

Влияние возраста и пола на спирометрические параметры у подростков с бронхиальной астмой

К.В. Горбунова¹, Р.Н. Храмова¹, Т. И. Елисеева¹, Д.Ю. Овсянников², С.В. Красильникова¹,
Е.В. Туш¹, Н.И. Кубышева³, О.В. Халецкая¹

¹ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет МЗ РФ, г. Нижний Новгород, Россия

²ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, г. Москва, Россия

³ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия

Abstract

Особенности течения БА у подростков с позиций влияния на него возраста, пола, нельзя считать установленными.

Цель исследования: изучить влияния возраста и пола на характеристики внешнего дыхания у подростков с БА

Материалы и методы исследования: Данные были получены от 367 пациентов с atopической БА в возрасте от 10 до 17 лет, мальчиков 73.6% (270/367), получавших лечение от atopической БА в ДКГБ №1 г. Нижнего Новгорода. Пациенты были разделены на возрастные группы: от 10 до 14 лет – ранний подростковый период (РПП), - 239 пациентов и от 15 до 17 лет – средний подростковый период (СПП), - 128 пациентов. Всем пациентам проведены спирометрические исследования с оценкой форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), соотношения объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) к ФЖЕЛ (ОФВ₁/ФЖЕЛ), средней объемной скорости на отрезке 25-75% кривой поток-объем (СОС₂₅₋₇₅). Оценка спирометрических параметров проводилась с использованием z-критериев Глобальной Легочной Инициативы.

Результаты: в общей группе пациентов показатель zФЖЕЛ был статистически значимо ниже в СПП по сравнению с РПП, $p=0,001$, а показатели zОФВ₁/ФЖЕЛ и zСОС₂₅₋₇₅ статистически значимо выше в СПП, $p=0,020$ и $p=0,022$, соответственно. В когорте мальчиков имели место аналогичные различия спирометрических показателей в РПП и СПП ($p=0,009$, $p=0,002$ и $p=0,002$, соответственно). У девочек значения zФЖЕЛ в СПП статистически значимо ниже, чем в РПП, $p=0,031$, как в общей когорте и когорте мальчиков. При этом у девочек показатели zОФВ₁/ФЖЕЛ и zСОС₂₅₋₇₅, отражающие бронхиальную

проходимость, в СПП были несколько ниже, чем в РПП, однако различия не были статистически значимы, все $p > 0,05$.

Заключение: Таким образом, у мальчиков, но не у девочек, спирометрические параметры, отражающие бронхиальную проходимость, в СПП были статистически значимо выше, чем в РПП. При этом как у мальчиков, так и у девочек, показатели ФЖЕЛ в РПП были выше, чем в СПП, оставаясь выше популяционных медианных значений показателей.

Ключевые слова: *дети, бронхиальная астма, пол, возраст, спирометрические параметры.*

Контактная информация: Елисеева Татьяна Ивановна – д.м.н., проф., проф. каф. госпитальной педиатрии ПИМУ, eliseevati@yandex.ru

Адрес: Россия, 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1. Тел.: (831) 465-66-72

Impact of age and gender on spirometric parameters in adolescents with bronchial asthma

K.V. Gorbunova¹, T.I. Eliseeva¹, S.V. Krasilnikova¹, R.N. Khramova¹, D.Yu. Ovsyannikov², E.V. Tush¹, N.I. Kubysheva³, O.V. Khaletskaya¹

¹Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod

²Patrice Émery Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow

³Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

Abstract

The purpose of research:

Materials and methods of research:

Results:

Conclusion:

Keywords: *children, bronchial asthma, gender, age, spirometric parameters.*

Contact Information: Eliseeva Tatyana Ivanovna – D. Sc. Med., Prof., Prof. Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University, eliseevati@yandex.ru

Address: 10/1, BOX-470, Minin and Pozharsky pl., Nizhny Novgorod, 603950, Russia.
Phone: (831) 465-66-72

