

EDN: <https://elibrary.ru/iyykqt>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-12-826-829>

УДК 613.646:616.248

© Бримкулов Н.Н., Винников Д.В., 2023

Бримкулов Н.Н.<sup>1</sup>, Винников Д.В.<sup>2,3</sup>**Бронхиальная астма и работа на высокогорных рудниках**<sup>1</sup>Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, ул. Ахунбаева, 92, Бишкек, Кыргызская Республика, 720020;<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования, ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198;<sup>3</sup>НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби» Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, пр-т аль-Фараби, 71, Алматы, Казахстан, 050040

В медицине труда ведение пациентов при предварительном и периодическом медицинском осмотре для работы во вредных условиях, например, в условиях высокогорья, может оказаться непростой задачей. К числу однозначных противопоказаний к работе на высокогорье относится бронхиальная астма, однако в свете последних успехов в достижении контроля астмы, внедрения новых видов терапии, данный вопрос может требовать дополнительного обсуждения. В статье приводятся аргументы как в пользу допуска больных бронхиальной астмой на высокогорье, так и против такого решения. К первой группе относятся элиминация аллергенов, многолетние успехи в лечении бронхиальной астмы на высокогорье, а также то, что решение о недопуске было популярным в эпоху до внедрения эффективной базисной терапии бронхиальной астмы ингаляционными кортикостероидами. К группе аргументов против относятся холодный воздух, возможная компенсация только на относительно небольших высотах, а также удаленность, невозможность полного контроля комплайенса пациента и наличие типичных производственных вредностей в виде аллергенов и раздражителей на производстве. Особо подчеркивается слабость доказательной базы, крайне скудное число опубликованных исследований и необходимость тщательного планирования и осуществления высококачественных проспективных наблюдений за работниками высокогорных рудников, которые могут лечь в основу формирования доказательной базы для корректировки положений о допуске в будущем.

**Этика.** Исследование не требовало получения разрешения.

**Ключевые слова:** высокогорье; астма; годность к работе; горнодобывающая промышленность; проспективные наблюдения

**Для цитирования:** Бримкулов Н.Н., Винников Д.В. Бронхиальная астма и работа на высокогорных рудниках. *Мед. труда и пром. экол.* 2023; 63(12): 826–829. <https://elibrary.ru/iyykqt> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-12-826-829>

**Для корреспонденции:** Винников Денис Владимирович, заведующий научно-исследовательской лабораторией профессиональных рисков для здоровья, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, д-р мед. наук. E-mail: [denisvinnikov@mail.ru](mailto:denisvinnikov@mail.ru)

**Участие авторов:**

Бримкулов Н.Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование;

Винников Д.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 18.10.2023 / Дата принятия к печати: 05.12.2023 / Дата публикации: 29.12.2023

Nurlan N. Brimkulov<sup>1</sup>, Denis V. Vinnikov<sup>2,3</sup>**Bronchial asthma and work in high-altitude mines**<sup>1</sup>I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, 92, Akhunbaev St., Bishkek, Kyrgyz Republic, 720020;<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198;<sup>3</sup>al-Farabi Kazakh National University, 71, Al-Farabi Ave., Almaty, Kazakhstan, 050040

In occupational health, the management of patients with preliminary and periodic medical examinations for work in harmful conditions, for example, in high-altitude conditions, can be a difficult task. Bronchial asthma is one of the unequivocal contraindications to work in the highlands, however, in light of recent successes in achieving asthma control and the introduction of new types of therapy, this issue may require additional discussion. The article presents arguments both in favor of admitting patients with bronchial asthma to the highlands and against such a decision. The first group includes the elimination of allergens, long-term successes in the treatment of bronchial asthma in the highlands, as well as the fact that the decision not to allow it was popular in the era before the introduction of effective basic therapy for bronchial asthma with inhaled corticosteroids. The group of arguments "against" includes cold air, possible compensation only at relatively low altitudes, as well as remoteness, the inability to fully control compliance with patient requirements and the presence of typical industrial hazards in the form of allergens and irritants in production. It is particularly possible to emphasize the weakness of the evidence base, the extremely scarce number of published studies and the need for careful planning and conducting high-quality prospective observations of high-altitude mine workers, which can serve as a basis for the formation of an evidence base for adjusting admission conditions in the future.

