



К.м.н.
Є.П. Ортеменка

Є.П. Ортеменка, к.м.н.
кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці

Клінічно-анамнестичні особливості нееозинофільного фенотипу bronхіальної астми

Бронхіальна астма (БА) у дітей – актуальна медико-соціальна проблема сучасної педіатрії та дитячої алергології. Це зумовлено значним зростанням поширеності цього захворювання, тяжчим перебігом порівняно з попередніми роками, «помолодшанням» БА, почастищенням летальних наслідків астматичних нападів [30, 33].

За даними епідеміологічних досліджень, у світі поширеність БА серед дитячого населення становить 0,5–35% [2, 3].

Згідно з показниками офіційної статистики МОЗ України за 2010 р., поширеність БА серед дітей – 0,59%, що в 10 разів нижче, ніж у світі [3, 12, 30]. Це свідчить передусім про проблему гіподіагностики цього захворювання в нашій країні.

У 80% випадків БА формується в дитячому віці, що визначає її як найпоширенішу хронічну патологію респіраторної системи в дітей. Водночас несвочасна верифікація діагнозу обумовлює несприятливий прогноз захворювання з формуванням тяжких форм БА та ранньої інвалідності хворих [1, 3, 16].

Зареєстровано значні коливання поширеності БА залежно від расових, етнічних і географічних ознак. За даними Глобальної стратегії по лікуванню та про-

філактиці бронхіальної астми 2002–2009 років (GINA, 2002–2009), поширеність БА в різних популяціях варіює від 0 до 18%, згідно з GINA (2004) – до 30%. Найнижчі показники зареєстровані в країнах Азії та Африки, середні – у США, Канаді та країнах Європи, а найвищі – в Австралії, Новій Зеландії та Великій Британії [12, 16, 37]. В Україні поширеність БА серед дітей упродовж десятиріччя, яке передувало 2003 р., збільшилася вдвічі (з 2,6 до 5,2%) і у 2009 р. сягала 5,78%. У Києві цей показник у 2000 р. становив 8,1%, у 2009 р. – 10,96%.

Епідеміологічні дані значно варіюють залежно від методів реєстрації випадків БА у різних країнах. Так, можна спиратися на дані щодо кількості випадків діагностованої будь-коли впродовж життя БА, кількості хворих на БА в теперішній час, а також випадків симптомів БА протягом останніх 12 міс, встановлених методом анкетування населення. Останній метод впроваджений у 1985 р. програмою ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), що передбачала проведення епідеміологічного дослідження поширеності та тяжкості БА в дітей у три етапи [16, 20, 30].

Слід зазначити, що не існує жодного інструмента й обладнання, які давали б змогу остаточно

ідентифікувати БА. Клінічний діагноз БА встановлює лікар на підставі медичного анамнезу пацієнта, фізикального дослідження, оцінки даних щодо зворотності обструкції дихальних шляхів (ДШ) і бронхіальної гіперсприйнятливості, а також після виключення альтернативних хвороб, що мімікують клінічну картину БА. В епідеміологічних дослідженнях застосовують метод анкетування для встановлення того, чи виявляв пацієнт у себе будь-коли симптоми БА та/або у нього діагностували цю хворобу лікарі. Інформованість і обізнаність населення щодо БА може значно збільшити виявлення симптомів і покращити діагностику цього захворювання [12].

За останніми даними третьої фази дослідження ISAAC, поширеність симптомів БА впродовж останніх 12 міс сягала від 0,8% у Тибеті (Китай) до 32,6% у Веллінгтоні (Нова Зеландія) серед дітей віком 13–14 років та від 2,4% у Джорхпурі (Індія) до 37,6% у Коста-Ріці серед дітей віком 6–7 років. Згідно з цими самими даними, поширеність БА в країнах Південної та Східної Європи серед дітей віком 13–14 і 6–7 років становить відповідно 9,7 і 8,7%. [20]. За результатами проведених О.І. Ласицею у 1998–2000 рр. досліджень за програмою ISAAC у м. Київ, поширеність БА серед дітей віком 6–7 років становила 8,1%; 13–14 років – 6,1% [4].