Бронхиальная астма (БА) представляет собой гетерогенное заболевание органов дыхания, характеризующееся вариабельной бронхиальной обструкцией дыхательных путей (ДП) и бронхиальной гиперреактивностью (БГР), патогенетической основой которого является хроническое Т2-зависимое аллергическое воспаление респираторного тракта [1]. В настоящее время, несмотря на имеющийся арсенал терапевтических средств, от 40% до 60% пациентов имеют недостаточный уровень контроля БА [2]. По материалам Клинических рекомендаций «Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению» от 2022 года, в перечень факторов риска неблагоприятного течения БА входит подростковый возраст. Тем не менее, влияние возраста и пола на течение БА у детей и подростков нельзя считать установленным [3]. Частично это обусловлено различными подходами к периодизации подросткового возраста. Наибольшее распространение в настоящее время получил подход ВОЗ, согласно которому возраст от 10 до 19 лет рассматривается как подростковый [https://www.who.int/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1; 9]. В соответствии с классификацией подросткового периода, приводимой К.Маркданте и соавторами (педиатрия по Нельсону), период от 10 до 14 лет рассматривается как ранний подростковый период (РПП), от 15 до 17 лет как средний подростковый период (СПП) и 18-19 лет – как поздний подростковый период (ППП) [8, 9].

Сообщается, что в детском возрасте, а именно, в препубертатном периоде, астма встречается чаще и протекает тяжелее у мальчиков, однако до сих пор неясно, почему в этом возрасте мальчики болеют БА чаще, чем девочки. Возможное объяснение заключается в том, что у мальчиков в этом возрасте, чаще, чем у девочек наблюдается дисинаптический рост органов дыхания, что приводит к формированию относительно более узких дыхательных путей у мальчиков по сравнению с девочками [4]. Показано так же, что после старта пубертата частота выявления БА, как и выраженность симптомов, усиливаются у девочек, в то время как у мальчиков наблюдается постепенное снижение частоты выявления и уменьшение выраженности симптомов БА к концу полового

созревания (стадии Таннера 4–5) [5]. Эти данные свидетельствуют о наличии факторов, обуславливающих неравенство полов в течении БА и подростков.

Таким образом, особенности течения БА у подростков с позиций влияния на него возраста, пола, нельзя считать установленными [6, 7].

В связи с этим цель настоящего исследования – изучить влияния возраста и пола на характеристики внешнего дыхания у подростков с БА.

Материалы и методы

Формирование когорты пациентов. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. Информированное согласие было получено от пациентов в возрасте от 15 до 17 лет и от родителей пациентов в возрасте до 15 лет в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011 г. «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан». Данные были получены от 367 пациентов с atopической БА в возрасте от 10 до 17 лет, мальчиков 73.6% (270/367), получавших лечение от atopической БА в Детской городской клинической больнице №1 г. Нижнего Новгорода, Россия, в 2017-2023 годах.

Дизайн исследования: одноцентровое наблюдательное поперечное пилотное

Критериями включения в исследование были:

- 1) диагноз БА, установленный в соответствии с действующими международными согласительными документами (GINA, 2016-2021) [1],
- 2) возраст пациентов от 10 до 17 лет,
- 3) сатурация крови > 96%

Критериями невключения были:

- 1) наличие острых инфекционных заболеваний и лихорадки,
- 2) наличие сахарного диабета, аутоиммунных нарушений, первичных иммунодефицитов, онкологических заболеваний,
- 3) системное применение глюкокортикоидов
- 4) подозрение на рестриктивные нарушения по данным спирометрии (z FVC < -1,645)

Объективные измерения. Всем пациентам были оценены основные антропометрические показатели. Антропометрические параметры (рост, масса тела и ИМТ) оценивались с использованием таблиц, разработанных ВОЗ, с учетом пола и возраста пациентов (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards>).

Расчет ИМТ: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$

Расчет z-критерия роста, ИМТ выполнен с использованием калькулятора (<https://www.bcm.edu/bodycomplab/BMIapp/BMI-calculator-kids.html>).

В исследовании использована классификация подросткового периода, включающая в себя ранний подростковый период (РПП) (от 10 до 14 лет) и средний подростковый период (СПП) (от 15 до 17 лет) [8, 9].

