

УДК 616.248:616.211-002-056]-053.5
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.51286

ЩОДО ПИТАННЯ КОМОРБІДНОСТІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ Й АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ У ШКІЛЬНОМУ ВІЦІ

© О. К. Колоскова, Г. А. Білик

Встановлено клінічно-епідеміологічні особливості формування ремоделювання бронхів у хворих на бронхіальну астму школярів за наявності коморбідної алергічної патології. Вивчено необхідність дослідження у школярів, які страждають на бронхіальну астму із коморбідним алергічним ринітом, мокротиння щодо вмісту еозинофільних катіонних білків та судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) для оптимізації базисного протизапального лікування захворювання

Ключові слова: бронхіальна астма, коморбідність, алергічний риніт, діти шкільного віку, ремоделювання бронхів

The aim of research was to establish clinical and epidemiological features of bronchial tubes remodeling in schoolchildren with bronchial asthma with comorbid allergic pathology for optimization of the dynamic observation and management of the main disease.

Methods: There were examined 114 schoolchildren with bronchial asthma separated into 2 clinical groups depending on comorbid allergic pathology presence: 1 clinical group – 55 patients without comorbid allergic pathology, 11 group – patients with clinical signs of other forms of allergic pathology. Schoolchildren underwent the complex clinical examination: numerical score using constellational clinical and instrumental control scale of bronchial asthma (BA), spirometry examination, examination of the content of vascular endothelial growth factor (VEGF), extracellular cationic proteins in supernatant fluid of sputum, the general immunoglobulin of E (IgE) class and interleukin-4 and -5 (IL-4, IL-5) in the serum of peripheral blood.

Results: There were detected the probable differences in clinical course of BA that indicated the heavier character of disease in the 11 group of comparison. The content of VEGF and eosinophilic cationic proteins (ECP) in sputum of patients with comorbid allergic rhinitis exceeded the mean indicators of 1 group in 1,4 times. In patients of 11 clinical group took place the tendency to prevalence of allergic inflammation markers IgE and IL-4, IL5 in the blood serum.

Conclusions: Comorbid clinical course of allergic rhinitis in children with bronchial asthma favors the heavier and longer course of the main disease and activates the processes of neoangiogenesis of respiratory tracks with following remodeling of bronchial tubes. An examination of sputum for the content eosinophilic cationic proteins and vascular endothelial growth factor is necessary for schoolchildren with bronchial asthma with comorbid allergic rhinitis for optimization of basic anti-inflammatory treatment

Keywords: bronchial asthma, comorbidity, allergic rhinitis, school-aged children, remodeling of bronchial tubes

1. Вступ

Останніми роками у наукових медичних джерелах все частіше обговорюються питання поліпатії – поєднання ряду захворювань та патологічних станів у окремих пацієнтів. Так, у 1921 році роботами PfaundlerM., VonSehtL. запропоновані, а, наразі, отримали широко вжитку наступні терміни: синтропія – наявність двох або більше патогенетично пов'язаних захворювань, які розвиваються закономірно та володіють взаємною інтерференцією (впливом) один на одного, дистропія – умовна взаємна «несумісність» ряду нозологічних форм.

З цієї точки зору, алергічна патологія в дитячому віці, зокрема, так званий «атопічний марш», є класичним прикладом синтропії та коморбідності, оскільки етіопатогенетичні закономірності розвитку та персистування алергічних захворювань у дитячому віці свідчать почасти про спільні механізми алергії незалежно від локалізації органів-мішеней [1].

2. Обґрунтування дослідження

До загальних властивостей алергічних захворювань дитячого віку належить сімейне накопичення

атопічної патології, що підкреслює вагомість генетичного компоненту у формуванні астма-фенотипу, а основою коморбідності, зокрема, щодо алергічної патології респіраторної системи, виступає морфофункціональна подібність та системні механізми розвитку хронічного алергічного запалення [2]. Упродовж періоду інтенсивного росту і розвитку дитина долає так званий «атопічний марш» [3], що характеризується зміною органів-мішеней (шлунково-кишковий тракт, шкіра, органи дихання), та відображає вплив чинників зовнішнього середовища на перебіг алергічної патології. Замикає цей процес формування респіраторної гіперреактивності до специфічних і неспецифічних тригерних чинників у вигляді так званого «астма-фенотипу». Причому, окремі нозологічні форми впливають на частоту і характер гіперсприйнятливості бронхів і навпаки, а результати численних багаторічних епідеміологічних спостережень доводять взаємозв'язок і взаємне обтяження перебігу алергічної патології [4].