Незважаючи на значний прогрес у розумінні етіопатогенезу БА, що відмічається в останні десятиріччя, а також впровадження в практику чітких вітчизняних і міжнародних стандартів та протоколів лікування, у 10–30% випадків захворювання відмічають неефективність базисної протирецидивної терапії, що включає різні групи препаратів проти-запальної дії. Резистентність до стандартної проти-запальної терапії пов'язують наразі з фенотиповим поліморфізмом БА, у розвитку якого мають велике значення як фактори навколишнього середовища, так і генетична схильність до розвитку цієї патології [19]. Розмаїття клінічних проявів БА зумовлене численними відмінностями за етіологічними чинниками, спадковістю, гендерною приналежністю, віком маніфестації хвороби, наявністю супутньої алергічної патології та ознак atopії, характером запальної відповіді ДШ і їх асоційованістю з гіперсприйнятливістю бронхів і тяжкістю перебігу захворювання [5, 23].

Ще від XIX ст. БА відома як «епізодичне диспноє з нормальним диханням між нападами, що спричинюється спазмом бронхів» [4, 16].

Надалі намагалися визначити БА з огляду на її вплив на функцію легень, а саме як хворобу, що призводить до зворотної обструкції бронхів і характеризується їх гіперсприйнятливістю до специфічних і неспецифічних факторів. Проте таке визначення не відображало всіх механізмів розвитку БА [7].

Бронхоспастична теорія виникнення БА домінувала до середини 80-х років минулого сторіччя, коли за результатами автопсії хворих на фатальну форму захворювання, а також бронхоскопічних досліджень було встановлено збільшення кількості еозинофілів у ДШ навіть за умови легкого перебігу БА [18, 26]. Це зумовило зміни в поглядах на патогенез БА, її почали розглядати як хронічне захворювання ДШ, спричи-

нене їх *еозинофільним запаленням* [25]. Підтвердженням цієї теорії стало також виявлення збільшеної кількості цитокінопродукувальних Т-хелперів 2-го типу (Th2) у ДШ хворих на atopічну астму [38], що призвело до загального визнання БА як хвороби, при якій відбувається невідповідна активація алергенстимульованих Th2-лімфоцитів із підвищенням продукції інтерлейкінів (IL) -4 і -5.

Відомо, що IL-5 є важливим медіатором диференціації та проліферації еозинофільних гранулоцитів у кістковому мозку [9, 10, 38], а також потужним хемотрактантом їх до органа-мішені та фактором, що подовжує їхній життєвий цикл у бронхах, де ці лейкоцити і спричинюють запалення та ушкодження тканин [9, 10, 32]. Водночас IL-4 активує В-лімфоцити, диференціацію плазматичних клітин і синтез ними імуноглобуліну (Ig) класу E та додатково потенціює міграцію ацидофільних лейкоцитів із кровоносного русла в бронхи. Продукований специфічними плазматичними клітинами IgE зв'язується з високоафінними рецепторами (FcεR1), представленими на мембрані різних клітин (дендритних, моноцитів, еозинофілів, а особливо – на опасистих клітинах і базофілах). Під час повторного контакту з тригерним чинником зв'язаний раніше з мембраною клітин IgE миттєво захоплює алерген, що призводить до дегрануляції еозинофілів, базофілів і опасистих клітин із викидом у позаклітинний простір прозапальних і цитотоксичних медіаторів та розвитку бронхообструктивного синдрому, реалізації гіперреактивності ДШ та їх подальшого ремоделювання внаслідок прогресування запалення [14, 19, 38].

Розуміння БА як захворювання, що розвивається внаслідок опосередкованого еозинофілами хронічного запалення ДШ, мало переважний вплив на напрям медикаментозного лікування, яке фокусувалося на протизапальній стратегії, спрямованій на Th2-шлях диференціації лімфоцитів і пригнічення еозинофільного запалення бронхів [10, 18, 32]. Це сприяло тому, що раннє призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) стало золотим стандартом у лікуванні БА [1, 6, 16].

Попри це, у низці лонгітудинальних досліджень встановлено, що нерідко навіть тривала терапія ІГКС не дає змоги досягти повного контролю над захворюванням і запобігти формуванню його ускладнень [18, 26]. Так, доступні літературні джерела свідчать, що неефективність стандартного протизапального лікування БА реєструють у 10–30% випадків [9, 18], що пов'язують з різним характером запалення ДШ, зокрема так званим *нейтрофільним фенотипом БА* [21, 35, 36].