**Ethics.** The study did not require permission.

**Keywords:** highlands; asthma; fit for work; mining industry; prospective observations

**For citation:** Brimkulov N.N., Vinnikov D.V. Bronchial asthma and work in high-altitude mines. *Med. truda i prom. ekol.* 2023; 63(12): 826–829. <https://elibrary.ru/iyykqt> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-12-826-829> (in Russian)

**For correspondence:** Denis V. Vinnikov, the Head of the Scientific Research Laboratory of Occupational Health Risks, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Dr. of Sci. (Med.). E-mail: [denisvinnikov@mail.ru](mailto:denisvinnikov@mail.ru)

**Information about the authors:** Brimkulov N.N. <https://orcid.org/0000-0002-7821-7133>  
Vinnikov D.V. <https://orcid.org/0000-0003-0991-6237>

**Contribution:**

Brimkulov N.N. — the concept and design of the study, editing;

Vinnikov D.V. — the concept and design of the study, writing the text.

**Funding.** The study had no funding.**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

Received: 18.10.2023 / Accepted: 05.12.2023 / Published: 29.12.2023

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание, при котором к настоящему моменту определено несколько эндотипов, наиболее частым из которых является Т2-ассоциированная аллергическая астма. Присущий такой астме тип воспаления также встречается при аллергическом рините, атопическом дерматите и эозинофильном эзофагите, поэтому эти заболевания часто сочетаются. К настоящему моменту достигнут значительный прогресс в лечении астмы и достижении контроля над заболеванием, в первую очередь благодаря внедрению ингаляционных стероидов (ИГКС), комбинированных препаратов ИГКС с длительнодействующими, эффективными бронходилататорами и даже биологической терапии в виде анти-*IgE* препаратов [1–4], а также анти-*IL-5* препаратов [5, 6] и других новых, перспективных видов таргетной терапии. Несмотря на такие значительные успехи в лечении, степень контроля астмы в целом в популяции больных остаётся неудовлетворительной, а уровень обучения пациентов и овладения ими навыками самоконтроля — неприемлемо низким даже несмотря на доступность терапии [7].

В медицине труда вопросы ведения пациентов при предварительном и периодическом медицинском осмотре для работы во вредных условиях, например, в условиях высокогорья, могут оказаться непростой задачей. В Кыргызской Республике, где в условиях высокогорья (2500 м над уровнем моря и выше) ведётся промышленная добыча золота, вопросы противопоказаний к работе, перечня необходимых обследований и состава комиссии определяются Постановлением Правительства от 2011 г.<sup>1</sup>, в котором в числе работ перечислены работы в отдалённых, включая высокогорные, условиях. К числу однозначных противопоказаний к работе на высокогорье относятся и БА. Важно отметить, что в контексте данной дискуссии мы не рассматриваем так называемую профессиональную астму, при которой до работы пациент не болел БА, а заболевание вызвано воздействием аллергенов на рабочем месте. Фокус внимания данного сообщения здесь и далее направлен на изначально существующую у пациента БА, при которой необходимо решить вопрос о годности или негодности к работе в условиях высокогорья на предварительном и в ряде случаев — на периодическом медицинском осмотре.

С одной стороны, условия добычи полезных ископаемых на высокогорье отличаются значительной удалённостью от места оказания квалифицированной медицинской помощи, что может служить веским основанием для недопуска пациентов с БА к работе в таких условиях [8]. Однако основным аргументом в пользу такого решения могут служить результаты отдельных исследований, проведённых на больных БА, поднимавшихся на высокогорье, в которых относительно стабильное состояние пациента сохраняется, возможно, лишь на относительно небольших высотах [9, 10]. В таких единичных работах имелись

определённые ограничения, наиболее важным из которых является малый размер выборки [11, 12], что не позволяет прийти к определённому и однозначному заключению [9, 10]. Даже несмотря на значительное снижение количества аллергенов, которое должно обуславливать улучшение состояния пациентов с БА на высокогорье [13], а также меньшее загрязнение воздуха мелкими взвешенными частицами [14], холодный воздух высокогорья, тем не менее, может провоцировать потерю контроля над заболеванием [15]. Таким образом, сочетание холодного воздуха с отдалённостью от мест оказания квалифицированной помощи сильно ограничивают возможности больных астмой по длительному нахождению на высокогорье.