Дослідження когорти з біля 2,3 тисяч дітей, проведені у США, свідчать про те, що відносний ри-

зик формування коморбідних atopічних захворювань за наявності бронхіальної астми коливається у межах 1,8–4,8, а за наявності алергічного риніту – від 2,0 до 12,9 [5].

І хоча у науковій літературі активно обговорюється гіпотеза синтропії алергічної патології, яка будується на поглядах щодо наявності спільних генів, відповідальних за формування не лише atopії, але і «шок-органів» алергії, разом із тим, дослідження, присвячені інтерференції коморбідної з астмою алергічної патології на процеси ремодування бронхів вивчені недостатньо.

3. Ціль дослідження

Метою дослідження було встановити клінічно-епідеміологічні особливості формування ремодування бронхів у хворих на бронхіальну астму школярів за наявності коморбідної алергічної патології для оптимізації динамічного спостереження та менеджменту основного захворювання.

Для досягнення поставленої мети було поставлено наступні задачі:

– Проведення бальної оцінки контролю БА на початку обстеження та у динаміці через 12 тижнів протизапальної терапії за допомогою констеляційної клініко-інструментальної шкали оцінки контролю у хворих на бронхіальну астму школярів за наявності коморбідної алергічної патології та без неї.

– Визначення вмісту судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) та позаклітинних катіонних білків у надосадовому мокротинні хворих методом імуноферментного аналізу.

– Визначення вмісту у сироватці периферичної крові загального імуноглобуліну класу E (IgE, МО/мл) за допомогою двошарового імуноферментного аналізу (ІФА) та оцінку вмісту у сироватці крові інтерлейкінів -4 та -5.

4. Матеріал і методи

Комплексно, в умовах пульмо-алергологічного відділення Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні обстежено 114 хворих на бронхіальну астму школярів, яких залежно від наявності коморбідної алергічної патології розподіляли на 2 клінічні групи: до складу I групи увійшли 55 пацієнтів без коморбідної алергічної патології, а решта сформували II клінічну групу спостереження, оскільки мали клінічні ознаки інших форм алергічної патології (алергічного риніту, atopічного дерматиту, алергічного синуситу тощо). За основними клінічними характеристиками групи порівняння були зіставлювані. Так, хлопчиків у I групі було 65,1 %, а у II групі – 70,8 %, а частка дівчат становила відповідно 34,9 % та 29,2 % ($P > 0,05$). У містах і міських поселеннях мешкало 39,5 % представників I групи та 39,6 % – групи порівняння ($P > 0,05$). Середній вік обстежених хворих I групи становив $11,0 \pm 3,1$ року, а дітей групи порівняння – $11,6 \pm 3,0$ року ($P > 0,05$).

Усім дітям, після отримання інформаційної згоди пацієнта та батьків та відміни препаратів, які

можуть впливати на результати аналізів, проводилося наступне комплексне клінічне обстеження. Визначення контролю бронхіальної астми на початку обстеження та у динаміці через 12 тижнів протизапальної терапії здійснювалася шляхом бальної оцінки за допомогою констеляційної клініко-інструментальної шкали оцінки контролю [6, 7], представленої анкетною з 7 запитань, які оцінюються від 0 до 4 балів (по мірі погіршення контролю) та результатами спірографічного обстеження (у % від нормативних значень). Перебіг бронхіальної астми вважали контрольованим за відсутності загострень впродовж року, а впродовж 12 тижнів – нічних симптомів та обмеження фізичної активності, за наявності не більше двох на тиждень епізодів денних симптомів БА із застосуванням швидкодіючих β_2 -агоністів, а також об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) вище 80 % від вікової норми. Відсутність контролю над захворюванням реєстрували за умови наявності протягом останніх 12 тижнів трьох та більше характеристик, серед яких: обмеження фізичної активності, нічні епізоди БА, більше двох денних симптомів БА з використанням швидкодіючих β_2 -адреноміметиків, рівень ОФВ₁ нижче 80 %, щонайменше одне загострення хвороби впродовж року. Частково контрольовану астму діагностували за наявності не більше трьох показників, характерних для неконтрольованого перебігу БА, а сумарна оцінка контролю за даною шкалою коливалася від 0 до 36 балів.