Таким чином, згідно із сучасними поглядами, основою патологічного процесу у хворих на БА є хронічне запалення ДШ, що може бути опосередковане як еозинофільними (еозинофільна запальна реакція), так і нейтрофільними гранулоцитами (нееозинофільний/нейтрофільний варіант запальної відповіді бронхів) [5, 21].

Наразі остаточно не з'ясовані механізми реалізації нейтрофілопосередкованого запалення ДШ при БА, але вважають, що його розвиток є наслідком активації Т-хелперів 1-го типу (Th1) у ДШ [14, 24]. При цьому тригерними чинниками активації

Th1-шляху диференціації лімфоцитів виступають ендотоксини, ДНК і РНК бактерій, вірусів, а також грибів, які розпізнаються такими компонентами імунної системи, як Toll-подібні рецептори, CD14-клітини та протеїни легеневого сурфактанта. Це призводить до активації ядерного фактора-κB (NF-κB) [24, 29, 35] і подальшої продукції первинно активованими макрофагами та моноцитами бронхіального дерева прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин-α (TNF-α), інтерферон-γ (INF-γ), IL-6, -8, -10, -12) [13, 14]. При цьому зазначені цитокіни активують міграцію нейтрофілів, лімфоцитів і моноцитів у ДШ, стимулюють продукцію IgG [13, 32, 35].

Основним хемокином неоеозинофільної запальної реакції вважають IL-8, який не тільки активно рекрутує нейтрофільні лейкоцити в бронхи [9, 10, 15], а й потенціє вихід із гранулоцитів потужних прозапальних цитотоксичних речовин, зокрема мієлопероксидази та катіонних білків, які спричинюють ушкодження тканин [13].

Розуміння ключової ролі характеру запальної відповіді ДШ у патогенезі та розвитку клінічних проявів БА відображено в її сучасному визначенні [16].

Отже, БА – це хвороба, що характеризується хронічним запаленням бронхів, у розвитку якого беруть участь різноманітні клітини та клітинні елементи. Хронічне запалення ДШ своєю чергою спричинює асоційовану гіперреактивність бронхіального дерева, що призводить до повторних епізодів задухи, візингу, відчуття стиснення в грудній клітці, кашлю, переважно вночі та рано вранці. Ці епізоди зазвичай асоціюють із дифузною, але варіабельною та оборотною під впливом лікування чи спонтанно обструкцією ДШ (GINA, 2002–2009).

Верифікація типу місцевого запалення при БА у дітей має велике значення для вибору базисного лікування. Так, застосування ІГКС доцільне й ефективно переважно за еозинофільного характеру запалення ДШ, який спостерігають лише у 50–70% пацієнтів [10, 25]. Усе більше проводиться досліджень щодо визначення взаємозв'язку неоеозинофільного/нейтрофільного характеру запалення бронхів і тяжкості БА [9, 26, 29]. На думку одних авторів [19, 36], тяжкий перебіг БА опосередкований саме нейтрофільними гранулоцитами та зумовлений специфічними змінами структури ДШ, їх ремоделюванням із залученням у процес найдрібніших бронхів, формуванням рефрактерності до лікарських засобів. Інші автори [28] наголошують на гетерогенності за клінічними ознаками ідіопатично тяжкої, резистентної до лікування БА, що пов'язана з конкретним клітинним характером запальної відповіді ДШ. Фенотипу тяжкої рефрактерної БА притаманна особлива вираженість, інтенсивність запальної відповіді бронхів, опосередкованої комбінацією еозинофілів і нейтрофілів за участю інших клітинних елементів [19, 29].

Дослідники J. Sood та J. Garrett (2007) [34] пропонують *фенотипувати БА за характером запальної відповіді ДШ* з урахуванням інших клінічних ознак.

- Домінування еозинофільного характеру запальної відповіді:

- типова атопічна («зовнішня») БА;
- алергоопосередкована професійна БА;
- поствірусна симптоматична БА (візинг);
- еозинофільний бронхіт;
- неатопічна («внутрішня») БА (поодинокі випадки).
- Домінування нейтрофільного характеру запалення ДШ:
 - неатопічна («внутрішня») БА (більшість випадків);
 - захворювання ДШ, асоційовані з тютюнокурінням;
 - бронхоектази;
 - функціональний дефект дрібних бронхів;
 - БА, спричинена специфічними професійними чинниками.