С другой стороны, значимое снижение концентрации аллергенов, пропорциональное высоте [13], оказывает терапевтическое действие при БА. Так, высокогорная климатотерапия является методом, который широко использовался ранее в эпоху до появления ИГКС и продолжает использоваться в настоящее время у больных с атопической БА. Многолетние исследования учёных Национального центра кардиологии и терапии на высокогорном стационаре Туя-Ашуу (3200 метров над уровнем моря) в Кыргызской Республике, а также исследования коллег в Италии, Франции, Словакии, Латинской Америке, Швейцарии и других странах доказали значительное улучшение состояния больных такой астмой на высокогорье [16–20]. Систематический обзор исследований, проведённых в разных странах, также продемонстрировал значимое улучшение показателей функции внешнего дыхания [21].

Механизмы положительного влияния высокогорья разнообразны, детально описаны в соответствующих исследованиях и не ограничены лишь усилением эндогенного синтеза кортизола [20]. Вероятно также, что уменьшение уровня выделяемого монооксида азота (NO), регистрируемое при подъёме на высокогорье [22, 23], как раз отражает снижение выраженности воспаления в дыхательных путях, хотя с другой стороны может отражать сдвиг системы NO-эндотелин в сторону эндотелина, что может в свою очередь запускать каскад процессов повышения давления в лёгочной артерии. Помимо этого, многие исследования, продемонстрировавшие терапевтическое действие высокогорья, были проведены до широкого внедрения ИГКС, поэтому можно ожидать, что в настоящее время возможно достичь ещё большего контроля над заболеванием на высокогорье при условии регулярного приёма пациентами достаточных доз ИГКС. Все эти аргументы внушают достаточный оптимизм в отношении прогноза при БА на высокогорье.

Однако главным препятствием для допуска работника с астмой на работу на высокогорных промышленных предприятиях может быть присутствие на рабочем месте производственных вредностей, некоторые из которых могут выступать аллергенами и irritантами и провоцировать ухудшение течения БА [24–26]. В периодической медицинской мировой литературе не обнаружено ни одного исследования оценки прогноза БА при работе на высокогорье, тем более которое бы учитывало эндотип астмы, степень её контроля, приём ИГКС, маркеры активности

<sup>1</sup> Постановление Правительства КР от 16 мая 2011 года № 225 «Об утверждении нормативных правовых актов Кыргызской Республики в области общественного здравоохранения». <https://clck.ru/376Uqw>

воспаления и другие показатели. В самом большом на сегодняшний день исследовании течения заболеваний на высокогорье у строителей высокогорной железной дороги [27] в Китае (15 из почти 100 тыс. работников имели аллергическую БА) у большинства астматиков состояние значительно улучшилось на высокогорье, у некоторых симптомы полностью исчезли. В другом эпидемиологическом когортном наблюдении за работниками высокогорного рудника Кумтор в Кыргызской Республике [28, 29], за которыми проспективно наблюдали в течение 12 лет после трудоустройства, больные астмой, согласно действующему закону, к работе допущены не были, поэтому оценить прогноз при этом заболевании в рамках данного исследования не удалось. Иными словами, существующая до настоящего момента доказательность в отношении прогноза БА при работе на высокогорье ограничена лишь одним исследованием.

