

Тежка астма и атопия – значение на алергените

Д-р Снежина Лазова, д-р Гергана Петрова, д-р Димитринка Митева, д-р Вера Папочиева, проф. Пенка Переновска

Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет, София

Резюме

Въведение: Тежката астма е хетерогенно състояние, състоящо се от различни фенотипове, в това число еозинофилната астма. Обикновено наличието на атопия или алергични заболявания би могло да бъде пречка за постигане и поддържане на добър контрол на астмата. Именно нарастващото значение и честотата на алергиите налагат специфични препоръки за проследяване на еозинофилния брой в храчка/назален секрет и изследването на издишания азотен оксид при оценка на ефекта от терапията, както и въвеждането на нови методи на лечение със специфични анти-IgE антитела.

Материал и метод: За период от шест месеца оценихме медицинските данни на 29 деца с астма, разделени в две групи – 14 (6 момичета, 8 момчета) с тежка астма (ТА) на висока доза комбинирани инхалаторни кортикостероиди (ИКС) и 15 (6 момичета и 9 момчета) с умерена астма, съвпадащи по възраст, които да служат като контролна група. При всички деца се извършиха: функционално изследване на дишането (ФИД) – пре- и постбронходилаторна спирометрия, натривка от назален секрет (брой еозинофили), изследване на серум за определяне на специфични IgE-антитела срещу комплекс от инхалаторни и хранителни алергени и попълване на въпросник за контрол на астмата, валидизиран български превод (АСQ). Серумните нива на антителата от клас IgE са определени с Enzyte Allergo Sorbent Test (EAST) на Euroimmune® (Medizinische Labordiagnostica, Germany), Euroline Allergy Profile Pediatrics.

Резултати: Децата с ТА показват тенденция за по-ниски резултати от АСQ и ФИД, без статистическа значимост ($p>0.05$). Всички деца с ТА имат съпътстващ алергичен ринит за разлика от контролната група, в която такъв се установи само при две от децата (13.3%). От назалните натривки по-висок еозинофилен брой е отчетен в групата с ТА ($p<0.05$). При 92.85% (13 деца) от групата с ТА и 33.33% (5 деца) от контролната група се отчете минимум едно специфично IgE-антитяло с повишен титър (поне 0.7 kU/L). Висок и много висок титър антитела (с клинично значение) се установи при 11 деца с ТА и при две от контролите. Най-често доказваните алергени в групата с ТА (с клинично значение) са *Dermatophagoides* (7 пациенти), тревен микс (5 пациенти) и котка (4 пациенти), *Alternaria alt.* и бреза се установиха съответно при трима и двама от пациентите. От контролната група един пациент е с висок титър срещу котка и един – срещу тревен микс.

Заключение: Доказването на атопия и точното откриване на провокиращия алерген/и може да допринесе не само за поддържане на по-добър контрол при пациенти с ТА чрез техниката на отбягване, но също така и за разработването на план с препоръки за пациенти, които не са в състояние да бъдат тествани.

Ключови думи: специфични IgE, въпросник за контрол на астма, алергичен ринит

Severe Asthma And Atopy – The Significance Of Allergens

Snejina Lazova, Gergana Petrova, Dimitrina Miteva, Vera Papochieva, Penka Perenovska
Pediatric Clinic, UMHAT “Alexandrovska”, Medical University of Sofia

Abstract

Background: Severe asthma is a heterogeneous condition consisting of phenotypes such as eosinophilic asthma. Usually atopy presence or any allergic diseases could interfere and obstacle the control of asthma. Even specific recommendations on the use of sputum eosinophil count and exhaled nitric oxide to guide therapy, as well as treatment with anti-IgE antibody are provided.