Комплекс параклінічних досліджень передбачав визначення:

1. Вмісту судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням стандартних наборів фірми IBLInternational (Німеччина), а також дослідження позаклітинного вмісту еозинофільних катіонних білків ELISA-методом з використанням реактивів компанії AvisceraBioscience (USA). Особливістю даного дослідження є його неінвазивний характер, оскільки маркери ремоделінгу дихальних шляхів визначали у біологічній рідині, яка безпосередньо відображає стан бронхіального епітелію – у надосадовій рідині мокротиння. Мокротиння збирали у позанападному періоді шляхом спонтанного відкашлювання за умови продуктивного кашлю, а за відсутності спонтанного відкашлювання – шляхом індукції відходження мокротиння за допомогою інгаляції серійних гіпертонічних розчинів натрію хлориду [8].

2. Вмісту у сироватці периферичної крові загального імуноглобуліну класу E (IgE, МО/мл) за допомогою двошарового імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням реактивів ООО „Хема-Медика” (Росія).

3. Оцінку вмісту у сироватці крові інтерлейкінів-4 та -5 (ІЛ-4, ІЛ-5, пг/мл) за допомогою реагентів „ІЛ-4-ІФА-Бест” та компанії „Diaclone” (Франція) методом ІФА.

Одержані результати аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів “STATISTICA” StatSoftInc. та ExcelXP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних

методів обчислення. Вірність нульової гіпотези визначалася з урахуванням рівню значущості «Р» та «Рф».

5. Результати дослідження

У роботі показано, що за тяжкістю перебігу БА виявлені вірогідні відмінності, які свідчили про тяжкий характер захворювання у II групі порівняння (табл. 1).

Таблиця 1
Клінічні особливості перебігу БА у групах порівняння (%)

Характеристики захворювання	I група (n=55)	II група (n=59)	Рф
Інтермітуючий перебіг	2,33	2,08	>0,05
Легкий персистувальний перебіг	16,28	12,5	>0,05
Середньотяжкий перебіг	58,14	41,67	>0,05
Тяжка персистувальна астма	23,26	43,75	<0,05
Атопічна форма	48,84	52,08	>0,05
Інфекційно-залежна форма	51,16	47,92	>0,05

Примітка: Рф – метод кутового перетворення за Фішером

Виявлені особливості узгоджуються з даними літератури щодо взаємного обтяження астми і алергічного риніту внаслідок наявної низки спільних генетичних та/або патогенетичних механізмів [9]. Разом із тим, на виявлені закономірності могла впливати і вірогідно більша тривалість захворювання на БА у дітей із коморбідною алергічною патологією, яка у представників I групи становила в середньому 4,7±0,9 років, а у групі порівняння – 6, 03±0,5 року (P<0,05).

Попри такі відмінності, у результатах загальноклінічних досліджень вірогідних розбіжностей не встановлено (табл. 2). Оцінка контролю БА за клінічно-інструментальною шкалою свідчила про незначну тенденцію до кращого менеджменту захворювання у представників II групи, що суперечило даним літератури [10].

Беручи до уваги те, що суб'єктивна оцінка клінічного контролю БА виявилася кращою у дітей з коморбідним АР, вважали за необхідне зосередити увагу на вивченні діагностичного значення параклінічних маркерів контролю захворювання. Оскільки спірографічні тести виявилися малоінформативними, вивчений вміст у сироватці крові таких прозапальних інтерлейкінів -4 та -5, а також загального IgE. Показано, що у хворих II клінічної групи мала місце лише тенденція до переважання у сироватці крові наведених маркерів алергічного запалення. Так, середні показники вмісту у крові загального IgE становили 660,09 МО/мл у представників I групи, та 731,67 МО/мл – у групі порівняння, ІЛ-4 у I групі – 7,47 пг/мл та у II групі – 8,32 пг/мл, а ІЛ-5 – 24,12 пг/мл та 24,66 пг/мл відповідно (в усіх випадках P>0,05).

