Здоровье ребёнка

Клінічна педіатрія / Clinical Pediatrics

УДК 616.248-053.5-085.218:616.2-008.42

ОРТЕМЕНКА Є.П.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ОСОБЛИВОСТІ ГІПЕРСПРИЙНЯТЛИВОСТІ ДО ГІСТАМІНУ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ ЗА РІЗНИХ ЗАПАЛЬНИХ ФЕНОТИПІВ ЗАХВОРЮВАННЯ

Резюме. *На базі Обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці у 83 школярів, хворих на персистуючу бронхіальну астму, вивчалася діагностична цінність показників гіперсприйнятливості дихальних шляхів до гістаміну для верифікації запальних фенотипів захворювання. Першу (I) клінічну групу склали 47 дітей (56,6 %) з еозинофільним фенотипом бронхіальної астми, до другої (II) групи ввійшли 36 пацієнтів (43,4 %), хворих на бронхіальну астму нееозинофільного/нейтрофільного фенотипу. У всіх хворим досліджували неспецифічну гіперсприйнятливість дихальних шляхів до прямих подразників за допомогою провокаційного спірометричного тесту з інгаляціями серійних розведень гістаміну (за методом E.F. Juniper, 1994). Обчислювали такі показники: провокаційну концентрацію гістаміну ($ПК_{20}Г$), провокаційну дозу гістаміну та дозозалежну криву). Для оцінки діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість, специфічність, передбачувану цінність позитивного та негативного результатів.*

Бронхопровокаційну пробу з серійними розведеннями гістаміну доцільно використовувати для верифікації бронхіальної астми в дітей шкільного віку. А саме $ПК_{20}Г < 8,0$ мг/мл виявляється високочутливим скринінговим тестом (чутливість 95 %) у встановленні діагнозу бронхіальної астми за різних запальних фенотипів. Жоден із показників неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів до гістаміну недоцільно самостійно використовувати як скринуючий метод для верифікації еозинофільного фенотипу БА через високу частоту хибнонегативних результатів. Найбільш інформативним для підтвердження еозинофільного фенотипу захворювання виявляється показник гіперреактивності бронхів до гістаміну (дозозалежна крива ≥ 3,0 ум.од.) завдяки високій специфічності тесту (94 %) та незначній кількості (17 %) помилкового діагностування еозинофіласоційованого запалення дихальних шляхів за його відсутності.

Ключові слова: *бронхіальна астма, діти, запальні фенотипи, гіперсприйнятливість дихальних шляхів.*

Гіперсприйнятливість дихальних шляхів (ДШ) є кардинальною ознакою бронхіальної астми (БА) та визначається як їх надмірна спастична реакція у відповідь на вплив різних інгаляційних подразників [2]. Накопичені останніми десятиріччями дані дають підставу вважати, що при бронхіальній астмі основним чинником формування гіперсприйнятливості бронхів є запальний процес респіраторного тракту [1, 8], що й обгрунтувало загальноприйнятий менеджмент даної хронічної патології, а саме базисну протизапальну терапію, спрямовану на зменшення рецидивів захворювання та контроль над симптомами хвороби [5, 7]. Незважаючи на впровадження у практику чітких вітчизняних та міжнародних стандартів та протоколів лікування БА, у 10–30 % випадків спостерігається неефективність базисної протизапальної терапії, що супроводжується недостатнім рівнем контролю над симптомами захворювання [11, 12]. Резистентність до стандартної протизапальної терапії пов'язують наразі з фенотиповим поліморфізмом БА, а саме з існуванням альтернативних варіантів запалення дихальних шляхів [1, 5,