Отдельно следует остановиться на показателях функции внешнего дыхания относительно здоровых работников даже при отсутствии у них БА [30]. На руднике Кумтор в Кыргызской Республике получены убедительные доказательства ускоренного ежегодного снижения спирометрических показателей по данным проспективных исследований в процессе периодического ежегодного медицинского осмотра [31, 32]. В группу были включены все работники, включая работающих непосредственно на производстве, а также на рабочих местах без известных и типичных вредных факторов горнодобывающего производства, как, например, в службе безопасности или офисе. Было показано, что у всех работников высокогорного предприятия отмечается значительно ускоренное снижение спирометрических показателей (75 мл в год объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>)) в сравнении с общепринятой нормой в общей популяции (40–45 мл в год ОФВ<sub>1</sub>). Хотя больных БА среди работников рудника не было, такое ускоренное снижение даже у относительно здоровых людей ставит под сомнение благоприятный прогноз при БА в таких условиях. Более того, несмотря на широкое внедрение доказательности в медицинскую практику, данное исследование является единственным в мире проспективным исследованием на рабочих местах, подвергающихся одновременно воздействию традиционных вредных факторов золотодобывающего производства и гипобарической гипоксии. Поэтому выявленную в нём закономерность необходимо подтвердить в аналогичных условиях в других странах, и в случае

такого подтверждения к вопросу допуска работников с БА и даже ХОБЛ необходимо относиться серьёзнее.

В свете отсутствия полноценных исследований предполагаем, что к работе с таким уникальным сочетанием внешних факторов могут допускаться только больные лёгкой интермиттирующей атопической БА с полностью сохранёнными показателями функции внешнего дыхания. Более того, удалённость таких рудников может сыграть «злую шутку» с пациентами, когда в случае ухудшения помощь будет оказать невозможно, поэтому мы также предлагаем, чтобы вопрос о допуске обсуждался только с теми работниками — больными БА, которые безоговорочно принимают терапию комбинированными препаратами в полном объёме с документированным комплайенсом [33]. В настоящее время эффективность ИГКС в сочетании с бронходилататорами и даже тройной терапией не вызывает сомнения и является базисной терапией для большинства больных БА [34–37]. Необходимо, вероятно, также документировать эффект от лечения, и в настоящее время имеется достаточный арсенал маркеров достижения эффекта от лечения, включая традиционные (опросники, оценка качества жизни) и инструментальные методы верификации активности воспаления ( $FeNO$ ) [38, 39]. Применение современных телемедицинских технологий позволяет более эффективно обеспечить контроль болезни и может быть использовано в высокогорных и отдалённых производственных условиях [40]. Однако предлагаемую тактику ведения таких работников необходимо протестировать в качественных проспективных наблюдениях, а решение о внесении предложения об осторожном допуске к работе таких пациентов принимать взвешенно.

В заключение следует отметить, что действующее в настоящее время положение о недопуске больных астмой к работе на высокогорье требует дополнительной экспертизы или даже пересмотра в свете имеющегося эффективного лечения, позволяющего держать БА под контролем, и накопленных научных доказательств положительного влияния горного климата на течение БА. Однако наличие аллергенов и раздражителей на объектах промышленного производства на высокогорье может нивелировать позитивный эффект для больных БА. Поэтому остро встаёт вопрос о планировании и проведении высококачественных наблюдательных исследований за работниками высокогорных промышленных предприятий с целью построения будущих изменений в нормативную базу о допуске к работе на основе доказательности.

### Список литературы / References

1. Bousquet J., Humbert M., Gibson P.G., Kostikas K., Jaumont X., Pfister P., et al. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9(7): 2702–14.
2. Fu Z., Xu Y., Cai C. Efficacy and safety of omalizumab in children with moderate-to-severe asthma: a meta-analysis. *J. Asthma Off. J. Assoc. Care Asthma.* 2021; 58(10): 1350–8.
3. Fenu G., La Tessa A., Calogero C., Lombardi E. Severe pediatric asthma therapy: Omalizumab-A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety profile. *Front. Pediatr.* 2022; 10: 1033511.
4. Henriksen D.P., Bodtger U., Sidenius K., Maltbaek N., Pedersen L., Madsen H., et al. Efficacy of omalizumab in children, adolescents, and adults with severe allergic asthma: a systematic review, meta-analysis, and call for new trials using current guidelines for assessment of severe asthma. *Allergy Asthma Clin. Immunol. Off. J. Can. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 16: 49.
5. Charles D., Shanley J., Temple S.N., Rattu A., Khaleva E., Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 52(5): 616–27.
6. Padilla-Galo A., Levy-Abitbol R., Oliveira C., Valencia Azcona B., Pérez Morales M., Rivas-Ruiz F., et al. Real-life experience with benralizumab during 6 months. *BMC Pulm Med.* 2020; 29(20): 184.
7. Vinnikov D., Raushanova A., Mukatova I., Nurpeissov T., Kushekbayeva A., Toxarina A., et al. Asthma control in Kazakhstan: need for urgent action. *BMC Pulm Med.* 2023; 23(1): 7.
8. Veerrier D., Greenberg M.I. Occupational health of miners at