Оценка функции внешнего дыхания. Спирометрические исследования проводились с использованием пневмоспирометра MasterScreen (Jaeger, Германия). При анализе данных спирометрии оценивали следующие параметры:

ФЖЕЛ (л) – форсированная жизненная емкость легких, отражает объем легких,

ОФВ₁ (л/с) – объем форсированного за 1 секунду,

ОФВ₁/ФЖЕЛ – индекс, являющийся основным параметром спирометрии для диагностики обструктивных нарушений,

СОС₂₅₋₇₅ (л/с) - средняя объемная скорость воздушного потока при форсированном выдохе в диапазоне от 25 до 75 % форсированной жизненной ёмкости лёгких.

Z-критерии (z) ФЖЕЛ, ОФВ₁ и СОС₂₅₋₇₅, а также ОФВ₁/ФЖЕЛ были рассчитаны с использованием калькулятора Глобальной инициативы по функции легких (<http://glicalculator.ersnet.org/index.html>), созданный при поддержке Европейского респираторного общества (ERS, <https://www.ersnet.org>).

Статистический анализ проводился с использованием Statgraphics Centurion v.16. Для количественных данных были рассчитаны стандартизованная асимметрия и эксцесс, чтобы проверить выборки на нормальность распределения. Большинство рассчитанных значений находились за пределами диапазона от -2 до +2, поэтому большинство рассмотренных количественных выборок отличались от нормального распределения и нуждались в непараметрических статистических тестах. Данные представлены в виде M [Q1; Q3], где M - медиана, [Q1; Q3] – интерквартильный размах.

Для сравнения количественных переменных в 2-х независимых группах использовался критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Исследование было пилотным, расчет объема выборки не проводился.

Результаты

Всего в исследование было включено 367 пациентов в возрасте 13,0 [11,0; 15,0] лет, мальчиков 73,6% (270/367), Таблица 1. Мальчики и девочки были сопоставимы по возрасту, $z_{\text{Рост}}$, $z_{\text{ИМТ}}$, $p=0,717$, $p=0,141$, $p=0,143$, соответственно.

В раннем и позднем подростковых периодах группы мальчиков и девочек были сопоставимы по возрасту и антропометрическим показателям, все $p > 0,05$. Следует отметить, что в раннем подростковом периоде показатель $z_{\text{ИМТ}}$ у мальчиков был несколько выше, чем у девочек, различия имели характер тенденции, $p=0,067$.

Таблица 1. Сравнительная характеристика антропометрических показателей у пациентов в раннем и позднем возрастных периодах.

Возрастной период	Антропометрические параметры	Все, n=367	Мальчики, n=270	Девочки, n=97	p
Все	Возраст	13,0 [11,0; 15,0]	13,0 [11,0; 16,0]	13,0 [11,0; 15,0]	0,717
	$z_{\text{Рост}}$	0,5 [-0,07; 1,1]	0,54 [-0,02; 1,21]	0,48 [-0,26; 0,89]	0,141
	$z_{\text{ИМТ}}$	0,32 [-0,49; 1,11]	0,41 [-0,43; 1,13]	-0,05 [-0,58; 1,05]	0,143
РПП	Возраст	12,0 [10,0; 13,0]	12,0 [11,0; 13,0]	12,0 [10,0; 13,0]	0,506
	$z_{\text{Рост}}$	0,5 [-0,2; 1,14]	0,53 [-0,03; 1,25]	0,42 [-0,22; 0,74]	0,201
	$z_{\text{ИМТ}}$	0,47 [-0,38; 1,22]	0,56 [-0,29; 1,23]	-0,04 [-0,59; 1,05]	0,067
СПП	Возраст	16,0 [15,0; 16,5]	16,0 [15,0; 16,0]	16,0 [15,0; 17,0]	0,184
	$z_{\text{Рост}}$	0,5 [-0,03; 1,10]	0,55 [0,03; 1,14]	0,48 [-0,31; 1,09]	0,451
	$z_{\text{ИМТ}}$	0,08 [-0,75; 1,05]	0,09 [-0,77; 1,04]	-0,04 [0,59; 1,05]	0,837

РПП – ранний подростковый период, СПП – средний подростковый период,
 $z_{\text{ИМТ}}$ – z-критерий ИМТ (индекса массы тела)