Material and method: For a period of 6 months we evaluated medical history data of 29 children with asthma divided into two groups – 14 (6 girls, 8 boys) with severe asthma (SA) on high dose combined inhaled corticosteroids (ICS) and 15 (6 girls, 9 boys) with moderate asthma, matched by age to serve as a control group. For all children we performed – pulmonary function tests (PFT), nasal smears for eosinophil counts, drew blood for IgE against inhalation and food aller-

gies antibodies detection and ACQ. IgE were detected with the predesigned kit – Enzyme Allergo Sorbent Test (EAST), Euroimmune® (Medizinische Labordiagnostica, Germany), Euroline Allergy Profile Pediatrics.

Results: The children with SA showed tendency for lower scores in ACQ and PFT without statistical significance ($p>0,05$). All children with SA had concomitant allergic rhinitis on contrast with the control group, where only 2(13,3%) had also allergic rhinitis. The nasal smears had higher eosinophil levels in SA group ($p<0,05$). 92,85%(13 children) from SA group and 33.33% (5 children) had minimum 1 elevated antigen titer (at least 0.7 kU/L). High and very high antibody titer (with cilinical significance) was noted in 11 children with SA and 2 in control group. The most common clinically significant allergens in SA group were dermatophagoides (7 patients), grass mix (5 patients) and cat (4 patients), alternaria and birch were also found in 3 and 2 patients respectively. For control group 1 patient had high titer against cat and the other against grass mix.

Conclusion: Precise detection of the allergen could help not only in maintaining better control in SA patients with avoidance technique, but also in designing a recommendation plan in patients who are unable to be tested.

Key words: specific IgE, ACQ, allergic rhinitis

Въведение

Тежката астма е хетерогенно състояние, състоящо се от различни фенотипове, в това число еозинофилната астма. Обикновено наличието на атопия или алергични заболявания би могло да бъде пречка за постигане и поддържане на добър контрол на астмата. Именно нарастващото значение и честотата на алергиите налагат специфични препоръки за проследяване на еозинофилен брой в храчка/назален секрет и изследване на издишания азотен оксид при оценка на ефекта от терапията, както и въвеждане на нови методи на лечение със специфични анти-IgE антитела.

Като тежка се дефинира астма, която изисква контролиращо лечение стъпка 4–5 по GINA (високи дози ИКС (възрастово специфични): плюс LABA или левкотриенов антагонист/теофилин) през последната година или системни КС през повече от половината месеци на предходната година за поддържане на контрол или неконтролирана астма въпреки проведеното лечение.

Неконтролирана е тази астма, при която е налице едно от следните условия:

1. Лош клиничен контрол: ACQ постоянно над 1.5, АСТ над 20 (или „недобре контролирана астма“ според ръководствата NAEP/GINA);
2. Чести тежки екзацербации: два или повече бустера от системни КС (по три дни всеки) през последната година;
3. Сериозни екзацербации: поне една хоспитализация, престой в интензивен сектор или необходимост от механична вентилация през последната година;
4. Бронхиална обструкция: FEV1 под 80% от предвиденото (намален FEV1/FVC, дефиниран като стойност под долната граница на нормата LLN).

Деца с тежка астма в сравнение с тези с лека към умерена астма имат повече симптоми, по-тежка бронхиална обструкция, по-изразена хиперинфляция и повишена реактивност спрямо метахолин. Пациентите с тежка астма имат повишени концентрации на експалиран FeNO и сигнификантно по-изразена сенсibiliзация към аероалергени. Въпреки повишаването на дозата на ИКС, честотата на екзацербациите е значително по-висока при пациентите с тежка астма (83%) в сравнение с тези с лека към умерена (43%)^{8, 11}.

Материал и метод

Оценявани са медицинските данни на деца с диагностицирана бронхиална астма, хоспитализирани през първите шест месеца на 2014 г. Целта бе да се обхване групата на децата с тежка астма (според дефиницията на ERS/ATS guidelines)⁸ и да се наберат деца за контролна група, съобразена по пол и възраст, за статистическа достоверност. Изследванията са направени по време на болничния престой на всяко дете в момент на пристъп на заболяването.