Адреса для листування з авторами:
Ортеменка Є.П.
E-mail: yevheniaart@yandex.ua

© Ортеменка Є.П., 2015
© «Здоров'я дитини», 2015
© Заславський О.Ю., 2015

7], зокрема з нейтрофільною запальною відповіддю бронхів, що трапляється в 30–50 % пацієнтів [6, 7]. Водночас оприлюднені дані щодо особливостей гіперсприйнятливості дихальних шляхів за різних запальних фенотипів БА у дітей є обмеженими та досить суперечливими. А саме, у когорті дорослих, хворих на БА, зареєстрована певна ригідність бронхіального дерева при нееозинофільному фенотипі захворювання, що пояснювалося більш вираженими процесами ремоделювання ДШ у таких хворих унаслідок нейтрофілопосередкованого місцевого запалення [3, 11]. За даними F. Pederse (2014), значна персистуюча еозинофілія дихальних шляхів (за даними цитологічного дослідження індукованого мокротиння) асоціюється з вираженою гіперсприйнятливістю ДШ у дорослих пацієнтів, водночас серед дітей, хворих на БА, виражена бронхіальна гіперреактивність реєструвалася в пацієнтів із стабільно низьким рівнем еозинофілів у мокротинні [10]. Тому вивчення особливостей гіперсприйнятливості бронхів до прямих спазмогенних стимулів за окремих запальних фенотипів БА є актуальним і перспективним завданням.

Мета дослідження. Вивчити особливості гіперсприйнятливості дихальних шляхів до гістаміну у хворих на бронхіальну астму дітей шкільного віку за різних запальних фенотипів захворювання.

Матеріали і методи дослідження

Із дотриманням принципів біоетики на базі пульмонологічного відділення ОДКЛ м. Чернівці обстежені 83 дитини шкільного віку, які страждають від персистуючої БА. Вони були згруповані у дві клінічні групи спостереження. Усім хворим у післянападному періоді захворювання проводився цитологічний аналіз складу мокротиння, отриманого методом індукції з використанням серійних розведень (3%, 5%, 7%) NaCl за методом I.D. Pavord у модифікації M.M. Pizzichini (1997). Першу клінічну групу (I) сформували 47 дітей (56,6 %) з еозинофільним фенотипом БА, який вирізняли за наявності в мокротинні 3 % і понад еозинофільних лейкоцитів [10]. До складу другої (II) групи порівняння ввійшла решта (43,4 %) хворих на БА нееозинофільного/нейтрофільного фенотипу, який вирізняли при відносному вмісті в цитограмі менше ніж 3 % еозинофілів або за їх відсутності [7, 9].

За основними клінічними ознаками групи були порівнянними.

У всіх хворих досліджували неспецифічну гіперсприйнятливість бронхів до прямих подразників за допомогою провокаційного спірометричного тесту з інгаляціями серійних розведень гістаміну (E.F. Juniper, 1994) з урахуванням рекомендацій щодо стандартизації дослідження (S. Chinn, 1998; S.R. Downie, 2007). Тест припиняли, якщо об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду ($ОФВ_1$) зменшувався на 20 % та понад, а також при досягненні концентрації гістаміну 8 мг/мл. Для розпилення препарату використовували ультразвуковий небулайзер із продуктивністю 0,22 мл/хв. Тривалість інгаляції кожним розведенням гістаміну становила 1 хвилину.

Провокаційну концентрацію гістаміну ($ПК_{20}Г$, мг/мл), що спричиняла зниження $ОФВ_1$ на 20 % від вихідного рівня, обчислювали лінійною інтерполяцією між двома останніми точками побудованого під час здійснення проби графіку «доза — ефект» за формулою (за E.F. Juniper, 1994, та S. Chinn, 1998):

$$ПК_{20}Г = (C_1 + (C_2 - C_1) \times (20 - R_1)) : (R_2 - R_1),$$

де C_1 — передостання концентрація гістаміну (< 20 % зниження $ОФВ_1$); C_2 — остання концентрація гістаміну (> 20 % зниження $ОФВ_1$); R_1 — відсоток зниження $ОФВ_1$ після C_1; R_2 — відсоток зниження $ОФВ_1$ після C_2.

Провокаційну дозу ($ПД_{20}$, мг) гістаміну, що спричиняла зниження $ОФВ_1$ на 20 % від вихідного рівня, обчислювали з урахуванням продуктивності інгалятора:

$$ПД_{20}Г = ПК_{20}Г \times дебет\ інгалятора\ (мг/хв).$$

Показники $ПК_{20}Г$ та $ПД_{20}Г$ застосовували для визначення гіперчутливості ДШ, причому чим вищою є їх гіперчутливість, тим нижчими є дані показники [2, 10].

