ZU_2014_respirat_2.qxd 05.05.2014 15:37 Page 44

Л.Б. Ярощук, к.м.н., ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Фактори ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у дітей

Л.Б. Ярощук

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), понад 300 млн людей у всьому світі страждають на бронхіальну астму (БА). Щорічно хвороба забирає життя у 100 тис. людей. Середній показник смертності за даними, отриманими з 48 країн, відповідає 7,9 на 100 тис. населення.

Бронхіальна астма – одне з найпоширеніших хронічних захворювань легень. Хвороба найчастіше виникає в дитячому віці, хоча може початися в будь-який період життя. Серед дітей, хворих на БА, хлопчиків на 30% більше, ніж дівчаток, причому у хлопчиків захворювання протікає важче. У підлітковому віці та у дорослих БА частіше зустрічається у жінок. Це захворювання частіше трапляється серед населення в країнах із холодним кліматом та в індустріальних містах із низьким рівнем життя. Існує генетична схильність до БА. Про це свідчить підвищена кількість захворювань на БА серед близьких родичів хворих. Однак точно підрахувати ризик цього захворювання неможливо, як і прогнозувати перебіг хвороби, особливо у дітей [1, 2].

Важка БА в дитячому віці є серйозною медичною і соціальною проблемою. Якщо астма починається в ранньому дитячому віці, то прогноз, як правило, сприятливий: до періоду статевого дозрівання у 80% хворих усі прояви захворювання зникають або стають менш вираженими. Після 45 років у цих пацієнтів приблизно у 20% випадків виникає рецидив захворювання. Випадки видужання серед дорослих хворих на БА відзначаються рідше. У дітей перебіг БА більш важкий, якщо це захворювання поєднується з алергійними захворюваннями дихальних шляхів або нейродермітом. Прогноз БА особливо несприятливий у хворих з аспіриновою тріадою. Летальність від БА збільшується з віком, зокрема, у дітей вона становить ≤ 1%, у дорослих – 2-4% [3].

БА – це мультифакторне захворювання, яке формується на сукупності генетичної схильності та впливу факторів навколишнього середовища. Велике значення має несприятлива спадковість щодо атопічних захворювань, що призводить до розвитку БА; тобто на розгортання фенотипу захворювання впливає наявність генетичної схильності та несприятливих факторів середовища.

Важка БА у дітей – це клінічна форма захворювання, яка характеризується наявністю постійних денних та нічних симптомів; частими загостреннями, що призводять до зниження функціональних легеневих параметрів; високим рівнем бронхіальної гіперреактивності. Предиктором важкої астми є високий індекс атопії, асоційований із поліморфізмом гена інтерлейкіна-4 (IL-4) [3, 4].

Високий рівень IgE у дитини з БА, який підтверджується спадкоємним анамнезом по лінії матері, є чинником високого ризику швидко прогресуючого запалення, неконтрольованого зростання розвитку тяжкого перебігу астми [5, 6].

Найбільш інформативними для виявлення факторів ризику розвитку неконтрольованого перебігу БА є популяційні та сімейні дослідження, які поряд з молекулярно-генетичним аналізом в останнє десятиліття набули поширення [4, 6]. Існує методика оцінки генотипних значень параметрів дихальної функції дитини на підставі фенотипних показників його батьків. Така модель прогнозування має переваги над існуючими методами оцінки генетичної схильності, оскільки дає змогу кількісно оцінити генотипний ризик розвитку неконтрольованого перебігу БА [6].

Російські вчені визначили взаємозв'язок між перебігом клінічних проявів БА та ступенем вентиляційних порушень за даними бодиплетизмографії залежно від періоду захворювання і встановлення контролю над симптомами БА. На підставі математичного моделювання методом багатофакторного аналізу систематизовано численні потенційні чинники, які впливають на перебіг БА, визначено їх прогностичну вагу й розроблено систему медико-соціального прогнозу БА у дітей. За допомогою багатомірного нелінійного регресійного аналізу визначено сумарні прогностичні критерії: медико-соціальний і бодиплетизмографічний, складений двоетапний алгоритм прогнозування перебігу БА з визначенням індивідуального прогностичного індексу ризику та оцінки ефективності базисної терапії в динаміці. Розроблено двоетапний алгоритм прогнозування БА у дітей на підставі клініко-функціональних особливостей: залежно від важкості перебігу та встановлення контролю над симптомами захворювання, з урахуванням предикторів, які їх визначають. Таким чином, автори вказують на те, що з метою прогнозування перебігу БА необхідно враховувати клініко-функціональні параметри, особливості психоемоційного та соціального статусу пацієнтів [1].