Встановлення характеру запалення ДШ у хворих на БА має значення не лише для розуміння перебігу захворювання, його прогнозу, а й для вибору адекватної терапії та контролю її ефективності, що відображено в класифікації БА, запропонованій P. Haldar і I. Pavord [17] (див. таблицю).

Широке використання методу індукції мокротиння для ідентифікації характеру запалення ДШ у педіатричній практиці обмежене його високою вартістю та ризиком провокації гострого бронхоспазму інгаляціями гіпертонічних розчинів натрію хлориду (NaCl) [2]; воно є доступним переважно в дітей старшого віку.

Унаслідок цього постає питання: чи можлива опосередкована ідентифікація неоеозинофільного характеру запальної відповіді ДШ за клініко-анамнестичними особливостями перебігу БА у дітей шкільного віку?

Мета дослідження: вивчити клініко-анамнестичні особливості нейтрофільного фенотипу БА у дітей шкільного віку для оптимізації диференційованого протизапального лікування захворювання.

Матеріали та методи дослідження

На базі пульмоно-алергологічного відділення ОДКЛ м. Чернівці обстежено 116 дітей шкільного віку, хворих на БА.

Класифікація БА за даними цитологічного складу індукованого мокротиння (P. Haldar, I. Pavord, 2007)

Показник	Неоеозинофільна БА	Еозинофільна БА
	Нормальна кількість еозинофілів (<1,9%)	Підвищена кількість еозинофілів
Нормальна кількість нейтрофілів (<61%)	Пойкілоцитарний характер запалення ДШ: • БА добре контролювана або має інтермітуючий перебіг; • необхідний перегляд діагнозу	Еозинофільний характер запалення ДШ: • типова БА, часто асоційована з атопічними хворобами; • може вказувати на неадекватність терапії ГКС
Підвищена кількість нейтрофілів	Нейтрофільний характер запалення ДШ: • гостра інфекція (вірусна або бактеріальна); • хронічна інфекція (хламідії, аденовірус); • тютюнокуріння; • поллютанти навколишнього середовища (озон, оксид нітриту); • специфічні професійні антигени; • вплив ендотоксину; • ожиріння	Змішаний гранулоцитарний тип запалення ДШ: • загострення (нападний період) тяжкої БА; • рефрактерна БА

Усім дітям після нападу захворювання проводили цитологічний аналіз мокротиння, отриманого методом індукції з використанням серійних розведень (3, 5, 7%) NaCl за методом I.D. Pavord et al. [27]. Індукцію мокротиння здійснювали після попередньої інгаляції 200 мкг сальбутамолу. Хворим пропонували впродовж 15 хв дихати 3% розчином натрію хлориду, який диспергували на компресійному небулайзері фірми Pari (Німеччина). За відсутності продуктивного кашлю продовжували інгаляцію 5 і 7% розчинами NaCl упродовж не більше 40 хв з перервами кожні 5–7 хв для спроби форсованого відкашлювання. Отримане мокротиння піддавали лізису з використанням муколітичної речовини (0,1% дитіотреїтолу) та центрифугували упродовж 10 хв зі швидкістю 450 об./хв. Життєздатність клітин визначали за допомогою трипанового синього, а отриманий цитоспін фіксували за методом Нікіфорова та фарбували за методом Романовського–Гімзі з визначенням цитологічного складу клітинного осаду. Якісний склад пулу лейкоцитів (у %) встановлювали шляхом аналізу 200 клітин, за винятком епітеліальних.

Еозинофільний характер запалення ДШ діагностували за наявності в мокротинні $\geq 3\%$ еозинофільних лейкоцитів [8, 27]. Нееозинофільну (нейтрофільну) запальну реакцію бронхів визначали за відносного вмісту в цитограмі мукоспину $< 3\%$ еозинофілів або за їх відсутності [11, 21].

На підставі результатів цитологічного дослідження мокротиння було сформовано дві клінічні групи спостереження. У 1-шу групу було включено 66 (56,9%) дітей з еозинофільним характером запалення ДШ, який асоціюють з еозинофільним фенотипом БА [8, 11]. До 2-ї групи увійшли 50 (43,1%) пацієнтів з нееозинофільним (нейтрофільним) варіантом запалення бронхів [17, 28].