- altitude: adverse health effects, toxic exposures, pre-placement screening, acclimatization, and worker surveillance. *Clin Toxicol Phila Pa.* 2011; 49(7): 629–40.
9. Cogo A., Fiorenzano G. Bronchial asthma: advice for patients traveling to high altitude. *High Alt Med Biol.* 2009; 10(2): 117–21.
  10. Doan D., Luks A.M. Wilderness and adventure travel with underlying asthma. *Wilderness Environ Med.* 2014; 25(2): 231–40.
  11. Huismans H.K., Douma W.R., Kerstjens H.A.M., Renkema T.E.J. Asthma in patients climbing to high and extreme altitudes in the Tibetan Everest region. *J. Asthma Off. J. Assoc. Care Asthma.* 2010; 47(6): 614–9.
  12. Berntsen S., Stensrud T., Ingjer F., Vilberg A., Carlsen K.H. Asthma in medium altitude-exercise-induced bronchoconstriction in hypobaric environment in subjects with asthma. *Allergy.* 2005; 60(10): 1308–11.
  13. Peroni D.G., Boner A.L., Vallone G., Antolini I., Warner J.O. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149(6): 1442–6.
  14. Xing Z., Yang T., Shi S., Meng X., Chen R., Long H., et al. Ambient particulate matter associates with asthma in high altitude region: A population-based study. *World Allergy Organ J.* 2023; 16(5): 100774.
  15. Seys S.F., Daenen M., Dilissen E., Van Thienen R., Bullens D.M.A., Hespel P., et al. Effects of high altitude and cold air exposure on airway inflammation in patients with asthma. *Thorax.* 2013; 68(10): 906–13.
  16. Fieten K.B., Drijver-Messelink M.T., Cogo A., Charpin D., Sokolowska M., Agache I., et al. Alpine altitude climate treatment for severe and uncontrolled asthma: An EAACI position paper. *Allergy.* 2022; 77(7): 1991–2024.
  17. Fieten K.B., Rijssenbeek-Nouwens L.H., Hashimoto S., Bel E.H., Weersink E.J. Less exacerbations and sustained asthma control 12 months after high altitude climate treatment for severe asthma. *Allergy.* 2019; 74(3): 628–30.
  18. Rijssenbeek-Nouwens L.H., Fieten K.B., Bron A.O., Hashimoto S., Bel E.H., Weersink E.J. High-altitude treatment in atopic and nonatopic patients with severe asthma. *Eur Respir J.* 2012; 40(6): 1374–80.
  19. Boonpiyathad T., Capova G., Duchna H.W., Croxford A.L., Farine H., Dreher A., et al. Impact of high-altitude therapy on type-2 immune responses in asthma patients. *Allergy.* 2020; 75(1): 84–94.
  20. Brimkulov N.N., Bakirova A.N., Chaltabaev K.S. Effect of high-altitude climate therapy on the adrenal cortex function in patients with bronchial asthma. *Klin Med (Mosk).* 1990; 68(6): 82–5.
  21. Vinnikov D., Khafagy A., Blanc P.D., Brimkulov N., Steinmaus C. High-altitude alpine therapy and lung function in asthma: systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res. [Internet].* 2016; 2(2). <https://openres.ersjournals.com/content/2/2/00097-2015>
  22. Vinnikov D., Brimkulov N., Redding-Jones R., Jumabaeva K. Exhaled nitric oxide is reduced upon chronic intermittent hypoxia exposure in well-acclimatized mine workers. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011; 175(2): 261–4.
  23. Gochicoa-Rangel L., Rojas-Cisneros F., Miguel-Reyes J.L., Guerrero-Zúñiga S., Mora-Romero U., Maldonado-Mortera A.K., et al. Variability of FeNO in healthy subjects at 2240 meters above sea level. *J. Clin. Monit. Comput.* 2016; 30(4): 445–9.
  24. Kim J.L., Henneberger P.K., Lohman S., Olin A.C., Dahlman-Höglund A., Andersson E., et al. Impact of occupational exposures on exacerbation of asthma: a population-based asthma cohort study. *BMC Pulm Med.* 2016; 16(1): 148.