Серед інших чинників розвитку неконтрольованого перебігу БА у дітей виділяють синусити, різні захворювання верхніх дихальних шляхів, дисфункцію голосових зв'язок, контакт з алергеном, надмірне використання β_2-агоністів, тютюнопаління (пасивне та активне), низький комплаєнс; соціально-економічні, етнічні (афроамериканське походження), емоційні та психологічні фактори. Складність полягає в тому, що більшість цих чинників впливають як на виникнення захворювання, так і на його неконтрольованість. Наприклад, тютюнопаління призводить до розвитку БА, а також значно впливає на перебіг захворювання. До 15% випадків важкої астми можуть бути пов'язані з триваючим контактом з алергеном, хоча на практиці це підтверджується рідко. Часто у випадках атопічної астми не вдається виявити причинно-значимий алерген [1].

Ще недавно існувала думка, що будь-яке лікування БА не буде достатньо ефективним, якщо не припинити контакт з алергеном. Останні дослідження показують, що навіть максимальний ефективний контроль чистоти навколишнього середовища часто не впливає на бажане покращення клінічної картини. Незважаючи на це, у важкому випадку астми необхідно визнати важливість ретельного контролю всіх можливих тригерів, у тому числі алергенів (особливо плісняви Alternaria Alternata, яка є одним з основних алергенів, чутливість до якого асоційована з дуже важкою астмою, що може призводити до фатальних наслідків) [1, 11].

Гастроезофагальний рефлюкс часто виявляють у хворих на БА. Як відомо, ця патологія зустрічається у 60% дітей з астмою середньо-важкого й важкого перебігу. На сьогодні чіткі механізми взаємозв'язку рефлюксної хвороби й погіршення перебігу БА не відомі, однак відзначене поліпшення перебігу цього захворювання при ефективному лікуванні. Синусит/риніт і БА нерідко можуть бути суміжною проблемою, і при ефективному лікуванні можна добитися значного покращення контролю захворювань. Наявність вірусних/бактеріальних інфекцій пазух носа розглядається як можливий чинник загострення астми, але їх вплив на розвиток важкої форми БА не визначено.

Психологічні фактори, наприклад соціальна депривація, найчастіше ігноровані клініцистами, пов'язані з поганим контролем астми. У пацієнтів у віці 6-18 років високі рівні паніки та страху асоційовані з високим ризиком госпіталізації. Конфлікт між батьками й лікарем із приводу лікування дитини, погане обслуговування в лікарні, конфлікт між пацієнтом і персоналом лікарні, ігнорування симптомів депресії у дитини з боку лікаря асоційовані з реальним підвищенням ризику смерті. Проблеми в родині, втрата близького друга або члена сім'ї збільшують ризик загострення, що закінчується смертю. Іноді БА використовується як засіб маніпуляції способом життя. Здатність вищих кортикальних центрів впливати на синтез протизапальних цитокінів активно вивчається, що, можливо, дозволить зрозуміти взаємозв'язок психологічних проблем і поганого контролю астми у багатьох пацієнтів [1].

Іншим чинником розвитку важкої форми БА може бути надмірне використання β_2-агоністів. Дані останніх досліджень підтверджують, що застосування понад два β_2-агоніста на місяць асоційоване з високим ризиком смерті [13, 15]. Існують публікації, які вказують на те, що в частини пацієнтів неконтрольованість БА може бути наслідком підвищеного метаболізму лейкотрієнів. У цих ситуаціях можуть розвиватися епізоди атак астми, які погрожують життю на тлі звичайного контрольованого перебігу хвороби [3, 4, 6].

