

УДК 616.248-053.2-036.1:575.21

**О.К. Колоскова, Л.А. Іванова, С.І. Тарнавська,
У.І. Марусик, О.О. Шахова**

Тяжка бронхіальна астма дитячого віку: фенотип чи фенотипи?

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024. 2(98): 86-91; doi: 10.15574/PP.2024.98.86

For citation: Koloskova OK, Ivanova LA, Tarnavska SI, Marusyk UI, Shakhova OO. (2024). Severe bronchial asthma of childhood: phenotype or phenotypes? Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(98): 86-91; doi: 10.15574/PP.2024.98.86.

Дослідження фенотипів тяжкої бронхіальної астми в дітей є надзвичайно актуальним, оскільки погіршення якості життя дітей, посилення незадоволеності терапією через підвищений ризик несприятливих наслідків, виникнення побічних ефектів лікування, а також розвиток загострення астми, що загрожує життю, є нагальною проблемою дитячої алергології.

Мета — вивчити діагностичне значення окремих клініко-спірографічних показників тяжкої бронхіальної астми для оптимізації верифікації цього варіанта захворювання в дітей шкільного віку.

Матеріали та методи. Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 359 дітей, хворих на бронхіальну астму. Сформовано дві клінічні групи: I група — 138 дітей шкільного віку з тяжким персистуванням бронхіальної астми (середній вік — 11,7±0,3 рока, частка хлопчиків — 69,3%), II група — 221 хворий на середньотяжку астму (середній вік — 11,6±0,2 рока; частка хлопчиків — 72,9%). За основними клінічними характеристиками групи були зіставними.

Результати. Встановлено, що фактори ризику тяжкого персистування астми пов'язані з низькою масою тіла при народженні (співвідношення шансів — 2,2, відносний ризик — 1,4), раннім дебютом захворювання (співвідношення шансів — 1,7, відносний ризик — 1,3), тригерним впливом гострих респіраторних інфекцій щодо загострень астми (співвідношення шансів — 2,4, відносний ризик — 1,5). Встановлено, що у хворих на тяжку бронхіальну астму виявлено вищу неспецифічну гіперсприйнятливості бронхів до прямих і непрямих бронхопровокаційних стимулів: показники провокаційної концентрації гістаміну <1,0 мг/мл у пробі PC₂₀H у 5,4 раза підвищують шанси тяжкого персистування захворювання. Дослідження діагностичної цінності у верифікації фенотипу тяжкої астми для провокаційної концентрації гістаміну <1,0 мг/мл у пробі PC₂₀H характеризується чутливістю 79,6% і специфічністю 57,9%, а для індексу бронхоспазму >16,0% у пробі з фізичним навантаженням — чутливістю 32,8% і специфічністю 81,1%.

Висновки. Фенотип тяжкої астми характеризуються сукупністю клініко-анамнестичних і параклінічних ознак захворювання, супроводжуються виразною гіперсприйнятливості бронхів до непрямих і прямих подразників. Водночас наразі залишається дискусійним питання існування одного фенотипу тяжкої астми, чи все ж таки доцільно зазначити щодо декількох фенотипів тяжкого варіанту перебігу захворювання.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: тяжка бронхіальна астма, діти, гіперсприйнятливості бронхів.

Severe bronchial asthma of childhood: phenotype or phenotypes?

O.K. Koloskova, L.A. Ivanova, S.I. Tarnavska, U.I. Marusyk, O.O. Shakhova

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The study of the phenotypes of severe bronchial asthma in children is extremely relevant. The frequent deterioration of the quality of children's life, increased dissatisfaction with therapy due to the increased risk of adverse effects, the occurrence of side effects of treatment and the development of life-threatening exacerbations of asthma are urgent problems of pediatric allergology.

Aim — to study the diagnostic value of some clinical and spirometric indicators of severe bronchial asthma in order to optimize the verification of the variant of the disease in school-aged children.

Materials and methods. Clinical and paraclinical examination was carried out of 359 children with bronchial asthma. 2 clinical groups were formed: the first (I) group was formed by 138 school-aged children with severe persistent bronchial asthma (average age — 11.7±0.3 years, the share of boys — 69.3%), and the second (II) group included 221 patients for moderately severe asthma (average age — 11.6±0.2 years; the share of boys — 72.9%). According to the main clinical characteristics, the groups were comparable.