Оценката на тежестта на астмата бе основавана на броя на екзацербациите през последната календарна година, контролиращото лечение, резултатите от въпросника за контрол на астмата (ACQ) и данните от функционалното изследване на дишането. Въз основа на това се определи група от 14 деца – 6 момичета и 8 момчета, на средна възраст 11.1 ± 1.2 години) с тежка астма (ТА) на високи дози комбинирани инхалаторни кортикостероиди с 3 или повече пристъпа и средно 1.7 хоспитализации за предходните 12 месеца – група с тежка астма (ТАГ). Съобразени по пол и възраст, за контролна група са включени 15 деца (6 момичета и 9 момчета,

на средна възраст 10.7 ± 1.5 години) със сравнително добре контролирана бронхиална астма, непокриващи дефиницията за тежка астма – контролна група (КГ).

При всички включени деца се извършиха: функционално изследване на дишането (ФИД), бронходилататорен тест (БДТ), назални натривки за определяне на еозинофилен брой, полуколичествено *in vitro* изследване за специфични човешки IgE-антитела срещу комплекс от инхалаторни и хранителни алергени в серум (с китове Euroline Allergy Profile Pediatrics, Enzyme Allergo Sorbent Test (EAST) на Euroimmune® (Medizinische Labordiagnostica, AG, 2014, Germany) и попълване на въпросника за контрол на астмата, валидизиран български превод (ACQ – Asthma control questionnaire)¹⁴. С помощта на въпросника се отчита степента на контрол – основна цел на контролиращото лечение – минимизиране на симптоматиката, запазване на физическата активност, ограничена употреба на краткочействащи бета-агонисти и липса на стеснение на дихателните пътища (ФЕО1). Резултатът от въпросника се оценява по ACQ-скор от 0 (добре контролирана) до 6 (изключително слабо контролирана) астма, като за граница между добър/задоволителен и лош контрол най-често се приема 1.5.

Резултатите се обработиха статистически с SPSS, Версия 19.0, като за статистически значима се прие стойност на $p \leq 0.05$.

Резултати

Разпределението на пациентите по пол и възраст между двете групи не показва статистически значима разлика (табл. 1). Значима разлика не се установи и по отношение на фамилна обремененост за бронхиална астма (50% от ТАГ и 40% от КГ) или за атопия (50%, съответно 53.3%).

Началните симптоми на заболяването при децата с тежка астма са регистрирани около една година по-рано в сравнение с КГ (средно 3 години и 11 месеца срещу 5 години и 2 месеца, $p=0.004$), съответно и възрастта на диагностициране на бронхиалната астма е с една година по-рано (5 години и 2 месеца срещу 6 години и 6 месеца, $p=0.01$). Статистически значима разлика между времето, необходимо за диагностика след първоначалните симптоми, не бе установена (1 година и 2 месеца срещу 1 година и 4 месеца, $p=0.44$).

Независимо от добрите показатели от ФИД – пребронходилататорен ФЕО1 $\geq 80\%$, повечето деца и в двете групи показват занижени стойности за МСЕД25–75%, като по-нис-