Різні забруднювачі повітря, ендотоксини, вірусні інфекції дихальних шляхів також можуть підвищувати ризик неконтрольованого перебігу БА. Існують деякі свідчення того, що наявність хламідійної інфекції сприяє розвитку важких форм БА. Низький комплаєнс пацієнта, небажання додержуватися рекомендацій лікаря в значній мірі асоціюються з неконтрольованістю БА. Дитяча астма частіше зустрічається у хлопчиків. Це пов'язано з тим, що структурний розвиток легень у ранньому дитинстві у хлопчиків запізнюються в порівнянні з таким у дівчаток. Важка форма БА у хлопчиків призводить до персистуючого звуження анатомічно вузьких бронхів. Вузькі дихальні шляхи є чинником ризику фатального епізоду БА у дітей.

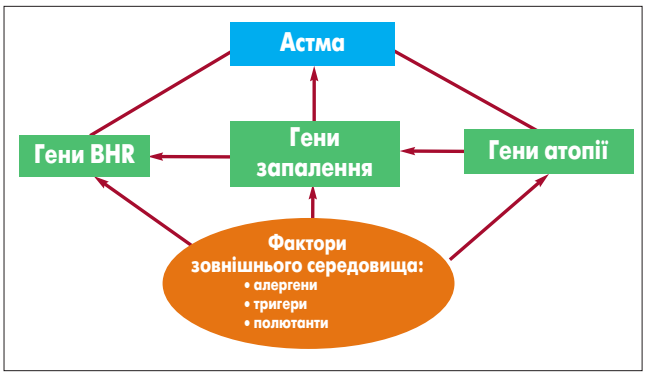

Рис.1. Взаємодія генетичних факторів та факторів зовнішнього середовища в детермінації бронхіальної астми

ZU_2014_respirat_2.qxd 05.05.2014 15:37 Page 45

Астма дитячого віку (3-10 років) не асоційована з ризиком фатальних випадків при важкому перебігу БА, однак у цій віковій групі існує безліч доказів прогресування запалення та розвитку ознак ремоделювання бронхів [3, 7, 9, 14, 15].

У групі дітей старшого віку (10-18 років) найбільш актуальним у клінічній картині є підвищення частоти астматичного статусу. На цей вік випадає пік дитячої смертності від БА. Збільшується роль тригерних факторів (метеозалежності, емоційного стресу, фізичного навантаження, паління, полютанти), що свідчить про зростаючу бронхіальну гіперреактивність. Наявність БА важкої форми значно впливає на якість життя. У цій віковій групі у частини дітей захворювання протікає з ускладненнями. Важливу роль у виборі підходів до лікування пацієнтів старшої вікової групи відіграє зниження чутливості до стероїдів. У зв'язку з цим деякі хворі з важкою формою БА не відповідають на терапію, що вимагає модифікації підходів до неї. Кортикостероїдна резистентність – єдиний відомий у наш час механізм терапевтично-резистентної астми. Інші механізми пропонуються та обговорюються. Первинна кортикостероїдна резистентність рідко трапляється за наявності БА. Навіть вторинна резистентність, яка є кінцевим результатом прогресуючого запалення, і паралельно з нею розвиток ремоделювання бронхів не характерні для педіатричної практики [9].

Перебіг важкої БА в різних вікових групах має різні клінічні особливості (дитяча астма, рання шкільна, підліткова) [10]. В основі вікової гетерогенності лежить еволюція імунного запалення та морфологічних змін у бронхах – від гострого і хронічного запалення у дітей раннього віку до ремоделювання у школярів. Значну роль у формуванні важкої БА відіграють анатомо-фізіологічні особливості розвитку дитини, у тому числі структурна еволюція дихальних шляхів, чутливість до гіпоксії, становлення психоемоційного статусу тощо. У ранньому дитячому віці БА може протікати у вигляді типових нападів експіраторної ядухи, кашлю або персистуючого свистячого видиху. Загострення можуть бути пов'язані з інфікуванням вірусом, що супроводжується підвищенням температури та інтоксикацією. Атопічний дерматит часто є предиктором маніфестації астми. При обстеженні дитини окрім аероалергенів виявляють харчовий чинник сенсибілізації.

З метою прогнозування тяжкого перебігу нападів БА у дітей шкільного віку проводять провокаційний тест із сульфадимезином, за допомогою фотоелектроколориметричного дослідження добової сечі визначають рівень ацетильованого сульфадимезину, у разі, якщо його значення не перевищують 75% від загальної кількості сульфадимезину, прогнозують тяжкий варіант перебігу нападів БА [16].