Аналогічними наведеним результатам виявилися і показники позаклітинного вмісту еозинофільних катіонних білків мокротиння, які є відображенням дегрануляції еозинофільних гранулоцитів у бронхах у процесі алергічного запалення [11], та маркера ремоделювання бронхів – судинного ендотеліального фак-

тору росту (VEGF), який, у свою чергу, віддзеркалює процеси неангіогенезу у стінці бронхів [12].

Таблиця 2

Оцінка контролю БА у дітей груп порівняння (у балах) за клінічно-інструментальною шкалою у дітей груп порівняння (M±m)

Показники контролю (в балах)	Клінічні групи		P	
	I група	II група		
Клінічні симптоми захворювання	Симптоми захворювання денні	3,33±0,82	2,57±0,16	>0,05
	Симптоми захворювання нічні	2,17±0,75	1,67±0,20	>0,05
	β2-агоністи за потребою	3,0±0,89	2,43±0,33	>0,05
	Обмеження фізичної активності	2,17±0,98	2,29±0,6	>0,05
	Частота госпіталізацій	3,17±0,98	2,71±0,6	>0,05
	Частота загострень	3,33±0,82	3,0±0,02	>0,05
	Позаплановий візит до алерголога	2,5±0,54	2,21±0,58	>0,05
	Сума балів (1)	19,67±0,81	16,89±0,28	<0,05
	Показники спірографії	ОФВ ₁ (% віднорми)	1,80±2,05	1,07±0,02
ПОШ видиху (% віднорми)		2,0±1,41	2,14±0,83	>0,05
Сума балів (2)		3,25±1,29	3,21±0,39	>0,05
Загальна кількість балів	22,92±1,54	20,1±1,04	>0,05	

Примітка: P – вірогідність відмінностей за Ст'юдентом

Так, у дітей I клінічної групи вміст ЕКБ мокротиння в середньому становив 1,79 нг/мл, а у хворих із коморбідним АР виявився у 1,4 рази вищим (у середньому 2,47 нг/мл, P>0,05). Вміст VEGF у мокротинні хворих із коморбідним алергічним ринітом також у 1,4 рази перевищував середні показники у представників I групи, що становило відповідно 142,7 нг/мл та 99,54 нг/мл (P>0,05). Таким чином, на відміну від клінічно-спірографічних показників, маркери алергічного запалення у крові, мокротинні, а також маркер ремоделювання дихальних шляхів свідчили про гірший контроль над захворюванням у хворих із коморбідним АР.

Виходячи з цього, можна зробити висновок, що за наявності коморбідного АР у хворих на БА дітей зростає вірогідність перситування субклінічного еозинофіл-опосередкованого запального процесу в бронхах із дегрануляцією ацидофільних гранулоцитів і наступною активацією ремоделінгу бронхів, що, без сумніву, ускладнює прогноз захворювання. Дійсно, у пацієнтів II групи по відношенню до хворих I групи зростає ризик реєстрації в мокротинні VEGF ≥100 нг/мл: відносний ризик (ВР) при цьому становив 2,53 (95 % ДІ (довірчий інтервал) 1,0–6,6), відношення шансів (ВШ) – 1,48 (95 % ДІ 0,8–2,7) при атрибутив-

ному ризику (АтР) – 0,22. Аналогічно цьому у хворих на БА дітей за коморбідного хронічного алергічного риніту зростає ризик реєстрації вмісту в мокротинні ЕКБ $\geq 1,7$ нг/мл: ВР-1,67 (95 % ДІ 0,7–4,3), ВШ – 1,26 (95 % ДІ 0,9–1,8) та АтР – 0,13. Відповідно цьому, за відсутності коморбідності у пацієнтів зростає ризик зменшення вмісту у мокротинні вказаних структурно-запальних маркерів.