Гіперреактивність бронхів (ГРБ) визначали за даними дозозалежної кривої (ДЗК), яка відображає крутизну нахилу кривої «потік — об'єм» (dose-response slope) під час інгаляційної проби з гістаміном згідно з рекомендаціями P.J. Sterk (1993) та G.F. Joos (2003). Цей показник обчислювали за формулою:

$$ДЗК = R_2 : кумулятивна\ доза\ гістаміну,$$

де $ДЗК$ — дозозалежна крива (ум.од.); R_2 — відсоток зниження $ОФВ_1$ після інгаляції останньої концентрації гістаміну (C_2).

Кумулятивна доза (КД) — доза гістаміну (мг), що діє до моменту завершення провокаційної проби. Цей показник розраховувався як сума доз речовини, що надійшли до дихальних шляхів пацієнта на кожному кроці тестування. Кумулятивну дозу гістаміну обчислювали за формулою Е.А. Лимаренко (1995):

$$КД = Д[1] + Д[2] + \ldots + Д\,[m],$$

де $Д[i]$ = К[i] × дебет інгалятора × час × N; $Д[i]$ — кількість медіатора, що було інгальовано на даному кроці тестування, мг; $K[i]$ — концентрація розчину медіатора, що застосовується на даному кроці тестування, мг/мл; дебет інгалятора — продуктивність небулайзера (0,22 мл/хв); час — час інгаляції (1 хвилина); N — кількість інгаляцій на даному кроці тестування; m — кількість кроків тестування.

Ураховуючи значну варіабельність показника ДЗК, отримані дані трансформували за допомогою

десяткового логарифму перед статистичною обробкою. Константа (3) додавалася до логарифмічної трансформації з метою запобігання втраті нульових та менших даних ДЗК. Таким чином, заключна формула для розрахунку дозозалежної кривої набула остаточного вигляду:

$$ДЗК = log\left(\frac{R_2}{КД} + 3\right).$$

При інтерпретації отриманих даних виходили з того, що чим вища ГРБ, тим вищий показник ДЗК.

Отримані дані аналізувалися методами біостатистики та клінічної епідеміології з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Правильність нульової гіпотези визначалася з урахуванням рівня значущості P (за критерієм Стьюдента) та $P\varphi$ (за критерієм кутового перетворення Фішера). Для оцінки діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (ЧТ), специфічність (СТ), передбачувану цінність позитивного (ПЦПР) та негативного (ПЦНР) результату.

Результати і їх обговорення

Слід зазначити, що всі діти перенесли проведення спірографічного обстеження з бронхопровокаційними пробами задовільно.

У табл. 1 наведені спірографічні показники неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів за даними провокаційного тесту з серійним розведенням гістаміну в групах порівняння.

При аналізі ступеня вираженості гіперчутливості бронхів (ГЧБ) за даними $ПК_{20}Г$ в групах порівняння виявлено такі зміни. Виражений ступінь гіперчутливості бронхів, що визначався при провокуючій концентрації гістаміну ≤ 0,25 мг/мл, виявлено в 36,2 ± 7,0 % пацієнтів з еозинофільною запальною реакцією бронхів і лише в 25,0 ± 7,2 % дітей із нейтрофільним місцевим запаленням ДШ ($P > 0,05$). Помірна гіперчутливість бронхів, що відповідала рівню $ПК_{20}Г$ від 0,25 до 2,0 мг/мл, зареєстрована з однаковою частотою (у межах 40,0 %) серед школярів обох груп порівняння. Проте невиражена ГЧБ дещо частіше траплялася серед пацієнтів із нейтрофільним фенотипом БА. Так, $ПК_{20}Г$ від 2,0 до 8,0 мг/мл зареєстрована в I клінічній групі в 19,2 ± 5,7 % випадків, а у II групі порівняння — у 25,0 ± 7,2 % спостережень ($P > 0,05$). Приблизно в 5 % дітей обох груп визначалася гіперчутливість ДШ на межі з нормальною ($ПК_{20}Г$ від 8,0 до 16,0 мг/мл). Таким чином, чутливість спірографічного тесту (за даними $ПК_{20}Г$) для відокремлення хворих на БА різних запальних фенотипів від здорових дітей дорівнювала 95 %, а хибнонегативні результати траплялися лише в 5 % випадків.