Інший спосіб прогнозування перебігу БА у дітей полягає в тому, що стан адаптаційних реакцій організму визначають за допомогою показників кардіоінтервалографії: ознак змін функції вегетативної нервової системи, типу відношення до хвороби. У разі виявлення у дітей симпатикотонічної реактивності вегетативної нервової системи, помірного рівня ситуативної тривожності та першого блоку реагування на хворобу прогнозують легкий перебіг БА, а у разі гіперсимпатикотонічної реактивності вегетативної нервової системи, високих рівнів ситуативної тривожності та другого або третього блоку реагування – середньо-важкий перебіг захворювання [17].

Ю.О. Вовк зі співавт. запропонували спосіб прогнозування генетично детермінованої тяжкої атопічної БА у дітей із дерматореспіраторним синдромом, в основі якого лежить застосування полімеразної ланцюгової реакції. При цьому розраховують ступінь ризику реалізації БА у дітей за шкалою критеріїв тяжкості атопії шляхом присвоєння кожному критерію оцінки від 0 до 2 балів, внесення показників до розробленої таблиці, обробки та систематизації отриманих результатів. За цією шкалою легкій формі атопії відповідає оцінка від 0 до 5 балів, середньотяжкій – 5-10 балів, тяжкій – більше 10 балів; дітям із тяжкою формою атопії проводять додатково полімеразну ланцюгову реакцію для виявлення одиничного нуклеотидного поліморфізму Asp299Gly гена Toll-подібного рецептора 4 (позиція 1187, rs4986790), наявність алеля G TLR4 засвідчує та асоціюється з тяжким перебігом атопічної бронхіальної астми [18].

Спеціалістами Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова розроблено низку способів щодо раннього виявлення ризику розвитку БА у міських дітей старшого шкільного віку різної статі методом прогнозування, у міських дітей молодшого шкільного віку різної статі методом прогнозування, у сільських підлітків різної статі та серед сільських дітей молодшого шкільного віку різної статі методом раннього прогнозування ризику розвитку БА; ці способи полягають у визначенні комплексу особливостей показників пальцевої та долонної дерматогліфіки, проводять покроковий дискримінантний аналіз та, відповідно, створюють математичні моделі прогнозу захворювання за допомогою рівнянь [3, 4, 6, 7]. Раннє визначення ризику розвитку БА у сільських дітей молодшого шкільного віку різної статі, у сільських підлітків різної статі, у міських дітей підліткового віку та у міських дітей молодшого шкільного віку також здійснюють методом прогнозування, який полягає в тому, що визначають комплекс антропометричних та соматотипологічних показників, проводять покроковий дискримінантний аналіз і створюють математичні моделі прогнозу захворювання за допомогою рівнянь [19-22].

Спосіб прогнозування високої ймовірності виникнення БА у дитини шляхом збору анамнезу та лабораторного дослідження відрізняється тим, що анамнестично виявляють обтяжену спадковість по материнській лінії щодо хронічних бронхообструктивних захворювань та наявність у дитини ознак бронхіальної обструкції, досліджують рівень загального імуноглобуліну Е у крові; за наявності у бабусь по материнській лінії БА або хронічного обструктивного захворювання легень та хоча б одного епізоду бронхіальної обструкції у дитини і рівня загального імуноглобуліну Е >300 МО/мл визначають високий ризик виникнення БА у дитини [23].

У Росії розроблено перспективний спосіб прогнозування тяжкості перебігу БА у підлітків у пубертатний період шляхом визначення рівня гормонів щитовидної залози трийодтироніну (T_3, мед/л) та тироксину (T_4; мед/л), гормонів гіпофізу – тиреотропного гормону (ТТГ; мед/л), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ; МО/л) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ; мМО/мл) радіоізотопним методом; а також рівня фізичного розвитку підлітка з визначенням соматотипу (мікросоматотипу відповідає 1, мезосоматотипу – 2, макросоматотипу – 3). Розв'язують дискримінантне рівняння, яке для юнаків має такий вигляд: D=19,535 (T_3)+3,973 (T_4)-27,38 (ТТГ)-11,028 (1, 2 або 3)-307,473 (ФСГ)-17,585 (ЛГ), і при значенні дискримінантної функції D>116,44 прогнозують погіршення перебігу БА, а при D<116,44 прогнозують покращення перебігу БА. Для дівчат рівняння має вигляд: D=-4,908 (T_3)-0,052 (T_4)-0,355 (ТТГ)-3,166 (1, 2 або 3)-0,769 (ФСГ)-0,144 (ЛГ), при значенні D>-24,23 прогнозують погіршення перебігу БА, а при D<-24,23 прогнозують покращення перебігу БА. Спосіб дає змогу диференційовано виявляти підлітків із загрозою щодо розвитку і перебігу важкої БА [24].

