санаторного курса лечения были получены по всем акустическим показателям при эндотипе 1 бронхиальной астмы, по большинству параметров при эндотипе 3 и отсутствие различий при эндотипе 2. При свободной форме приема ИГКС и ДДБА достоверные различия в виде снижения значений показателей бронхофонографии были отмечены только при эндотипе 3. Как показали результаты риноманометрии, достоверные отклонения от контроля в сторону снижения сопротивления носовому потоку и роста общего носового потока при всех формах приема ИГКС и LABA в сочетании с процедурами санаторного лечения были получены при эндотипе 1. Диагностическая значимость теста была высокой, поскольку AUROC составляла 0,808-0,827. Для эндотипа 2 и эндотипа 3 достоверных изменений показателей риноманометрии не отмечалось, что совпадало по этому признаку с данными бронхофонографии по отсутствию аналогичных отклонений в низкочастотном диапазоне.

В последнюю задачу исследования входило получение обобщенной характеристики выделенным эндотипам бронхиальной астмы у детей, наблюдаемых в санаторных условиях, с учетом полученных клинико-инструментальных данных. Выделение отдельных эндотипов бронхиальной астмы позволило по-новому подойти к

прогностической оценке чувствительности детей, страдающих бронхиальной астмой, к основным препаратам базисной терапии - ИГКС и ДДБА - и уточнить показания к их применению в фиксированной или свободной форме. В связи с особенностью подходов к эндотипированию (заболевание средней тяжести, ремиссия, санаторный этап лечения, набор диагностических тестов, сравнение фиксированной и свободной форм ИГКС и ДДБА) использованных в данной работе, аналогичных исследований в доступной литературе обнаружено не было.

В характеристику эндотипа 1 входил следующий набор признаков:

- FeNO < 20 ppb;
- ОФВ1 93-105%;
- ИМТ ниже нормы;
- ПОКЖ после санаторного лечения постепенно нарастает;
- суточная доза ИГКС в пересчете на 1 кг веса ребенка принципиального значения не имеет;
- чувствительность к препаратам ИГКС и ДДБА высокая вне зависимости от формы приема;
- критерии чувствительности к препаратам ИГКС и ДДБА: положительная динамика ПСВ и МОС75, снижение АД низкочастотного диапазона при бронхофогографии, положительная динамика данных риноманометрии;
- свободная форма ИГКС и ДДБА нуждается в поддержке немедикаментозным лечением в условиях санаторного этапа в большей степени, чем фиксированная форма.

В характеристику эндотипа 2 входил следующий набор признаков:

- FeNO 20-35 ppb;
- ОФВ1 > 105%;
- ИМТ в норме или выше нормы;
- ПОКЖ после санаторного лечения постепенно нарастает;
- наименьшей эффективностью при фиксированной форме ИГКС и ДДБА обладают высокие дозы ИГКС (>10 мг/кг), при свободной форме доза ИГКС значения не имеет;
- чувствительность к препаратам ИГКС и ДДБА низкая вне зависимости от формы приема;
- критерии чувствительности к препаратам ИГКС и ДДБА: положительная динамика ФЖЕЛ;
- свободная форма ИГКС и ДДБА нуждается в поддержке немедикаментозным лечением в условиях санаторного этапа в большей степени, чем фиксированная форма.

В характеристику эндотипа 3 входил следующий набор признаков:

- FeNO > 35 ppb;
- ОФВ1 < 93%;
- ИМТ с преобладанием показателей выше нормы;
- ПОКЖ после санаторного лечения быстро нарастает;
- наименьшей эффективностью ИГКС и ДДБА обладают низкие дозы ИГКС (<6 мг/кг), при свободной форме доза ИГКС значения не имеет;
- чувствительность к препаратам ИГКС и ДДБА высокая для фиксированной формы, низкая для свободной формы;
- критерии чувствительности к препаратам ИГКС и ДДБА: положительная динамика ОФВ1, снижение АД высокочастотного диапазона при бронхофогографии;

Таблица 1.

Предлагаемые дифференциальные признаки различных эндотипов БА у детей.

Дифференциальные признаки	Эндотип 1	Эндотип 2	Эндотип 3
Объем форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ1)	93-105%.	ОФВ1 $\geq$ 105%.	ОФВ1 $\leq$ 93%
Оксид азота в выдыхаемом воздухе (FeNOex)	FeNOex < 20 ppm.	FeNOex 20-35 ppm.	FeNOex > 35 ppm
Индекс массы тела (ИМТ)	ИМТ ниже возрастной нормы.	ИМТ соответствует или выше возрастной нормы.	ИМТ с преобладанием показателей выше возрастной нормы.
Процентное отклонение качества жизни после лечения (ПОКЖ)	Постепенно нарастает	Постепенно нарастает	Быстро нарастает
Особенности расчета доз ИГКС	Суточная доза ИГКС в пересчете на 1 кг веса ребенка принципиального значения не имеет	Наименьшей эффективностью при фиксированной форме ИГКС и ДДБА обладают высокие дозы ИГКС (>10 мг/кг), при свободной форме доза ИГКС значения не имеет	Наименьшей эффективностью ИГКС и ДДБА обладают низкие дозы ИГКС (<6 мг/кг), при свободной форме доза ИГКС значения не имеет
Чувствительность к препаратам ИГКС и ДДБА	Высокая вне зависимости от формы приема	Низкая вне зависимости от формы приема	Высокая для фиксированной формы, низкая для свободной формы
Критерии чувствительности к препаратам ИГКС и ДДБА	Положительная динамика ПСВ и МОС ₇₅ , снижение АД низкочастотного диапазона при бронхофонографии, положительная динамика данных риноманометрии	Положительная динамика ФЖЕЛ	Положительная динамика ОФВ1, снижение АД высокочастотного диапазона при бронхофонографии
Чувствительность к немедикаментозной терапии на санаторном этапе	Свободная форма ИГКС и ДДБА нуждается в поддержке немедикаментозным лечением в условиях санаторного этапа в большей степени, чем фиксированная форма		Свободная форма ИГКС и ДДБА не рекомендуется

Выводы.