6. Обговорення результатів дослідження

Перебіг бронхіальної астми на тлі коморбідних захворювань (алергічного риносинуситу, ожиріння, гастро-езофагального рефлюксу) характеризується недостатнім рівнем контролю за використанням стандартної базисної терапії, що вимагає розробки індивідуалізованих лікувальних підходів до таких хворих [13]. Перебіг коморбідної патології сприяє підтриманню хронічного запального процесу в бронхах із наступним їх ремоделюванням [14], яке супроводжується поглибленням функціональних порушень на тлі морфологічних змін. Установлені в роботі характерні відмінності у групах хворих за наявності чи відсутності коморбідного АР повною мірою узгоджуються із даними літератури та підкреслюють зростання клінічно-епідеміологічного ризику розвитку ремоделінгу бронхів у хворих із коморбідним перебігом БА із АР. Разом із тим, певна неузгодженість результатів оцінки вмісту маркерів ремоделювання у надосадковій рідині мокротиння із клінічними показниками, у першу чергу, контролю БА, на наш погляд, пояснюється основними недоліками клінічних шкал по визначенню контролю астми – це неврахування майбутніх ризиків (зокрема, зниження функції легень, ремоделювання бронхів) [15–17], внаслідок чого використання тільки клінічної оцінки контролю може призводити до його недооцінки.

7. Висновки

Узагальнивши отримані дані обстеження 114 хворих на бронхіальну астму школярів з наявною коморбідною алергічною патологією та без неї, можна зробити наступні висновки щодо клінічно-епідеміологічних особливостей перебігу захворювання та ймовірності формування ремоделювання бронхів у хворих на бронхіальну астму школярів:

1. Коморбідний перебіг алергічного риніту у хворих на бронхіальну астму дітей сприяє тяжчому і тривалішому перебігу основного захворювання, зокрема, тяжке персистування астми відмічається майже у 44 % таких пацієнтів проти 23 % випадків – у групі порівняння.

2. Попри відсутність вірогідних відмінностей у показниках контролю захворювання (за клінічно-інструментальною шкалою), у дітей із вивченою коморбідною патологією має місце субклінічний перебіг хронічного еозинофільного запального процесу в дихальних шляхах (ВШ=1,26).

3. Наявність коморбідного перебігу алергічного риніту у хворих на бронхіальну астму дітей активує процеси неангіогенезу дихальних шляхів із наступним процесом ремоделювання бронхів (ВШ=2,53).

4. У школярів, які страждають на бронхіальну астму із коморбідним алергічним ринітом, незалежно від ступеня контролю захворювання необхідним є дослідження мокротиння щодо вмісту еозинофільних катіонних білків та судинного ендотеліального фактору росту для оптимізації базисного протизапального лікування захворювання.