В общей группе пациентов показатель zФЖЕЛ был статистически значимо выше в РПП, $p=0,001$, а показатели zОФВ₁/ФЖЕЛ и zСОС₂₅₋₇₅ статистически значимо выше в СПП, $p=0,020$ и $p=0,022$, соответственно, Таблица 2. У мальчиков данные закономерности с учетом возраста также имели место ($p=0,009$, $p=0,002$ и $p=0,002$, соответственно). У девочек значения zФЖЕЛ в СПП статистически были статистически значимо ниже, чем в раннем подростковом периоде, $p=0,031$. Значения zОФВ₁/ФЖЕЛ и zСОС₂₅₋₇₅ у девочек в СПП были ниже, чем в РПП, однако различия статистически не были значимы, все $p>0,05$.

Таблица 2. Сравнительная характеристика спирометрических показателей у пациентов в раннем и позднем подростковых периодах с учетом пола.

Возрастной период	Антропометрические параметры	Все	РПП	СПП	p
Все, n=367	zФЖЕЛ	0,81 [0,09; 1,64]	0,93 [0,22; 1,87]	0,64 [-0,20; 1,30]	0,001
	zОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-1,34 [-2,14; -0,45]	-1,47 [-2,18; -0,70]	-1,03 [-2,08; -0,26]	0,020
	zСОС ₂₅₋₇₅	-1,20 [-2,04; -0,26]	-1,34 [-2,10; -0,37]	-0,81 [-1,85; -0,06]	0,022
Мальчики, n=270	zФЖЕЛ	0,82 [0,10; 1,57]	0,93 [0,22; 1,73]	0,65 [-0,20; 1,29]	0,009
	zОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-1,37 [-2,17; -0,44]	-1,56 [-2,29; -0,72]	-0,94 [-2,04; -0,10]	0,002
	zСОС ₂₅₋₇₅	-1,32 [-2,15; -0,22]	-1,49 [-2,16; -0,43]	-0,70 [-1,71; -0,09]	0,002
Девочки, n=97	zФЖЕЛ	0,73 [0,09; 1,80]	1,09 [0,29; 2,00]	0,49 [-0,20; 1,31]	0,031
	zОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-1,33 [-2,05; -0,56]	-1,31 [-2,01; -0,45]	-1,37 [-2,30; -0,56]	0,542
	zСОС ₂₅₋₇₅	-1,08 [-1,81; -0,37]	-1,08 [-1,66; -0,36]	-1,13 [-2,45; -0,44]	0,386

РПП – ранний подростковый период, СПП – средний подростковый период, zФЖЕЛ – z-критерий ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), zОФВ₁/ФЖЕЛ – z-критерий отношения ОФВ₁ (объем форсированного за 1 секунду) /ФЖЕЛ, zСОС₂₅₋₇₅ (л/с) – z-критерий СОС₂₅₋₇₅ (средняя объемная скорость воздушного потока при форсированном выдохе в диапазоне от 25 до 75 % форсированной жизненной ёмкости лёгких).

Значения $z\Phi\text{ЖЕЛ}$, $z\text{ОФВ}_1/\Phi\text{ЖЕЛ}$ у мальчиков и девочек в однотипные подростковые периоды были сопоставимы, все $p > 0,05$, Таблица 3. У девочек в РПП показатель $z\text{СОС}_{25-75}$ статистически значимо был выше, чем у мальчиков в этом же периоде, $p = 0,032$. В СПП показатель $z\text{СОС}_{25-75}$, наоборот, выше у мальчиков, однако данная закономерность статистически не была значима и имела характер тенденции, $p = 0,090$.

Таблица 3. Сравнительная характеристика спирометрических показателей у мальчиков и девочек с учетом подросткового периода.