Показател	ТАГ (n=14)	КГ (n=15)	p*
Възраст (години) (средна \pm SD)	11.1 \pm 1.2	10.7 \pm 1.5	$p>0.05$
Пол (момчета/момичета)	8/6	9/6	$p>0.05$
ФА – астма (да/не) (% да)	7/7 – 50%	6/9 – 40%	$p>0.05$
ФА – атопия (да/не) (% да)	7/7 – 50%	8/7 – 53.33%	$p>0.05$
Алергичен ринит (да/не) (% да)	14/0 – 100%	2/13 – 13.3%	$p<0.05$
КАП – положителни (да/не)	6/8 – 42.85%	3/12 – 20%	$p<0.05$
Начална възраст на симптомите (години) (средна \pm SD)	3.98 \pm 0.78	5.18 \pm 1.65	$p=0.004$
Възраст на диагностициране на астмата (години) (средна \pm SD)	5.13 \pm 0.78	6.48 \pm 1.49	$p=0.01$
Време между начална симптоматика и диагностика (години) (средно \pm SD)	1.14 \pm 0.52	1.3 \pm 0.49	$p=0.44$
ФИД – ФЕО1 (%) (средно \pm SD)	82.5% \pm 4.79%	90.5% \pm 3.52%	$p=0.068$
ФИД – МСЕД 25–75 (%) (средно \pm SD)	51.21% \pm 4.91%	66.06% \pm 5.06%	$p=0.051$
ФИД – БДТ (%) (средно \pm SD)	21.2% \pm 4.68%	15.6 \pm 0.33%	$p=0.051$
Назални еозинофили (%)	8.45% \pm 1.34%	4.32% \pm 1.33%	$p<0.05$
Контролираща теарпия (ЛТРА/ИКС – ниска или средна доза/ИКС+ЛТРА/ИКС – висока доза или КИКС/КИКС+ЛТРА)	0/0/0/12/2	5/5/3/2/0	
Брой пристъпи за последната година (среден \pm SD)	3 \pm 8.7	2.26 \pm 1.2	$p=0.043$
Брой хоспитализации за последната година (среден \pm SD)	1.7 \pm 1.9	1.4 \pm 0.6	$p=0.047$
ACQ (пог 1.5/наг 1.5) (средно \pm SD)	3/11 2.05 \pm 0.6	10/5 1.23 \pm 0.8	$p=0.09$
IgE-положителни в серум – да/не процент	13/1 – 92.85%	5/9 – 33.33%	$p<0.05$
IgE в клинично значим титър – да/не процент	11/4 – 78.57%	2/13 – 13.3%	$p<0.05$

Табл. 1. Разпределение на пациентите по пол и възраст между двете групи

ФА – фамилна анамнеза, ЛТРА – левкотриенови антагонисти, ИКС – инхалаторни кортикостероиди, КИКС – комбинирани ИКС

* F-test, ANOVA

ки са в ТАГ. Статистическа разлика не се установява между двете групи ($p=0.068$ за ФЕО1 и $p=0.051$ за МСЕД 25–75%). Наличието на сравнително ниски стойности на показателите за МСЕД 25–75% е още едно потвърждение за засягането на малките дихателни пътища, при които възпалението персистира дори и при наличие на добър контрол на астмата.

Всички пациенти демонстрираха положителен бронходилататорен тест (на базата на който се потвърждава наличието на бронхиална астма и на лабилност на бронхиалната стена), като средната стойност на подобрение на ФЕО1 при децата с ТАГ е по-висока с около 5% в сравнение с контролната група. Тази разлика се оказва статистически незначима ($p=0.051$), но може да се приеме като тенденция.

Децата от ТАГ са на контролираща терапия с високи дози комбинирни ИКС за разлика от КГ, в която има и деца само на един контролер (ЛТРА или ниска доза ИКС). Независимо от по-високото стъпало на терапия, децата с ТАГ имат статистически по-голям брой екзацербации за последната година ($p=0.043$), както и по-честа нужда от болнично лечение ($p=0.047$).

Пациентите с ТА показват тенденция за по-ниски резултати от въпросника за контрол АСQ без статистически значима разлика ($p=0.09$). От тях 78% показват резултати на лош контрол ≥ 1.5 , докато в контролната група само 30% са с резултат равен или над 1.5.

EAST клас	Концентрация [kU/L]
0	<0.35
1	0.35–0.7
2	0.7–3.5
3	3.5–17.5
4	17.5–50
5	50–100
6	>100

Табл. 2. Полуколичествено определяне на титъра на специфичните IgE-антитела в серума по системата EAST (Enzyme Allergo Sorbent Test)

Трева	гх	Тревен микс (тимотейка и култивирана ръж)
Дървета, плевели	t3, w6	Бреза, гив пелин
Домашен прах	d1, d2	Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina
Домашни животни	e1, e2, e3	Котка, куче, кон
Мухъл	m2, m3, m6	Cladosporium herbarum, Aspergillus fumigatus, Alternaria alternata
Яйца, риба	f1, f75, f3	Яйчен белтък, яйчен жълтък, риба треска
Мляко	f2, f76, f77, f78, e204	Млечен α -лактоалбумин, β -лактоглобулин, казеин, говежди серумен албумин
Смена, ядки	f4, f9, f14, f13, f17	Пшеничено брашно, ориз, соя, фъстък, лешник
Плодове, зеленчуци	f31, f35, f49	Морков, картоф, ябълка