Література

1. Балаболкин, И. И. Комплексное лечение детей с дермореспираторным синдромом [Текст]: метод. рек. / И. И. Балаболкин, Н. В. Юхтина, И. В. Рыльева и др. – М., 2006. – 20 с.
2. Bachert, C. Allergic rhinitis, rhinosinusitis and asthma: one airway disease [Text] / C. Bachert, A. M. Vignola, P. Gevaert, B. Leynaert, P. VanCauwenberge, J. Bousquet // Immunology and Allergy Clinics of North America. – 2004. – Vol. 24, Issue 1. – P. 19–43. doi: 10.1016/s0889-8561(03)00104-8
3. Лапшин, В. Ф. Эффективность применения комплекса поливитаминов у детей с аллергическими болезнями [Текст] / В. Ф. Лапшин, Т. Р. Уманец // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 6. – С. 87–91.
4. Burgess, J. A. Childhood allergic rhinitis predict asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study [Text] / J. A. Burgess, E. H. Walters, G. B. Byrnes, M. C. Matheson, M. A. Jenkins, C. L. Wharton et. al. // Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2007. – Vol. 120, Issue 4. – P. 863–869. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.020
5. Kapoor, R. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis [Text] / R. Kapoor, C. Menon, O. Hoffstad, W. Bilker, P. Leclerc, D. J. Margolis // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2008. – Vol. 58, Issue 1. – P. 68–73. doi: 10.1016/j.jaad.2007.06.041
6. Boulet, L-P. How should we quantify asthma control? [Text] / L-P. Boulet, V. Boulet, J. Milot // CHEST Journal. – 2002. – Vol. 122, Issue 6. – P. 2217–2223. doi: 10.1378/chest.122.6.2217
7. Li, J. T. Attaining Optimal Asthma Control: A practice parameter [Text] / J. T. Li, J. Oppenheimer, I. L. Bernstein, R. A. Nicklas, D. A. Khan, J. Blessing-Moore et. al // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2005. – Vol. 116, Issue 5. – P. S3–S11. doi: 10.1016/j.jaci.2005.08.017
8. Pavord, I. D. The use of induced sputum to investigate airway inflammation [Text] / I. D. Pavord, M. M. Pizzichini, E. Pizzichini, F. E. Hargreave // Thorax. – 1997. – Vol. 52, Issue 6. – P. 498–501. doi: 10.1136/thx.52.6.498
9. Иванова, Н. А. Коморбидность аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей [Текст] / Н. А. Иванова // Медицинский совет. – 2014. – № 6. – С. 54–58.
10. Романюк, Л. И. Аллергический ринит как коморбидное состояние бронхиальной астмы [Текст] / Л. И. Романюк // Астма та алергія. – 2013. – № 2 – С. 62–65.
11. Koh, G. C.-H. Eosinophil cationic protein: Is it useful in asthma? A systematic review [Text] / G. C.-H. Koh, L. P.-C. Shek, D. Y.-T. Goh, H. Van Bever, D. S.-Q. Koh // Respiratory Medicine. – 2007. – Vol. 101, Issue 4. – P. 696–705. doi: 10.1016/j.rmed.2006.08.012
12. Jang, S. Silver nanoparticles modify VEGF signaling pathway and mucus hypersecretion in allergic airway inflammation [Text] / S. Jang, J.-W. Park, H. R. Cha, S. Y. Jung, J. E. Lee, S. S. Jung et. al. // International Journal of Nanomedicine. – 2012. – Vol. 7. – P. 1329–1343. doi: 10.2147/ijn.s27159

13. Global strategy for asthma management and prevention (revision) [Electronic resource]. – 2014. – Available at: <http://www.ginasthma.org/documents/4>

14. Abdel-Rahman, A. M. O. A comparative study of two angiogenic factors: vascular endothelial growth factor and angiogenin in induced sputum from asthmatic children in acute attack [Text] / M. O. A. Abdel-Rahman, A. F. S. El-Sahrigy, S. I. Bakr // CHEST Journal. – 2006. – Vol. 129, Issue 2. – P. 266–271. doi: 10.1378/chest.129.2.266

15. Bousquet, J. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma [Text] / J. Bousquet, E. Mantzouranis, A. A. Cruz, N. Aït-Khaled, C. E. Baena-Cagnani, E. R. Bleecker, et. al. // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2010 – Vol. 126, Issue 5. – P. 926–938. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019

16. Bateman, E. D. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk [Text] / E. D. Bateman, H. K. Reddel, G. Eriksson, S. Peterson, O. Östlund, M. R. Sears et. al. // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2010. – Vol. 125, Issue 3. – P. 600–608. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.033

17. Wu, A. C. Predictors of symptoms are different from predictors of severe exacerbations from asthma in children [Text] / A. C. Wu, K. Tantisira, L. Li, B. Schuemann, S. T. Weiss, A. L. Fuhlbrigge et. al. // CHEST Journal. – 2011. – Vol. 140, Issue 1. – P. 100–107. doi: 10.1378/chest.10-2794

References

1. Balabolkin, I. I. Yuhtina, N. V., Ryileeva, I. V. et. al. (2006). Kompleksnoe lechenie detey s dermorespiratornyim sindromom. [Comprehensive treatment of children with dermorespiratory syndrome] Moscow, 20.