За основними клінічними ознаками групи були зіставними. Так, у 1-й групі було 46 хлопчиків (69,7 \pm 5,7%) і 20 дівчаток (30,3 \pm 5,7%), середній вік хворих становив 12,1 \pm 0,4 року. У 2-гу групу було включено 30 хлопчиків (60 \pm 6,9%; $p > 0,05$) і 20 дівчаток (40,0 \pm 6,9%; $p > 0,05$), середній вік пацієнтів – 11,0 \pm 0,4 року ($p > 0,05$). Серед досліджуваних у сільській місцевості проживали: у 1-й групі – 41 дитина (62,1 \pm 6,0%), у 2-й групі – 35 хворих (70,0 \pm 6,5%; $p > 0,05$).

За результатами клінічного дослідження, у 1-й групі atopічну форму захворювання діагностовано у 46 (69,7 \pm 5,7%) пацієнтів, змішану – у 20 (30,3 \pm 5,7%), а в 2-й групі – відповідно у 22 (44,0 \pm 7,0%; $p < 0,01$) і 28 (56,0 \pm 7,0%; $p < 0,01$) дітей.

За ступенем тяжкості захворювання розподіл хворих був таким: у 1-й групі легку БА спостерігали у 21 (31,8 \pm 5,7%) пацієнта, середнього ступеня тяжкості – у 23 (34,9 \pm 5,9%) і тяжку – у 22 (33,3 \pm 5,8%). У 2-й групі – у 13 (26,0 \pm 6,2%; $p > 0,05$), 31 (62,0 \pm 6,9%; $p < 0,01$) та 6 (12,0 \pm 4,6%; $p < 0,01$) пацієнтів відповідно.

Обтяженість сімейного анамнезу за atopічними захворюваннями, зокрема БА, оцінювали за генеалогічним індексом (ГІ), що відображує співвідношення кількості хворих на певні захворювання в родині до загальної кількості відомих родичів. При цьому вважали, що більш обтяжений сімейний анамнез за цією нозологічною групою проявлявся вищими показниками ГІ (у. о.).

Отримані дані аналізували за допомогою методів біостатистики з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Вірність нульової гіпотези визначали з урахуванням рівня значущості «р» (критерій Стюдента), «рф» (метод кутового перетворення Фішера) та « $r_{\text{тнф}}$ » (точний метод Фішера).

Результати дослідження та їх обговорення

Попри численні дані щодо взаємозв'язку дитячої БА з надмірною масою тіла під час народження і під час проведеного дослідження та всупереч пропозиціям щодо виділення такої групи хворих в окремий специфічний фенотип [22], деякі автори [22, 31] вказують на асоціацію низької маси тіла при народженні з ризиком розвитку БА надалі.

У хворих з еозинофільним фенотипом БА спостерігали тенденцію до більшої маси тіла при народженні. Натомість, у хворих з нейтрофільним варіантом БА утричі частіше реєстрували низьку масу тіла при народженні. Так, масу тіла при народженні ≤ 2500 г зареєстровано у 3,1% дітей із 1-ї клінічної групи, а в групі порівняння – у 10,0%. Отримані дані збігаються з повідомленням про асоціацію повільного внутрішньоутробного збільшення антропометричних показників із ризиком розвитку неатопічної БА (візінгом) надалі [31].

Під час актуальної оцінки ступеня вгодованості за індексом маси тіла (ІМТ) більшу масу тіла відносно зросту визначено у дітей з еозинофільною запальною реакцією бронхів. Водночас низьку масу тіла (ІМТ $< 16,5$ кг/м²) реєстрували лише у 16,7 \pm 4,6% пацієнтів 1-ї клінічної групи та у 38,0 \pm 6,9% ($p < 0,05$) хворих з нейтрофільною БА.

У дітей обох груп переважала так звана астма пізнього початку [2, 5]. Середній вік виявлення перших ознак захворювання у дітей 1-ї клінічної групи становив 5,7 \pm 0,4 року, 2-ї – 5,6 \pm 0,5 року ($p > 0,05$). Водночас у дітей із раннім початком БА (до 3 років включно) [5, 31] дещо частіше визначали нееозинофільний характер запалення ДШ – у 44 \pm 7,0% випадків. Натомість, у хворих з еозинофільним фенотипом БА ранній початок захворювання реєстрували в 34,8 \pm 5,9% спостережень ($p > 0,05$).