Табл. 3. Група и код на определяните антитела срещу аеро- и хранителни алергени (Euroline Allergy Profile Pediatrics)

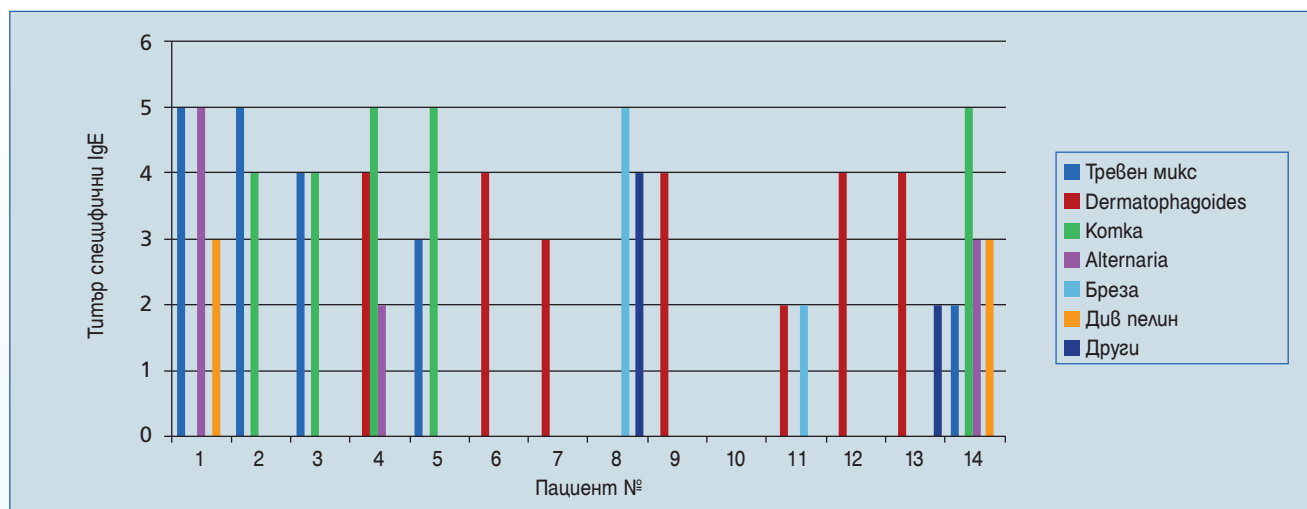
Всички деца с ТА имат съпътстващ алергичен ринит за разлика от контролната група, в която с алергичен ринит са само двама (13.3%). От назалните натривки по-висок еозинофилен брой е отчетен в групата с ТА- $8.45\% \pm 1.34\%$, за разлика от децата в КГ – $6.32\% \pm 1.33\%$ ($p<0.05$). Положителни кожно-алергични проби са документирани при 6 пациенти от ТАГ (42.85%) и 3 от КГ (20%).

При 92.85% (13 деца) от групата с ТА и 33.33% (5 деца) от контролната група е отчетен минимум един повишен титър на специфичен IgE (поне 0.7 kU/L) (табл. 2 и 3).

Висок и много висок титър антитела (с клинично значение) бе установен при 11 от децата с ТА и при 2 от контролна група. Най-често доказваните алергени в групата с ТА (с клинично значение) са Dermatophagoides pteronyssinus и Dermatophagoides farina – d1, d2 (7 пациенти), тревен микс – тимотейка и култивирана ръж – гх (5 пациенти), и котка – e1 (4 пациенти), алтернария – Alternaria alt. – m6, и бреза – birch t3, също са открити съответно при трима и двама от пациентите (фиг. 1). От контролната група един пациент е имал висок титър срещу котка и един – срещу тревен микс (фиг. 2).