2. Bachert, C., Vignola, A. M., Gevaert, P., Leynaert, B., Van Cauwenberge, P., Bousquet, J. (2004). Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. Immunology and Allergy Clinics of North America, 24 (1), 19–43. doi: 10.1016/s0889-8561(03)00104-8

3. Lapshin, V. F., Umanets, T. R. (2009). Effektivnost primeneniya kompleksa polivitaminov u detey s allergicheskimi boleznyami [The effectiveness of multivitamins in children with allergic diseases]. Pediatricheskaya farmakologiya, 6 (6), 87–91.

4. Burgess, J. A., Walters, E. H., Byrnes, G. B., Matheson, M. C., Jenkins, M. A., Wharton, C. L. et. al. (2007). Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: A longitudinal study. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 120 (4), 863–869. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.020

5. Kapoor, R., Menon, C., Hoffstad, O., Bilker, W., Lelerc, P., Margolis, D. J. (2008). The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology, 58 (1), 68–73. doi: 10.1016/j.jaad.2007.06.041

6. Boulet, L-P., Boulet, V., Milot, J. (2002). How Should We Quantify Asthma Control? CHEST Journal, 122 (6), 2217–2223. doi: 10.1378/chest.122.6.2217

7. Li, J. T., Oppenheimer, J., Bernstein, I. L., Nicklas, R. A., Khan, D. A., Blessing-Moore, J. et. al. (2005). Attaining optimal asthma control: A practice parameter. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 116 (5), 3–11. doi: 10.1016/j.jaci.2005.08.017

8. Pavord, I. D., Pizzichini, M. M., Pizzichini, E., Hargreave, F. E. (1997). The use of induced sputum to investigate airway inflammation. Thorax, 52 (6), 498–501. doi: 10.1136/thx.52.6.498

9. Ivanova, N. A. (2014). Komorbidnost allergicheskogo rinita i bronhialnoy astmy u detey [Comorbidity of allergic rhinitis and asthma in children]. Meditsinskiy sovet, 6, 54–58.

10. Romanyuk, L. I. (2013). Allergicheskyy rinit kak komorbidnoe sostoyanie bronhialnoy astmy [Allergic rhinitis as a comorbid condition of asthma]. Astma ta alergiya, 2, 62–65.

11. Koh, G. C.-H., Shek, L. P.-C., Goh, D. Y.-T., Van Bever, H., Koh, D. S.-Q. (2007). Eosinophil cationic protein: Is it useful in asthma? A systematic review. Respiratory Medicine, 101 (4), 696–705. doi: 10.1016/j.rmed.2006.08.012

12. Jang, S., Park, J.-W., Cha, H. R., Jung, S. Y., Lee, J. E., Jung, S. S. et. al. (2012). Silver nanoparticles modify VEGF signaling pathway and mucus hypersecretion in allergic airway inflammation. International Journal of Nanomedicine, 7, 1329–1343. doi: 10.2147/ijn.s27159

13. Global strategy for asthma management and prevention (revision) (2014). Available at: <http://www.ginasthma.org/documents/4>

14. Abdel-Rahman, A. M. O., El-Sahrigy, A. F. S., Bakr, S. I. (2006). A comparative study of two angiogenic factors: vascular endothelial growth factor and angiogenin in induced sputum from asthmatic children in acute attack. CHEST Journal, 129 (2), 266–271. doi: 10.1378/chest.129.2.266

15. Bousquet, J., Mantzouranis, E., Cruz, A. A., Aït-Khaled, N., Baena-Cagnani, C. E., Bleecker, E. R. et. al. (2010). Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 126 (5), 926–938. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019

16. Bateman, E. D., Reddel, H. K., Eriksson, G., Peterson, S., Östlund, O., Sears, M. R. et. al. (2010). Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 125 (3), 600–608. e6. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.033

17. Wu, A. C., Tantisira, K., Li, L., Schuemann, B., Weiss, S. T., Fuhlbrigge, A. L. et. al. (2011). Predictors of Symptoms Are Different From Predictors of Severe Exacerbations From Asthma in Children. CHEST Journal, 140 (1), 100. doi: 10.1378/chest.10-2794

Дата надходження рукопису 18.09.2015

Колоскова Олена Костянтинівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, Україна, 58000

Білик Галина Анатоліївна, аспірант, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, Україна, 58000

E-mail: panovasacura@gmail.com