Вважають, що народження дитини у сезон цвітіння рослин сприяє розвитку atopічної форми БА [2, 23], проте, отримані нами дані не підтвердили цю гіпотезу. Так, серед дітей 1-ї клінічної групи у період цвітіння рослин, тобто у березні–жовтні, народилося 39 (59,1 \pm 6,1%) хворих, а у листопаді–лютому – 27 (40,9 \pm 6,1%) пацієнтів. Натомість, серед школярів із нейтрофільним фенотипом БА частка народжених у період цвітіння рослин становила 58 \pm 6,9% ($p > 0,05$), у холодну пору року – 42 \pm 6,9% ($p > 0,05$).

Оцінка індивідуального алергологічного анамнезу школярів із різними фенотипами БА показала: попри те, що шкірні прояви ексудативно-катарального діатезу в грудному та молодшому дошкільному віці відмічались з однаковою частотою у пацієнтів 1-ї (40,9 \pm 6,1%) та 2-ї (44,0 \pm 7,0%) клінічних груп, ознаки atopічного дерматиту у 5 разів частіше визначали при еозинофільній БА (10,6%) порівняно з нейтрофільним варіантом захворювання (2,0%; $p_{\text{тнф}} < 0,05$). Наявність алергійного риніту зареєстровано у 36,4 \pm 5,9%

дітей 1-ї групи та у $38,0 \pm 6,9\%$ пацієнтів з неозинофільним характером запалення ДШ ($p > 0,05$).

На рисунку наведено показники ГІ, що відображають обтяженість сімейного анамнезу щодо atopічних хвороб взагалі (ГІ за atopічними захворюваннями) і БА зокрема (ГІ за БА) у хворих обох груп.

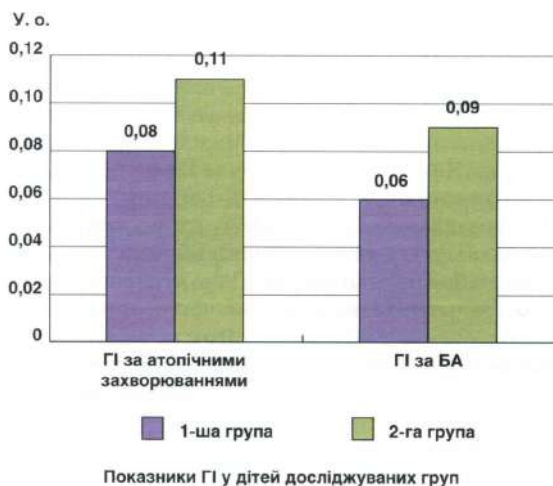
Незважаючи на відсутність вірогідних відмінностей за ступенем обтяженості генеалогічного анамнезу щодо atopічних захворювань, у пацієнтів з нейтрофільним характером запалення ДШ виявляли більшу кількість найближчих родичів, що хворіли на БА та/або інші atopічні захворювання. Так, ГІ за atopією більше $0,13$ у. о. встановлено у $16,7\%$ дітей 1-ї клінічної групи та у 32% хворих 2-ї групи ($p_{\text{тмф}} < 0,05$). Водночас ГІ за БА більше $0,09$ у. о. зареєстровано у $25,8 \pm 5,4\%$ дітей з еозинілопосередкованим запаленням ДШ та майже у половини ($46,0 \pm 7,1\%$; $p < 0,05$) пацієнтів з нейтрофільною запальною відповіддю бронхів.

За нейтрофільного фенотипу БА обтяженість генеалогічного анамнезу за обома родоводами спостерігали в $12,0\%$ випадків, за батьківським родоводом — у $26,0\%$, а у представників 1-ї групи — лише в $1,5\%$ ($p_{\text{тмф}} < 0,05$) та у $19,7\%$ ($p > 0,05$) випадків відповідно. При цьому частка сиблінтів, що страждають на БА, виявилася в цілому незначною та майже однаковою (10%) в обох групах.