1. В число ключевых критериев при определении эндотипов БА среднетяжелого течения входят: уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, объем форсированного выдоха за 1 секунду, значения индекса массы тела, динамика процентного отклонения качества жизни.
2. Исследование дыхательных функций инструментальными методами, включающее, в частности, спирометрию, бронхофонографию, риноманометрию, позволяет выявлять различия между отдельными эндотипами бронхиальной астмы у детей и, как следствие, чувствительность больных к приему ИГКС и ДДБА в фиксированной или свободной формах.
3. Эндотипирование бронхиальной астмы среднетяжелого течения у детей позволяет определять особенности расчета оптимальных доз ИГКС, чувствительность больного ребенка к терапии ИГКС и ДДБА, формировать критерии чувствительности больного бронхиальной

астмой к базисной терапии, прогнозировать взаимосвязь между формой приема препаратов для базисной терапии и потребностью больного в немедикаментозных методах лечения.

4. Процент отклонения качества жизни (ПОКЖ) в конце лечения от исходных величин при значениях $\geq 117\%$ может служить критерием определения эффективности разных форм приема ИГКС и ДДБА у детей с бронхиальной астмой, позволяет рационально устанавливать набор оздоровительных процедур в ходе санаторного этапа лечения бронхиальной астмы при низких исходных значениях этого показателя, способствует выявлению эндотипических различий у детей с бронхиальной астмой, помогает оценке продолжительности позитивных результатов лечения.
5. Особенности эндотипов бронхиальной астмы среднетяжелого течения включают сочетание следующих признаков:
 - низкий уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, низкий ИМТ, высокая чувствительность к препаратам ИГКС и ДДБА, необходимость сочетания свободной формы приема ИГКС и ДДБА с немедикаментозными воздействиями;
 - средний уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, нормальный или повышенный ИМТ, низкая чувствительность к препаратам ИГКС и ДДБА, пониженная эффективность высоких доз ИГКС, необходимость сочетания свободной формы приема ИГКС и ДДБА с немедикаментозными воздействиями;
 - высокий уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, как правило, повышенный ИМТ, высокая чувствительность к фиксированной форме приема ИГКС и ДДБА, нецелесообразность приема ИГКС и ДДБА в свободной форме, пониженная эффективность низких доз ИГКС, при приеме базисной терапии быстрый рост качества жизни.

Таким образом, одним из ключевых критериев, при определении эндотипов БА среднетяжелого течения, можно считать FeNOex в т.ч., - критерием определения эффективности разных форм приема ИГКС и ДДБА у детей с БА, что может быть использовано, и при установлении набора оздоровительных процедур, в ходе санаторного этапа лечения.

1. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Feb;8(2):429-440. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.008.
2. Aisanov Z, Avdeev S, Arkhipov V, Belevskiy A, Chuchalin A, et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Jan 8;13:183-187. doi: 10.2147/COPD.S153770. eCollection 2018. Erratum in: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019 Jan 18;14:243.
3. Bousquet J, Bedbrook A, Czarlewski W, Onorato GL, Arnavielhe S. et al. Guidance to 2018 good practice: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma. *Clin Transl Allergy.* 2019 Mar 11;9:16. doi: 10.1186/s13601-019-0252-0. eCollection 2019.
4. Drake SM, Simpson A, Fowler SJ. Asthma Diagnosis: The Changing Face of Guidelines. *Pulm Ther.* 2019 Dec;5(2):103-115. doi: 10.1007/s41030-019-0093-y. Epub 2019 Jul 1. Review.
5. Eliseeva TI, Geppe NA, Tush EV, Khaletskaya OV, Balabolkin II et al. Body Height of Children with Bronchial Asthma of Various Severities. *Can Respir J.* 2017;2017:8761404. doi: 10.1155/2017/8761404. Epub 2017 Jul 26. doi: 10.1155/2018/4835823. eCollection 2018.
6. Giroux M1, Brémont F, Ferrières J, Dumas JC. Exhaled NO in asthmatic children in unpolluted and urban environments. *Environ Int.* 2001 Oct;27(4):335-40. DOI: 10.1016/s0160-4120(01)00065-4
7. Price DB, Carter V, Martin J, Gardener EA, Skinner D, et al. Comparative Safety Profile of the Fixed-Dose Combination Corticosteroid and Long-acting β_2 -Agonist Fluticasone Propionate/Formoterol Fumarate: A 36-Month Longitudinal Cohort Study in UK Primary Care. *Drugs.* 2020 Jan;80(1):47-60. doi: 10.1007/s40265-019-01224-8.