Results. We found that the risk factors for severe asthma persistence associated with low birth weight (odds ratio — 2.2, relative risk — 1.4), early onset of the disease (odds ratio — 1.7, relative risk — 1.3), the triggering effect of acute respiratory infections on asthma exacerbations (odds ratio — 2.4, relative risk — 1.5). It has been established that patients with severe bronchial asthma have a higher non-specific hypersensitivity of the bronchi to direct and indirect broncho-provocative stimuli: indicators of a provocative concentration of histamine <1.0 mg/ml in the PC₂₀H sample increase the chances of severe persistence of the disease by 5.4 times. The study of the diagnostic value in the verification of the phenotype of severe asthma for the provocation concentration of histamine <1.0 mg/ml in the PC₂₀H sample is characterized by a sensitivity of 79.6% and a specificity of 57.9%, and for bronchospasm index >16.0% in a sample with physical exertion — sensitivity 32.8% and specificity of 81.1%.

Conclusions. Phenotype of severe asthma are determined by a combination of clinical, anamnestic and paraclinical signs of the disease, accompanied by pronounced hypersensitivity of the bronchi to indirect and direct irritants. At the same time, the existence of a single phenotype of severe asthma remains a matter of debate, or it is still advisable to mention several phenotypes of severe disease.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: severe bronchial asthma, children, bronchial hypersensitivity.

Вступ

У супереч розробленим наразі ефективним лікувально-профілактичним технологіям контролю бронхіальної астми, вона залишається найпоширенішою хронічною патологією дитячого віку, у 5–10% випадків складно піддається лікуванню, забираючи значну частку медичних і фінансових ресурсів [16], а також входить до числа 20 захворювань у світі, що супроводжуються інвалідизацією пацієнтів [31].

При цьому астма становить наразі сукупність окремих подібних патологічних станів, які мають різні патофізіологічні механізми (ендотипи), що маніфестують варіативними клінічними характеристиками (фенотипами) [13].

У дитячому віці фенотип тяжкої астми супроводжується значною хворобливістю та непоодинокими невдачами в лікуванні, що значно погіршує якість життя і посилює незадоволеність терапією через підвищений ризик несприятливих наслідків, наявні повсякчас побічні ефекти препаратів, а також загострення, що загрожують життю [27]. Про тяжку форму бронхіальної астми свідчить наявність у дитини стійких симптомів і загострень, попри правильну техніку інгалювання препаратів і відповідні результати діагностично-лікувального алгоритму, за сучасними рекомендаціями експертів [6]. Окрім того, за тяжкої бронхіальної астми хворі потребують застосування високих доз інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) у комбінації з другим контролюючим препаратом і/або глюкокортикостероїдом системної дії [6]. У сучасних джерелах наукової інформації наразі домінує уявлення про тяжку астму як гетерогенний синдром, до складу якого входить ряд окремих фенотипів [1], що визначаються за допомогою окремих біомаркерів, а фенотип-орієнтована біологічна терапія дедалі більше доводить свою ефективність [28].

Всесвітня організація охорони здоров'я свого часу визначила тяжку астму як «неконтрольовану астму, яка може призвести до ризику частих тяжких загострень (або смерті) і/або побічних реакцій на ліки і/або хронічної захворюваності (у тому числі порушення функції легень або зменшення альвеолярної тканини). На думку експертів, фенотип тяжкої астми сформований трьома окремими групами: (1) тяжка астма без лікування; (2) тяжка астма, що складно піддається лікуванню; (3) стійка до лікування тяжка астма; причому останній субфенотип також неоднорідний і охоплює (а)

астму, контроль якої не досягається, незважаючи на найвищий рівень лікування, і (б) астму, контроль якої можна підтримувати лише за допомогою найвищого рівня рекомендованого лікування [4]. На тлі терапії високими дозами ІГКС наявність будь-якого з цих чотирьох критеріїв дає змогу ідентифікувати тяжку форму астми: 1) оцінка контролю симптомів, (за АСQ (Анкета контролю астми) стабільно $\geq 1,5$ бала, або за АСТ (Тест контролю астми) стабільно < 20 балів упродовж 3-місячного періоду оцінювання [13]; 2) часті тяжкі загострення, що визначаються як два або більше епізодів застосування системних кортикостероїдів (≥ 3 дні кожен) протягом попереднього року; 3) серйозні загострення, визначені принаймні однією госпіталізацією, перебуванням у відділенні інтенсивної терапії або штучної вентиляції легень за попередній рік; 4) обмеження повітряного потоку, тобто об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) $< 80\%$ передбачуваних, форсованої життєвої ємності (FVC) менше нижньої межі норми, яке спостерігається на тлі припинення застосування β_2 -агоністів адренергічних рецепторів короткої та тривалої дії.