Таким чином, БА – це мультифакторне захворювання, на формування якого впливають у сукупності генетична схильність і чинники навколишнього середовища. З метою прогнозування перебігу БА взагалі та важкого перебігу зокрема необхідно враховувати клініко-функціональні параметри, особливості психоемоційного та соціального статусу пацієнтів, вплив навколишнього середовища, а також фактори спадковості. Сучасні дослідження свідчать, що схильність до розвитку важкого перебігу БА у дітей зумовлена генотипом атопії (рівень IL-4, IgE, наявність атопічних захворювань у родині). Сьогодні активно вивчається здатність вищих кортикальних центрів впливати на синтез протизапальних цитокінів, що, можливо, дозволить зрозуміти взаємозв'язок психологічних проблем і поганого контролю БА у багатьох пацієнтів.

Література

1. Беседина Е.А. Медико-социальные аспекты прогнозирования течения бронхиальной астмы у детей: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.09 / Е.А. Беседина. – Ростовский госуд. мед ун-т. – Ростов-на-Дону. – 2004. – 24 с.
2. Эффективность стратегий достижения и поддержания контроля над бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики: данные многоцентрового исследования СТРЕЛА-АСТ / А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2010. – № 1. – С. 80-86.
3. Прогнозирование риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей / А.А. Сависько [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 6. – С. 154-157.
5. Фрейдин М.Б. Генетика бронхиальной астмы / М.Б. Фрейдин [и др.] // М.: Атмосфера. – 2010. – 78 с.
6. Сардарян И.С. Фенотипические особенности бронхиальной астмы у детей при различных аллельных полиморфизмах генов «предрасположенности» (GSTT1, GSTM1, ACE, eNOS): автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.09 / И.С. Сардарян. – ГОУВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая мед. академия». – С.-Петербург, 2009. – 22 с.
7. Саркисян Л.К. Течение бронхиальной астмы в зависимости от полиморфизма гена ADRB2 Arg16Gly: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.05./03.00.15 / Л.К. Саркисян; Российский университет дружбы народов. – М. – 2006. – 24 с.
8. Фенотипические особенности атопической бронхиальной астмы у детей с различными генотипами ферментов системы глутатион-трансферазы (GST) и ангиотензин-превращающего фермента (ACE) / И.С. Сардарян [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – № 1. – 2008. – С. 44-48.
9. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с различными генотипами BCLI-полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора / М.В. Жданова [и др.] // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 4. – С. 19-24.
10. Генетические маркеры бронхиальной астмы у детей, больных атопическим дерматитом / Л.М. Огородова [и др.]; Сибирский медицинский университет (Томск), НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (Томск) // Пульмонология. – 2007. – № 4. – С. 37-40.
11. Koppelman G. Genetic testing for asthma / G. Koppelma, G. te Meerman, D. Postma // European Respiratory Journal. – 2008. – Vol. 32. – P. 775-782.
12. Sardaryan I.S. The phenotypical peculiarities of atopic bronchial asthma in children with different genotypes of ACE enzymes / I.S. Sardaryan, L.A. Zhelenina, A.N. Galustyan // European Respiratory Journal. – 2008. – Vol. 2871. – P. 361.
13. National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol / M. Wechsler [et al.] //American Journal Respir. Crit. Care Medicine. – 2006. – V. 173. – P. 519-526.