Возрастной период	Антропометрические параметры	Все, n=367	Мальчики, n=270	Девочки, n=97	p
Все	$z\Phi\text{ЖЕЛ}$	0,81 [0,09; 1,64]	0,82 [0,10; 1,57]	0,73 [0,09; 1,80]	0,839
	$z\text{ОФВ}_1/\Phi\text{ЖЕЛ}$	-1,34 [-2,14; -0,45]	-1,37 [-2,17; -0,44]	-1,33 [-2,05; -0,56]	0,673
	$z\text{СОС}_{25-75}$	-1,20 [-2,04; -0,26]	-1,32 [-2,15; -0,22]	-1,08 [-1,81; -0,37]	0,539
РПП	$z\Phi\text{ЖЕЛ}$	0,93 [0,22; 1,87]	0,93 [0,22; 1,73]	1,09 [0,29; 2,00]	0,669
	$z\text{ОФВ}_1/\Phi\text{ЖЕЛ}$	-1,47 [-2,18; -0,70]	-1,56 [-2,29; -0,72]	-1,31 [-2,01; -0,45]	0,114
	$z\text{СОС}_{25-75}$	-1,34 [-2,10; -0,37]	-1,49 [-2,16; -0,43]	-1,08 [-1,66; -0,36]	0,032
СПП	$z\Phi\text{ЖЕЛ}$	0,64 [-0,20; 1,30]	0,65 [-0,20; 1,29]	0,49 [-0,20; 1,31]	0,877
	$z\text{ОФВ}_1/\Phi\text{ЖЕЛ}$	-1,03 [-2,08; -0,26]	-0,94 [-2,04; -0,10]	-1,37 [-2,30; -0,56]	0,144
	$z\text{СОС}_{25-75}$	-0,81 [-1,85; -0,06]	-0,70 [-1,71; -0,09]	-1,13 [-2,45; -0,44]	0,090

РПП – ранний подростковый период, СПП – средний подростковый период,
 $z\Phi\text{ЖЕЛ}$ – z-критерий $\Phi\text{ЖЕЛ}$ (форсированная жизненная емкость легких),
 $z\text{ОФВ}_1/\Phi\text{ЖЕЛ}$ – z-критерий отношения ОФВ_1 (объем форсированного за 1 секунду) / $\Phi\text{ЖЕЛ}$,
 $z\text{СОС}_{25-75}$ (л/с) – z-критерий СОС_{25-75} (средняя объемная скорость воздушного потока при форсированном выдохе в диапазоне от 25 до 75 % форсированной жизненной ёмкости лёгких).

Обсуждение

В настоящем исследовании нами было оценено влияние возраста и пола на спирометрические параметры у подростков с БА.

В нашем исследовании в общей группе пациентов показатель $z_{\text{ФЖЕЛ}}$ был статистически значимо ниже в СПП по сравнению с РПП, $p=0,001$, а показатели $z_{\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}}$ и $z_{\text{СОС}_{25-75}}$ статистически значимо выше в СПП, $p=0,020$ и $p=0,022$, соответственно. В когорте мальчиков имели место аналогичные различия спирометрических показателей в РПП и СПП ($p=0,009$, $p=0,002$ и $p=0,002$, соответственно). У девочек значения $z_{\text{ФЖЕЛ}}$ в СПП статистически значимо ниже, чем в РПП, $p=0,031$, как в общей когорте и когорте мальчиков. При этом у девочек показатели $z_{\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}}$ и $z_{\text{СОС}_{25-75}}$, отражающие бронхиальную проходимость, в СПП были несколько ниже, чем в РПП, однако данные закономерности статистически не значимы, все $p>0,05$. Таким образом, у мальчиков, но не у девочек, спирометрические параметры, отражающие бронхиальную проходимость, в СПП были статистически значимо выше, чем в РПП. При этом как у мальчиков, так и у девочек, показатели ФЖЕЛ в РПП были выше, чем в СПП, оставаясь выше популяционных медианных значений показателей.

При сопоставлении спирометрических показателей у мальчиков и девочек в однотипные возрастные периоды статистически значимых различий $z_{\text{ФЖЕЛ}}$ и $z_{\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}}$ выявлено не было, все $p>0,05$. Однако медианные значения $z_{\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}}$ у мальчиков в РПП были ниже, чем у девочек, хотя и статистически не значимы, $p=0,114$. Данные результаты косвенно согласуются с эпидемиологическими исследованиями детской астмы, которые продемонстрировали, что мальчики препубертатного возраста болеет астмой чаще [10, 11].