При дослідженні чутливості бронхів до інгаляційних провокуючих чинників важливо враховувати не лише концентрацію тригера, але і його дозу. При аналізі ГЧБ до гістаміну за даними $ПД_{20}Г$ встановлено, що більш виражена чутливість бронхів до прямого бронхоконстрикторного чинника притаманна переважно хворим з еозинофільним характером запалення ДШ. Так, зниження ОФВ$_1$ на 20 % щодо вихідного рівня при дозі гістаміну < 0,15 мг зареєстроване в 61,7 ± 7,1 % пацієнтів I клінічної групи та лише в 38,9 ± 8,1 % хворих групи порівняння ($P < 0,05$).

Таким чином, у хворих на еозинофільний фенотип БА відзначалася більш виражена чутливість бронхів до малих доз гістаміну, що непрямо вказувало на наявність більшої ригідності дихальних шляхів у хворих на нейтрофільний фенотип захворювання.

При аналізі гіперсприйнятливості бронхів важливо оцінювати не лише концентрацію провокуючого чинника, але і швидкість та силу бронхообструкції у відповідь на подразнення, тобто реактивність бронхів. Отримані дані дозволили вважати, що вірогідно вища ГРБ визначалася в пацієн-

Таблиця 1. Спірографічні показники неспецифічної гіперчутливості та гіперреактивності бронхів за даними інгаляційного бронхопровокаційного тесту з гістаміном

Клінічні групи (кількість хворих)	Показники гіперсприйнятливості бронхів за даними проби з гістаміном, M ± m		
	$ПК_{20}Г$, мг/мл	$ПД_{20}Г$, мг	ДЗК, ум.од.
I (n = 47)	1,5 ± 0,3	0,3 ± 0,08	2,1 ± 0,1
II (n = 36)	2,0 ± 0,4	0,4 ± 0,09	1,8 ± 0,1
P	> 0,05	> 0,05	< 0,05

Таблиця 2. Діагностична цінність спірографічних показників гіперсприйнятливості дихальних шляхів у виявленні еозинофільного фенотипу бронхіальної астми в дітей

Показники	Діагностична цінність, %			
	Чутливість	Специфічність	ПЦПР	ПЦНР
$ПК_{20}Г$ < 0,4 мг/мл	47,0	72,0	69,0	51,0
$ПД_{20}Г$ < 0,15 мг	62,0	61,0	67,0	55,0
ДЗК ≥ 3,0 ум.од.	21,0	94,0	83,0	48,0

Примітки: ПЦПР — передбачувана цінність позитивного результату; ПЦНР — передбачувана цінність негативного результату.

тів із еозинофільним варіантом запалення ДШ. Так, показник ДЗК ≥ 1,8 ум.од. зареєстрований у 66,0 % хворих I клінічної групи та лише в 44,4 % дітей групи порівняння (Рφ < 0,03).

Таким чином, у хворих на еозинофільну БА відзначалася більш виражена чутливість бронхів до малих доз гістаміну та суттєве підвищення гіперреактивності бронхіального дерева.

У табл. 2 наведені дані щодо діагностичної цінності показників неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів до прямого тригерного стимулу (гістаміну) для верифікації еозинофільного фенотипу бронхіальної астми в дітей шкільного віку.