Незважаючи на те що тяжкий перебіг БА вірогідно частіше реєстрували у пацієнтів з еозинілофільним характером запалення бронхів, нічні симптоми захворювання частіше виникали у хворих із нейтрофільною запальною реакцією ДШ. Так, у 1-й групі нічні симптоми БА з порушенням сну реєстрували у $48,5 \pm 6,2\%$ дітей, а в 2-й клінічній групі — у $70,0 \pm 6,5\%$ пацієнтів ($p < 0,02$).

Встановлено, що пацієнти з нейтрофільним фенотипом захворювання частіше потребували стаціонарного лікування. Так, необхідність у госпіталізації більше одного разу на рік виникла у $57,6\%$ дітей 1-ї клінічної групи та в $74,0\%$ школярів 2-ї групи ($p < 0,05$).

Клінічні прояви респіраторної вірусної інфекції передували чи супроводжували розвиток нападу захворювання у $30,3 \pm 5,7\%$ представників 1-ї клінічної групи та у $50 \pm 7,1\%$ хворих ($p < 0,05$) із неозинофільним варіантом запалення бронхів.



Висновки

Таким чином, аналіз отриманих даних показав, що для пацієнтів з неозинофільним (нейтрофільним) фенотипом БА характерні:

- низька маса тіла при народженні та під час актуального дослідження;
- дебют захворювання в перші 3 роки життя;
- сімейна схильність до atopічних захворювань за батьківським і материнсько-батьківським родоводами;
- необхідність у частішій госпіталізації та переважання нічних епізодів бронхообструкції;
- переважання тригерної ролі гострих респіраторних вірусних захворювань.

Література

1. Антипкін Ю.Г. Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей / Ю.Г. Антипкін [та ін.] // Здоров'я України. — 2010. — № 3 (14). — С. 39–41.
2. Безруков Л.О. Вибрані питання діагностики та лікування бронхіальної астми в дітей / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, Л.А. Іванова та ін. — Чернівці: Місто, 2011. — 203 с.
3. Зербіно Д.Д. Екологічна патологія: концепція первинної профілактики / Д.Д. Зербіно // Мистецтво лікування. — 2010. — № 1. — С. 80–84.
4. Ласиця О.І. Алергологія дитячого віку / О.І. Ласиця, Т.С. Ласиця, С.М. Недельская. — К: Книга плюс, 2004. — 367 с.
5. Уманець Т.Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей / Т.Р. Уманець // Перинатологія і педиатрія. — 2011. — № 2 (46). — С. 69–71.
6. Bateman E.D. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary / E.D. Bateman, S.S. Hurd, P.J. Barnes [et al.] // Eur. Respir J. — 2008. — Vol. 31. — P. 143–178.
7. Batra J. Association of inducible nitric oxide synthase with asthma severity, total serum immunoglobulin E and blood eosinophil level / J. Batra, T.P. Singh, U. Mabalirajan, A. Sinha [et al.] // Thorax. — 2007. — Vol. 62. — P. 16–22.
8. Berry M.A. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma / M.A. Berry, A. Morgan, D.E. Shaw, D. Parker [et al.] // Thorax. — 2007. — Vol. 62. — P. 1043–1049.
9. Broide D.H. Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodeling / D.H. Broide // J. Allergy Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 121. — P. 560–570.
10. Chatila T.A. T-cell effector pathway in allergic diseases: Transcriptional mechanisms and therapeutic targets / T.A. Chatila, N. Li, M. Garcia-Lioret, H.J. Kim, A.E. Nel // J. Allergy Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 121. — P. 812–823.
11. Cowan D.C. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma / D.C. Cowan, J.O. Cowan, R. Palmay [et al.] // Thorax. — 2010. — Vol. 65. — P. 384–390.
12. Eder W. The asthma epidemic / W. Eder, M.J. Ege, E. Mutius // New Eng. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 2226–2235.
13. Foley S.C. Images in allergy and immunology: neutrophils in asthma / S.C. Foley, Q. Hamid // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — Vol. 119. — P. 1282–1286.
14. Foley S.C. Regulatory T cells in allergic disease / S.C. Foley, D. Prefontaine, M. D'Antoni, Q. Hamid // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — Vol. 120. — P. 482–486.
15. Gernez Y. Neutrophils in chronic inflammatory diseases: can we target them and how? / Y. Gernez, R. Tirouvanziam, P. Gernez // Eur. Respir. J. — 2010. — Vol. 35. — P. 467–469.
16. Global strategy for asthma management and prevention (GINA 2011) [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2011.pdf.
17. Haldar P. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype / P. Haldar, I.D. Pavord // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — Vol. 119, N. 5. — P. 1043–1052.
18. Holgate S.T. The mechanism, diagnosis, and management of severe asthma in adults / S.T. Holgate, R. Polosa // Lancet. — 2006. — Vol. 368. — P. 780–793.
19. Holgate S.T. Local genetic and environmental factors in asthma disease pathogenesis: chronicity and persistent mechanisms / S.T. Holgate, D.E. Davies, R.M. Powell, P.H. Howarth [et al.] // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29. — P. 793–803.