Водночас будь-яке погіршення контролю астми при зменшенні дози ІГКС також підтверджує наявність тяжкої форми захворювання, оскільки при деяких фенотипах тяжкої астми хронічне обмеження повітряного потоку менше реагує на бронходилататори і терапію інгаляційними або пероральними кортикостероїдами [3]. Так, описано більш фіксовану та серйозну обструкцію дихальних шляхів у хворих на тяжку астму [17], у яких щоденні коливання функції легень є менш варіабельними [2].

Накопичується все більше свідчень того, що тяжка форма астми характеризується низкою фенотипів, окреслених сукупністю характеристик організму, що є результатом взаємодії генетичної структури з навколишнім середовищем [14]. Фенотипування об'єднує ознаки, починаючи від молекулярних, клітинних, морфологічних і функціональних до характеристик, орієнтованих на пацієнта, з метою персоналізації терапії [23]. Загалом, кінцева клінічна користність фенотипів тяжкої астми визначатиметься їхніми терапевтичними наслідками. Так, дослідження SARP [30] виявило чотири кластери тяжкої дитячої астми: 1) із пізнім початком і нормальною функцією легень; 2) із раннім початком атопії та нормальною функцією легень; 3) із раннім початком атопії та легким обмежен-

Таблиця 1

Загальна характеристика клінічних груп порівняння

Група хворих	Кількість дітей	Частота випадків, %			Вік хворих, роки
		хлопчики	дівчатка	мешканці міста	
I	138	69,3	30,7	43,8	11,7±0,3
II	221	72,9	27,1	47,5	11,6±0,2
рф, рt		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка: рф — критерій кутового перетворення Фішера; рt — критерій Стьюдента.

ням повітряного потоку; 4) із раннім початком і виразним обмеженням повітряного потоку.

У ряді досліджень показано, що еозинофільне і/або нейтрофільне запалення може сприяти більшому обмеженню повітряного потоку [13], але залишається відкритим питання природної історії формування тяжкої астми: чи вона розвивається на ранніх стадіях захворювання, чи формується з часом [9]. З'являється все більше доказів, що фенотипи тяжкої астми пов'язані з генетичними факторами, віком, у якому виникла астма, тривалістю захворювання, загостреннями, захворюванням біляносових пазух і характеристиками запалення [10].

Проте наразі основні механізми тяжкої астми залишаються недостатньо вивченими, але можуть включати активацію резидентних клітинних елементів, у тому числі клітини гладких м'язів, фіброласти, нейрони, епітеліоцити все більше визнаються модуляторами запалення та ремоделювання. Структурні зміни можуть впливати на механіку дихальних шляхів, а структурні клітини також можуть сприяти запальним процесам через вивільнення цитокінів, хемокінів, факторів росту та елементів позаклітинного матриксу [11].

Мета дослідження — вивчити діагностичне значення окремих клініко-спірографічних показників тяжкої бронхіальної астми для оптимізації верифікації такого варіанта захворювання в дітей шкільного віку.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення мети роботи сформовано дві клінічні групи спостереження. До першої (I) групи залучено 138 дітей шкільного віку з тяжким персистуванням бронхіальної астми, до другої (II) — 221 хворого на середньотяжку астму. Загальну клінічну характеристику груп порівняння наведено в таблиці 1.

Наведені дані дають підстави вважати, що за основними клінічними характеристиками групи порівняння були зіставними.

Діагноз і тяжкість персистування астми в дітей груп порівняння відповідали сучасним кри-

теріям і настановам [13], а тривалість захворювання в обстежених школярів перевищувала 2 роки.

Спірографічне дослідження проведено в позанападковому періоді з дотриманням усіх вимог, а лабільність бронхів визначено шляхом оцінювання їхньої реакції на дозований біг та інгаляцію 200 мкг салбутамолу з обчисленням індексу бронхоспазму (ІБС, %) індексу бронходилатації (ІБД, %) і сумарного показника лабільності бронхів (ПЛБ, %). Дослідження неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів до прямих бронхоспазмогенних факторів проведено за допомогою інгаляційного спірометричного тесту із серійними розведеннями гістаміну з урахуванням рекомендацій щодо стандартизації дослідження. Вираховувано порогову концентрацію (ПК₂₀Г) та порогову дозу (ПД₂₀Г) гістаміну, яка викликала зменшення ОФВ₁ на 20% від вихідного (Juniper E.F., 1994).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Для порівняння змінних між групами тяжкої (I група) і середньотяжкої (II група) бронхіальної астми використано *t*-критерій Стьюдента для абсолютних і метод кутового перетворення Фішера (рф) для відносних значень. Обраховано також прогностичні значення різних порогових значень отриманих величин. Статистичну значущість встановлено при $p < 0,05$. Для аналізу даних використано статистичний пакет для соціальних наук (SPSS) версії 22.0 (IBM Corporate, Armonk, NY, USA).