У девочек в РПП показатель $z_{\text{СОС}_{25-75}}$ был статистически значимо выше, чем у мальчиков в этом же периоде, $p=0,032$. В СПП показатель $z_{\text{СОС}_{25-75}}$, наоборот, выше у мальчиков, однако данная закономерность статистически не значима и носит характер тенденции, $p=0,090$. Согласно некоторым исследованиям, после полового созревания, гормональные изменения у девочек могут способствовать развитию астмы [12, 13]. Кроме того, результаты исследований демонстрируют, что девочки, у которых менархе наступает в более раннем возрасте, имеют более высокий риск развития астмы после полового созревания, чем девочки, у которых менархе наступает позже [13].

Таким образом, спирометрические параметры, отражающие бронхиальную проходимость, в РПП у мальчиков в целом несколько ниже, чем у девочек. В СПП на фоне полового созревания у девочек сданные спирометрические параметры становятся ниже, чем у мальчиков.

Ограничением нашего исследования следует признать одноцентровой и поперечный характер исследования. Также ограничением является отсутствие анализа полового развития подростков и менструального цикла у девушек.

***Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.*

***Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.*

***Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.*

***Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.*

***Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.*

***Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.*

Gorbunova K.V. 0000-0003-4985-1546

Eliseeva T.I. 0000-0002-1769-3670

Krasilnikova S.V. 0000-0001-6153-6691

Khramova R.N. 0000-0002-2396-5054

Ovsyannikov D.Yu. 0000-0002-4961-384X

Tush E.V. 0000-0002-5961-9794

Kubysheva N.I. 0000-0002-5582-5814

Khaletskaya O.V. 0000-0002-8531-3174

Список литературы:

1. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2020. www.ginasthma.org. 2020.
2. Анохина Т.Н., Белевский А.С. Трудная для контроля бронхиальная астма: всегда ли это тяжелая форма заболевания? *Астма и аллергия*. 2016;2:31–36.
3. Чучалин А.Г. и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):393-447. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>
4. Р.Н. Храмова, Т.И. Елисеева, Д.Ю. Овсянников, Е.В. Туш, К.Д. Воронина, А.Л. Гудим, Е.А. Горобец, Н.И. Кубышева, Л.Б. Постникова, О.В. Халецкая. Влияние возраста и антропометрических характеристик на встречаемость дисананпсиса у детей и подростков с бронхиальной астмой. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2023; 102 (2): 52–56. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-52-56.
5. Shah R, Newcomb DC. Sex Bias in Asthma Prevalence and Pathogenesis. *Front Immunol*. 2018 Dec 18;9:2997. doi: 10.3389/fimmu.2018.02997. PMID: 30619350; PMCID: PMC6305471.
6. Rosário CS, Cardozo CA, Neto HJC, Filho NAR. Do gender and puberty influence allergic diseases? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021 Mar 1;49(2):122-125. doi: 10.15586/aei.v49i2.49. PMID: 33641303.
7. Keller T. *et al*. The sex-shift in single disease and multimorbid asthma and rhinitis during puberty - a study by MeDALL. *Allergy*. 2018 Mar;73(3):602-614. doi: 10.1111/all.13312. Epub 2017 Nov 7. PMID: 28960325; PMCID: PMC5836860.
8. Основы педиатрии по Нельсону / Карен Маркданте, Роберт Клигман; [перевод с английского Е.В. Токаревой]. – 8-е издание. – Москва: Эксмо, 2021. – 848с. – 298с.
9. Christie D, Viner R. Adolescent development. *BMJ*. 2005 Feb 5;330(7486):301-4. doi: 10.1136/bmj.330.7486.301. PMID: 15695279; PMCID: PMC548185.
10. Licari A. *et al*. (2018) Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 31 (2):44–55. doi: 10.1089/ped.2018.0886
11. Fuchs O. *et al*. (DZL) ASGapotGCfLR (2018) The all age asthma cohort (ALLIANCE) - from early beginnings to chronic disease: a longitudinal cohort study. *BMC Pulm Med* 18 (1):140. doi: 10.1186/s12890-018-0705-6
12. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev*. 2021 Nov 17;30(162):210067. doi: 10.1183/16000617.0067-2021. PMID: 34789462; PMCID: PMC8783601.

13. Salam MT, Wenten M, Gilliland FD. Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in young women. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 May;117(5):1001-7. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.004. PMID: 16675325.