  25. Le Moual N., Zock J.P., Dumas O., Lytras T., Andersson E., Lillienberg L., et al. Update of an occupational asthma-specific job exposure matrix to assess exposure to 30 specific agents. *Occup. Environ. Med.* 2018; 75(7): 507–14.
  26. Lillienberg L., Dahlman-Höglund A., Schiöler L., Torén K., Andersson E. Exposures and asthma outcomes using two different job exposure matrices in a general population study in northern Europe. *Ann. Occup. Hyg.* 2014; 58(4): 469–81.
  27. Wu T.Y., Ding S.Q., Liu J.L., Yu M.T., Jia J.H., Chai Z.C., et al. Who should not go high: chronic disease and work at altitude during construction of the Qinghai-Tibet railroad. *High. Alt. Med. Biol.* 2007; 8(2): 88–107.
  28. Vinnikov D., Krasotski V. Healthy worker survival effect at a high-altitude mine: prospective cohort observation. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 13903.
  29. Vinnikov D., Brimkulov N., Krasotski V. Chronic Intermittent Hypoxia and Blood Pressure: Is There Risk for Hypertension in Healthy Individuals? *High. Alt. Med. Biol.* 2016; 17(1): 5–10.
  30. Vinnikov D. Drillers and mill operators in an open-pit gold mine are at risk for impaired lung function. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2016; 11(1): 27.
  31. Vinnikov D., Brimkulov N., Redding-Jones R. Four-Year Prospective Study of Lung Function in Workers in a High Altitude (4000 m) Mine. *High. Alt. Med. Biol.* 2011; 12(1): 65–9.
  32. Vinnikov D., Blanc P.D., Brimkulov N., Redding-Jones R. Five-Year Lung Function Observations and Associations With a Smoking Ban Among Healthy Miners at High Altitude (4000 m). *J. Occup. Environ. Med.* 2013; 55(12): 1421–5.
  33. Dodd K.E., Mazurek J.M. Asthma medication use among adults with current asthma by work-related asthma status, Asthma Call-back Survey, 29 states, 2012–2013. *J. Asthma Off. J. Assoc. Care Asthma.* 2018; 55(4): 364–72.
  34. Beasley R., Harrison T., Peterson S., Gustafson P., Hamblin A., Bengtsson T., et al. Evaluation of Budesonide-Formoterol for Maintenance and Reliever Therapy Among Patients with Poorly Controlled Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022; 5(3): e220615.
  35. Rogliani P., Ritondo B.L., Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of phase III studies. *Eur Respir J.* 2021; 58(3): 2004233.
  36. Rogliani P., Ritondo B.L., Ora J., Cazzola M., Calzetta L. SMART and as-needed therapies in mild-to-severe asthma: a network meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 56(3): 2000625.
  37. Park H.J., Huh J.Y., Lee J.S., Lee J.S., Oh Y.M., Lee S.W. Comparative efficacy of inhalers in mild-to-moderate asthma: systematic review and network meta-analysis. *Sci. Rep.* 2022; 12(1): 5949.
  38. Otelea M.R., Fell A.K.M., Handra C.M., Holm M., Filon F.L., Mijakovski D., et al. The value of fractional exhaled nitric oxide in occupational diseases — a systematic review. *J. Occup. Med. Toxicol. Lond. Engl.* 2022 25; 17(1): 14.
  39. Vinnikov D., Tulekov Z., Blanc P.D. Fractional exhaled NO in a metalworking occupational cohort. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2022; 95(3): 701–8.
  40. Khusial R., van Koppen S., Honkoop P., Rijssenbeek-Nouwens L., Fieten K.B., Keij S., et al. Patients' and Health Care Providers' Perceptions on mHealth Use After High-Altitude Climate Therapy for Severe Asthma: Mixed Methods Study. *JMIR Form Res.* 2022; 6(11): e26925.