Аналізуючи наведені дані, можна вважати, що найбільш інформативним для підтвердження еозинофільного фенотипу захворювання виступав показник гіперреактивності бронхів (ДЗК ≥ 3,0 ум.од.) через незначну кількість хибнопозитивних результатів (6 %) та помилкового діагностування еозинофіласоційованого запалення ДШ (17 %) за його відсутності. Проте жоден із показників неспецифічної бронхіальної гіперсприйнятливості недоцільно використовувати як скринуючий метод для верифікації еозинофільного фенотипу БА через високу частоту хибнонегативних результатів та наявність даного фенотипу захворювання в кожного другого хворого за негативних результатів даних тестів.

Висновки

1. Бронхопровокаційну пробу з серійними розведеннями гістаміну доцільно використовувати для верифікації БА у дітей шкільного віку. А саме $ПК_{20}Г$ < 8,0 мг/мл виявляється високочутливим скринінговим тестом (чутливість 95 %) у встановленні діагнозу бронхіальної астми за різних запальних фенотипів.

2. Жоден із показників неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів до гістаміну недоцільно самостійно використовувати як скринуючий метод для верифікації еозинофільного фенотипу бронхіальної астми через високу частоту хибнонегативних результатів.

3. Найінформативнішим для підтвердження еозинофільного фенотипу захворювання виявляється показник гіперреактивності бронхів до гістаміну (ДЗК ≥ 3,0 ум.од.) завдяки високій специфічності тесту (94 %) та незначній кількості (17 %) помилкового діагностування еозинофіласоційованого запалення ДШ за його відсутності.

Список літератури

1. *Airway inflammation and bronchial hyperreactivity in steroid naive children with intermittent and mild persistent asthma / M. Toyran, A. Bakirtas, F. Dogruman-Al et al. // Pediatric Pulmonology. — 2014. — Vol. 49, № 2. — P.140-147.*

2. *Bougault V. Bronchial challenges and respiratory symptoms in elite swimmers and winter sport athletes. Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance / V. Bougault, J. Turmel , L.-P. Boulet // Chest. — 2010. — Vol. 138 (2) (Suppl). — P. 31S-37S.*

3. *Broide D.H. Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodeling / D.H. Broide, M.B. ChB // J. Allergy Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 121 (3). — P. 560-572.*

4. *Cho J.Y. Recent advances in mechanisms and treatments of airway remodeling in asthma: a message from the bench side to the clinic / J.Y. Cho // Korean J. Intern. Med. — 2011. — Vol. 26 (4). — P. 367-383.*

5. *Clinical asthma phenotypes and therapeutic responses / M. Zedan, G. Attia, M.M. Zedan, A. Osman et al. // ISRN Pediatrics. — 2013. — P. 1-7.*

6. *Commins S. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL- 24, IL- 26, IL-28 and IL-29 / S. Commins, J.W. Stenke, L. Borish // J. Allergy Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 121. — P. 1108- 1111.*

7. *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.*

8. *Damera G. Does airway smooth muscle express an inflammatory phenotype in asthma? / G. Damera, R.A. Panettieri // Br. J. Pharmacol. — 2011. — Vol. 163 (1). — P. 68-80.*

9. *Fahy J. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma. Insights from clinical studies / J. Fahy // Proc. Am. Thoracic Soc. — 2009. — Vol. 6. — P. 256-259.*

10. *Longitudinal measurement of airway inflammation over one year in children and adults with intermittent asthma / F.Pederse, O. Holz, F. Kanniess, S. Zielen et al. // BMC Research Notes. — 2014. — Vol. 7. — P. 925-933.*

11. *Pediatric asthma control in Asia: Phase 2 of the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific (AIRIAP 2) survey // G.W.K. Wong, N. Kwon, J.G. Hong et al. // Allergy. — 2013. — Vol. 68. — P. 524-530.*

12. *Predictors of uncontrolled asthma in adult and pediatric patients: analysis of the Asthma Control Characteristics and Prevalence Survey Studies (ACCESS) / R.H. Stanford, A.W. Gilsenan, R. Ziemiecki et al. // J. Asthma. — 2010. — Vol. 47. — P. 257-262.*

Отримано 20.11.15

Ортеменка Е.П.
Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы.

ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРВОСПРИИМЧИВОСТИ К ГИСТАМИНУ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ПРИ РАЗНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФЕНОТИПАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Резюме. На базе Областной детской клинической больницы г. Черновцы у 83 школьников, страдающих персистирующей бронхиальной астмой, изучали диагностическую ценность показателей гипервосприимчивости дыхательных путей к гистамину для верификации воспалительных фенотипов заболевания. Первую (I) клиническую группу составили 47 детей (56,6 %) с эозинофильным фенотипом бронхиальной астмы, во вторую (II) группу вошли 36 пациентов (43,4 %), страдающих неэозинофильным/нейтрофильным фенотипом бронхиальной астмы. У всех больных исследовали неспецифическую гипервосприимчивость дыхательных путей к прямым раздражителям с помощью провокационного спирометрического теста с ингаляциями серийных разведений гистамина (по методу E.F. Juniper, 1994). Вычисляли следующие показатели: провокационную концентрацию гистамина ($ПК_{20}Г$), провокационную дозу гистамина и дозозависимую кривую. Для оценки диагностической ценности тестов определяли

их чувствительность, специфичность, прогнозируемую ценность положительного и отрицательного результатов.

Бронхопровокационную пробу с серийным разведением гистамина целесообразно использовать для верификации бронхиальной астмы у детей школьного возраста. А именно, $ПК_{20}Г < 8,0$ мг/мл является высокочувствительным скрининговым тестом (95 %) для постановки диагноза БА при разных воспалительных фенотипах. Ни один из показателей неспецифической гипервосприимчивости дыхательных путей к гистамину нецелесообразно самостоятельно использовать как скрининговый метод выявления эозинофильного фенотипа бронхиальной астмы из-за высокой частоты ложноотрицательных результатов. Наиболее информативным для подтверждения эозинофильного фенотипа заболевания оказался показатель гиперреактивности бронхов к гистамину (дозозависимая кривая ≥ 3,0 усл. ед.) благодаря высокой специфичности теста (94 %) и незначительному количеству (17 %) ошибочной диагностики эозинофилассоциированного воспаления дыхательных путей при его отсутствии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, воспалительные фенотипы, гипервосприимчивость дыхательных путей.

Ortemenka Ye.P.
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

THE PARTICULARITIES OF AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS TO HISTAMINE IN BRONCHIAL ASTHMA SCHOOL-AGE CHILDREN IN DIFFERENT INFLAMMATORY PHENOTYPES

Summary. On the base of the Chernivtsy Regional Children Clinical Hospital the diagnostic value of the indices of airway hyperresponsiveness to histamine for a verification of asthma inflammatory phenotypes have been studied in 83 school age children with persistent bronchial asthma. The first (I) clinical group consisted of 47 (56,6 %) children with eosinophilic asthma phenotype. The second (II) clinical group included the remaining 36 (43,4 %) patients with non-eosinophilic/neutrophilic bronchial asthma. The non-specific bronchial hyperresposiveness to direct stimuli using spirometric provocative test with inhalation of the serial dilutions of histamine has been performed by the method of E.F. Juniper (1994). There have been calculated such indices: provocative concentration of histamine (PC20H), provocative dose of histamine (PD20H) and dose-response slope. To evaluate the diagnostic value of the tests their sensitivity, specificity, the positive and negative predictive values have been measured. Bronchial provocation test with inhalation of serial dilutions of histamine should be used for bronchial asthma verification in school-age children. Namely PC20H < 8.0 mg/ml appears highly sensitive screening test (95 %) in the diagnosis of different inflammatory asthma phenotypes. None of the indices of non-specific bronchial hyperresponsiveness to histamine can be used independently as a screening method for verification of eosinophilic asthma phenotype because of the high incidence of false negative results. The index of bronchial hyperresponsiveness to histamine (dose-relative slope ≥ 3.0 arbitrary units) is the most informative to confirm eosinophilic asthma phenotype due to the high specificity of the test (94 %) and a small number (17 %) of a false diagnosis of eosinophil-associated airway inflammation in its absence.

Key words: bronchial asthma, children, inflammatory phenotypes, airway hyperresponsiveness.