14. Manolopoulos K.N. ADRB2 Arg16Gly polymorphism in the LARGE trial / K.N. Manolopoulos, F. Karpe // Lancet. – 2010. – Vol. 375 (9716). – P.724-725.
15. Contopoulos-Ioannidis D.G. Meta-analysis of the association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes [Text] / D.G. Contopoulos-Ioannidis, E.N. Manoli, J.P. Ioannidis // Allergy and Clinical Immunol. – 2005. – № 115 (5). – P. 963-972.
16. Пат. 11976 Україна, МПК[6] A 61 B 5/00, G 01 N 33/52, A 61 P 11/06. Спосіб прогнозування тяжкого перебігу нападів бронхіальної астми у дітей шкільного віку [Текст] / Прунчак С. І., Колоскова О. К., Власик Л. І.; заявники і власники патенту Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Державне підприємство «Науково-дослідний інститут медико-екологічних проблем» МОЗ України. – № u 200507089; заявл. 18.07.05; опубл. 16.01.06. – Бюл. № 1. – 1 с.
17. Пат. 36365 А Україна, МПК[6] A 61 B 5/00, A 61 B 10/00. Спосіб прогнозування перебігу бронхіальної астми у дітей [Текст] / Волинець Л.М., Уманець Т.Р., Лапшин В.Ф.; заявник і власник патенту Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. – № 99126717; заявл. 10.12.99; опубл. 16.04.01. – Бюл. № 3. – 1 с.
18. Пат. 61802 Україна, МПК[7] A 61 B 10/00, G 01 N 33/536. Спосіб прогнозування генетично детермінованої тяжкої атопічної бронхіальної астми у дітей із дерматореспіраторним синдромом [Текст] / Вовк Ю.О. [та ін.] (UA); заявники і власники патенту Вовк Ю.О. [та ін.] (UA). – № u 201101359; заявл. 07.02.11; опубл. 25.07.11, Бюл. № 14. – 1 с.
19. Пат. 64903 Україна, МПК[8] A 61 B 10/00. Спосіб раннього визначення ризику розвитку бронхіальної астми у сільських дітей молодшого шкільного віку різної статі методом прогнозування [Текст] / Процюк Т.Л., Петрушенко В.В., Процюк Л.О.; заявник і власник патенту Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u 201104289; заявл. 08.04.11; опубл. 25.11.11. – Бюл. № 22. – 1 с.
20. Пат. 64904 Україна, МПК[8] A 61 B 10/00. Спосіб раннього визначення ризику розвитку бронхіальної астми у сільських підлітків різної статі за допомогою математичного моделювання [Текст] / Процюк Т.Л., Петрушенко В.В., Процюк Л.О.; заявник і власник патенту Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u 201104290; заявл. 08.04.11; опубл. 25.11.11. – Бюл. № 22. – 1 с.
21. Пат. 22290 Україна, МПК[6] A 61 B 10/00. Спосіб визначення ризику розвитку бронхіальної астми у міських дітей підліткового віку [Текст] / Процюк Т.Л.; заявник і власник патенту Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u 200610237; заявл. 25.09.06; опубл. 25.04.07. – Бюл. № 5. – 1 с.
22. Пат. 21865 Україна, МПК[6] A 61 B 10/00. Спосіб раннього визначення ризику розвитку бронхіальної астми у міських дітей молодшого шкільного віку [Текст] / Процюк Т.Л.; заявник і власник патенту Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u 200610190; заявл. 25.09.06; опубл. 10.04.07. – Бюл. № 4. – 1 с.
23. Пат. 65683 Україна, МПК[8] A 61 B 10/00, G 01 N 33/48. Спосіб прогнозування високої ймовірності виникнення бронхіальної астми у дитини [Текст] / Гончарук С.Ф. [та ін.]; заявник і власник патенту Одеський національний медичний університет. – № u 201106722; заявл. 30.05.11; опубл. 12.12.11. – Бюл. № 23. – 1 с.
24. Пат. 2273856 Российская Федерация, МПК[8] G 01 N 33/74, A 61 B 5/107. Способ прогнозирования тяжести течения бронхиальной астмы у подростков при переходе в пубертатный период [Текст] / Шамраева В.В., Бабцева А.Ф.; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Амурская государственная медицинская академия МЗ и СР РФ. – № 2004131432/15; заявл. 27.10.04; опубл. 10.04.06. – Бюл. № 10. – 1 с.