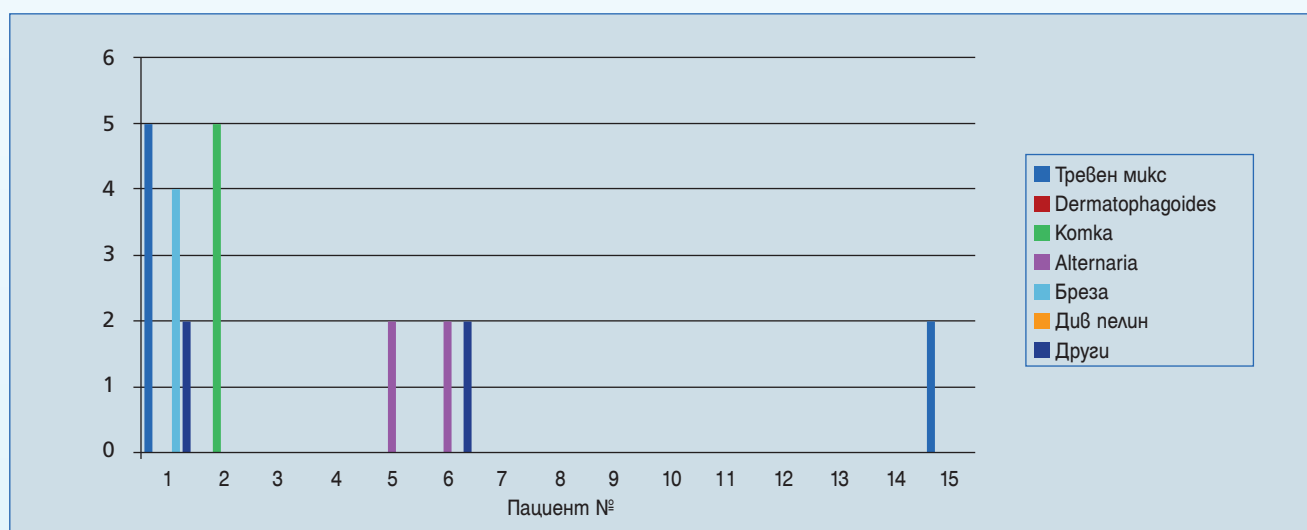
Дискусия

Наличието на по-лош контрол, съответно по-лоши показатели от ФИД, БДТ, АСQ и свързаните с това по-чести екзацербации и нужда от стационарно лечение, е очаквано и описано и от други автори при пациенти с ТА. Неслучайно през последните години все по-чест и обсъждан проблем е именно този за поведение при ТА, включително и на специализирани форуми, насочени и обсъждащи само този проблем. Въпреки сравнително малкия брой пациенти с ТА в глобален мащаб⁵, нуждата от комплексно лечение на по-високо стъпало по GINA, честите и по-продължителни



Фиг. 1. Повишен титър на специфични IgE при всеки пациент от ТАГ

(Други – куче, кон, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, яичен белтък, яичен жълтък, краве мляко, треска, α -лактоалбумин, β -лактоглобулин, казеин, говежди серумен албумин, пшеничено брашно, ориз, соя, фъстъци, лешници, моркови, картофи, ябълки, кръстосано-реактивни въглеродни остатъци)



Фиг. 2. Повишен титър на специфични IgE при всеки пациент от КГ

(Други - куче, кон, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, яичен белтък, яичен жълтък, краве мляко, треска, α -лактоалбумин, β -лактоглобулин, казеин, говежди серумен албумин, пшеничено брашно, ориз, соя, фъстъци, лешници, моркови, картофи, ябълки, кръстосано-реактивни въглеродни остатъци)

хоспитализации и отсъствия от училище са причина за повече социални и финансови разходи в сравнение с много по-често срещаните случаи с лека до умерена астма¹⁹. Ето защо в последните години се акцентира и се изработват съвременни ръководства, отнасящи се за този малък процент болни с астма⁸. Връзката между бронхиалната астма и алергичния ринит (АР) е изяснена през последните 50 години. Според ръководството ARIA алергичният ринит се определя като рисков фактор за астма. Много пациенти с АР имат повишена неспецифична бронхиална хиперреактивност и три пъти по-висок риск от развитие на бронхиална астма. ARIA препоръчва пациентите с АР да се изследват за астма, а при пациентите с астма да се търси АР.