20. Lai C.K.W. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / C.K.W. Lai, R. Beasley, J. Crane, S. Foliaki [et al.] // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64. – P. 476–483.
21. Lemièrè C. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic asthma / C. Lemièrè, P. Ernst, R. Olivenstein, Y. Yamauchi [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 118, N. 5. – P. 1033–1039.
22. Litonjua A.A. Asthma and obesity: common early-life influences in the inception of disease / A.A. Litonjua, D.R. Gold // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 121. – P. 1075–1084.
23. Ly N.P. Family history, environmental exposures in early life, and childhood asthma / N.P. Ly, J.C. Celedon // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120. – P. 271–272.
24. Mamessier E. Cytokines in atopic diseases: revisiting the Th2 dogma / E. Mamessier, Magnan // *Eur. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 16, N. 2. – P. 103–113.
25. Matsumoto K. Involvement of eosinophils in the onset of asthma / K. Matsumoto, M. Tamari, H. Saito // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 121. – P. 26–27.
26. Moore W.C. Severe asthma: an overview / W.C. Moore, S.P. Peters // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117, N. 3. – P. 487–494.
27. Pavord I.D. The use of induced sputum to investigate airway inflammation / I.D. Pavord, M.M. Pizzichini, E. Pizzichini [et al.] // *Thorax*. – 1997. – Vol. 52. – P. 498–501.
28. Pavord I.D. Multiple inflammatory hits and the pathogenesis of severe airway disease / I.D. Pavord, S.S. Birring, M. Berry, R.H. Green [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 884–888.
29. Pavord I.D. Non-eosinophilic asthma and the innate immune response / I.D. Pavord // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62. – P. 193–194.
30. Pearce N. Asthma and allergies in childhood (ISAAC) symptoms: phase III of the International Study of Worldwide trends in the prevalence of asthma / N. Pearce, N. Ait-Khaled, R. Beasley [et al.] // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62. – P. 757–765.
31. Pike K.C. Patterns of fetal and infant growth are related to atopy and wheezing disorders at age 3 years / K.C. Pike, S.R. Crozier, J.S.A. Lucas, H.M. Inskip [et al.] // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65. – P. 1099–1106.
32. Ravichand D.M. Cytokine and chemokine modulators as novel target for asthma / D.M. Ravichand, K. Laxmipathi, V. Sheshayamma, A.P. Abhy // *Indian J. Allergy Asthma Immunol.* – 2006. – Vol. 20, N. 1. – P. 53–65.
33. Reed C.E. The natural history of asthma // C.E. Reed // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 118, N. 3. – P. 543–548.
34. Sood J. Understanding of asthma has improved / J. Sood, J. Garrett // *New Zealand doctor*. – 2007. – Vol. 12. – P. 24–25.
35. Uddin M. Prosurvival activity for airway neutrophils in severe asthma / M. Uddin, G. Nong, J. Ward, G. Seumois [et al.] // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65. – P. 684–689.
36. Wenzel S. Severe asthma in adults / S. Wenzel // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172. – P. 149–160.
37. Wong W.K. Childhood asthma epidemiology: insights from comparative studies of rural and urban populations / W.K. Wong, C.M. Chow // *Ped. Pulmonol.* – 2008. – Vol. 43, N. 2. – P. 107–206.
38. Ying Sun. How much do we know about atopic asthma: where are we now? / Ying Sun, G. Zhang, S. Gu, J. Zhao // *Cell. Molec. Immunol.* – 2006. – Vol. 3, N. 5. – P. 321–332.