Астмата се среща приблизително при 4–11% от общата популация (по-често в детската възраст), докато алергичният ринит засяга значително по-голяма част от популацията (10–30%). При пациентите с коморбидност не само симптомите на алергичния ринит се наслаждат към тези на астмата, но нелекуван алергичният ринит може да усложни протичането на астмата и да доведе до лош контрол. В проучването IMPRACT за астма придружаващият алергичен ринит (при 60% от пациентите) е асоцииран с повишен риск от спешни визити и сигнификантно повишен риск от хоспитализации за астма. Профилактиката и ранното оптимално лечение на алергичния ринит могат в някои случаи да предотвратят развитието на астмата или

да намалят тежестта на симптоматиката. Интересен резултат от нашето изследване е, че всички пациенти с ТА имат придружаващ алергичен ринит, което би обосновоало нуждата от локално (назални кортикостероиди) и противоалергично лечение (перорални антихистамини) не като медикаментозен контрол на астмата, а като средства за контрол на алергичния ринит, което от своя страна би подпомогнало постигането на по-добър контрол и на основното заболяване. Световните тенденции утвърждават единен подход при лечението на двете заболявания за постигане на по-добър контрол на бронхиалната астма^{1, 4, 18}.

Атопията и алергията отдавна се асоциират с тежка астма¹³. Противно на това, според повечето големи епидемиологични проучвания тежката астма се асоциира в по-малка степен с атопия/алергия в сравнение с по-леките форми, както и с отчитане на по-нисък процент пациенти с позитивни кожни тестове^{16, 23}. Асоциацията между алергия и тежест на астмата обаче е подчертано по-силна в детската възраст^{2, 9}. При всички пациенти определянето на това дали съществува връзка между специфични IgE (измерена чрез КАП или серумен тест) и експозицията на съответния алерген с последваща изява на симптоми, може да помогне да се идентифицират факторите, които допринасят за персистиране на симптомите на астмата и увеличаване на честотата на екзацербациите¹⁷.

Сенсибилизирането към алергени от различни източници е често наблюдавано при деца с персистираща астма, като наличието на алергия повлиява както курса на заболяването, така и изявата на симптоматиката^{10, 12}. Счита се, че персистиращото излагане на аероалергени увеличава бронхиалното възпаление и риска от екзацербации при тежка астма⁸. С оглед на дефинирането на стратегия за избягване на алергенна експозиция, международните протоколи включват изследване на специфични IgE-антитела за идентифициране на подлежаща коморбидност⁷. Изследването на алергичната сенсибилизация чрез наличните екстракт-базирани методи като КАП (skin prick tests) има диагностични ограничения по отношение на конкордантността²², кръстосаната реактивност и прогнозирането на тежки алергични реакции. Те дават информация за възможния

алергенен източник на сенсибилизация, но не и за специфичния алерген, спрямо който е настъпила сенсибилизацията, т.е. не дават възможност да се отдиференцира кръстосаната реактивност между алергени от различни алергенни източници⁶. Освен това не е възможно да се определи дали пациентът е сенсибилизиран спрямо алергени, причиняващи тежки или по-леки реакции. При деца с тежка астма характеризирането на алергична диагноза е комплексно и често изисква провеждане както на *in vivo*, така и на *in vitro*-тестове²¹. Определянето на атопичния статус увеличава вероятността за наличието на астма при пациенти с респираторни симптоми. Количеството на тоталните IgE и наличието на алерген-специфични IgE-антитела в серума са важни биомаркери за дефиниране на фенотипа на пациенти със симптоми на астма. Използването на мулти-алергенен скрининг за аероалергени в комбинация с хранителен алергенен микс, както е използваният в нашето изследване Euroline Allergy Profile Pediatrics, DP 3712-1601 E, е по-ефективен от измерването на индивидуални алерген-специфични IgE при характеризиране на атопичния статус на деца с астма.

Количеството на тоталните IgE и наличието на алерген-специфични IgE-антитела в серума са важни биомаркери за дефиниране на фенотипа на пациент със симптоми на астма³. Титрите на алерген-специфичните IgE в серума могат да бъдат полезни и при предсказването на персистиращо свиркане, а установяването на алергенната специфичност позволява избягването на контакт с конкретните гразнителни. Въз основа на алергена, към който е сенсибилизиран даден пациент, е възможно да се предскаже дали е рисков за тежка или лека по протичане алергична реакция. Определяне на алерген-специфични IgE при субекти с атопична астма^{3, 15, 21} утвърждава наличието на сенсибилизация в помощ на диагнозата, основана на клиничната анамнеза, и допринася за идентифициране на алергенните тригери. Вероятността за свиркане и редуциране на белодробната функция нараства с увеличаване на серумните нива на специфичните IgE²⁴.

От нашите резултати става ясно, че децата с ТА са предимно сенсибилизирани към домашен прах, тревен микс, алтернария, бреза и котка. Това навежда на мисълта, че при

препоръките за избягване на алергени за пациентите с ТА е нужно да се включат точно тези пет компонента и не е нужно да се избягват храни (освен при анамнестични данни за провокация от гаген хранителен алерген) и други домашни любимци. Последното може да доведе до стрес и допълнително влошаване на контрола на заболяването.

Заклучение

Точното откриване на провокиращия алерген може да помогне не само за поддържане на по-добър контрол при сенсibiliзираните atopични пациенти с ТА чрез техниката на отбягване, но също така и в разработването на план с препоръки за пациентите, които не са в състояние да бъдат тествани (по финансови, социални или религиозни причини).

Литература

- Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Workshop Expert Panel. Management of Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma: Pocket Guide. 2001.
- Bossley CJ, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J*. 2009;34:1052-1059.
- Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:454-461.
- Bousquet J, the ARIA Workshop Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:57-62.
- Bousquet J, et al. MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy): an integrated approach from phenotypes to systems medicine. *Allergy*. 2011;66:596-604.
- Burrows B, Martinez FD, Cline MG, Lebowitz MD. The relationship between parental and children's serum IgE and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 Pt 1):1497-500, Epub 1995/11/01.
- Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med*. 1989;320(5):271-7, Epub 1989/02/02.
- Chung KF et al International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343-373.
- Fitzpatrick AM et al. Features of severe asthma in school-age children: atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1218-1225.
- Frith J, et al. The complexities of defining atopy in severe childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:948-953.
- Frith J, Fleming L, Bossley C, Ullmann N, Bush A. The complexities of defining atopy in severe childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:948-953.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from www.ginasthma.org Date last updated: December 2011.
- Holguin F. The atopical march: IgE is not the only road. *The Lancet Respiratory Medicine*. Vol 2, February 2014;2:88-90.
- Juniper EF, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14:902-907.
- Matsson P, et al. Analytical performance characteristics and clinical utility of immunological assays for human immunoglobulin E (IgE) antibody and defined allergen specificities. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
- Moore WC, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:405-413.
- Morgan WJ, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med*. 2004;351:1068-1080.
- Pinard M, et al Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: a population-based cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. February 2014;2(2):131-140.
- Reddel HK, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Asthma control and exacerbations. Standardising endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:59-99.
- Sherrill DL, Lebowitz MD, Halonen M, Barbee RA, Burrows B. Longitudinal evaluation of the association between pulmonary function and total serum IgE. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):98-102, Epub 1995/07/01.
- Sly PD et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008;372(9643):1100-6, Epub 2008/09/23.
- Szeffler SJ et al. Asthma outcomes: biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(Suppl. 3):9-23.
- The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J*. 2003;22:470-477.
- Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Gronlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy*. 1999;29:896-904.