Результати дослідження та їх обговорення

Виявлено дворазове переважання в анамнезі життя дітей випадків реєстрації низької маси тіла при народженні в хворих на тяжку астму порівняно з представниками II групи, що узгоджується з даними інших дослідників

зв'язку астми з низькою масою тіла при народженні [22]. Так, маса тіла при народженні <2500 г відзначалася у 5,8% спостережень у I групі та у 2,7% випадків у II групі ($p > 0,05$). Одержані результати узгоджувалися із сучасним оцінюванням факторів ризику візинг-синдрому в дітей віком від 0 до 3 років, до таких факторів належать, зокрема, передчасні пологи, кесарів розтин і низька маса тіла при народженні [19]. У нашому дослідженні можна говорити про такі показники ризику тяжкого персистування астми, пов'язані з низькою масою тіла при народженні: співвідношення шансів (СШ) – 2,2 (95% ДІ: 0,5–9,7), відносний ризик (ВР) – 1,4 (95% ДІ: 0,4–3,7), атрибутивний ризик (АР) – 19%, зі зростанням позитивної посттестової вірогідності події на 18,2%.

Про можливу реалізацію цього фактора ризику свідчило встановлене переважання довшої тривалості захворювання у хворих із фенотипом тяжкої астми. Зокрема, у I групі середня тривалість захворювання становила $6,6 \pm 0,3$ року, а в II групі – $5,2 \pm 0,2$ року ($p < 0,01$). Отже, фенотип тяжкої дитячої астми мав ранній дебют в обстежених хворих, а випадки астми пізнього дебюту переважали серед хворих на середньотяжку форму захворювання (46,1% проти 28,3% у I клінічній групі; $p < 0,05$). Натомість фенотип раннього початку симптоматики астми (до 3 років) вірогідно частіше реєструвався за тяжкого перебігу захворювання (40,6% випадків у I групі проти 28,9% спостережень у II групі; $p < 0,05$). Отже, тяжка астма в школярів асоціювала з ризиком раннього дебюту (СШ – 1,7 (95% ДІ: 0,9–3,0), ВР – 1,3 (95% ДІ: 0,9–1,9), АР – 13%), водночас середньотяжкий варіант – із пізнім дебютом захворювання (СШ – 2,2 (95% ДІ: 1,3–2,9), ВР – 1,4 (95% ДІ: 1,0–2,1), АР – 19%). Отримані результати суперечать визначеним факторам ризику втрати контролю над симптомами тяжкої астми в дорослих [25] і пояснюється особливостями дитячої астми [30]. Так, за висновками [32], фенотипи тяжкої астми, імовірно, починаються в ранньому дитинстві, на думку [26], існує фенотип дитячої астми, який відмінний від atopічної, що повсякчас пов'язаний з інфекційним запаленням [8].

У нашій роботі показано, що серед хворих I групи вірогідно частіше були пацієнти, які народилися від других і наступних пологів (41,4%), порівняно з хворими клінічної групи (28,3% випадків; $p < 0,05$), що також асоціює

з внутрішньосімейним інфікуванням, що є вагомим тригером візинг-синдрому в ранньому віці [5]. Окрім того, відзначено, що клінічні прояви гострих респіраторних інфекцій передували або супроводжували загострення захворювання в середньому у $28,0 \pm 4,9\%$ хворих на тяжку астму та в $14,1 \pm 3,3\%$ спостережень у II групі ($p < 0,05$). Отже, гострі респіраторні інфекції як тригер загострень дитячої астми підвищували ризик її тяжкого перебігу таким чином: СШ – 2,4 (95% ДІ: 1,2–4,8), ВР – 1,5 (95% ДІ: 0,8–2,6), АР – 21% за зростання позитивної посттестової ймовірності на 16,5%. Це узгоджується з іншими даними, за якими, риновіруси підвищують atopічну сенсibiliзацію та сприяють загостренню астми [29], і навпаки, аерополітанти в приміщенні та в навколишньому середовищі пов'язані із загостреннями астми та зменшенням функції легень [17].

Виявлено, що частота випадків atopічного дерматиту як ознаки дебюту atopічного маршу в ранньому дитинстві у групах збігалася і становила 47,4% у групі хворих на тяжку астму та 45,0% ($p > 0,05$) у II групі. Не виявлено розбіжностей і за показниками соціально-економічного стану сімей у групах порівняння, оскільки відсутність працевлаштування одного або обох батьків реєструвалася у 73,6% випадків у I групі та у 63,7% спостережень у II групі ($p > 0,05$). При цьому в наукових джерелах виявлено, що майже третина (29%) описаних кластерів персистувальної астми в школярів вирізняються поєднанням atopічної, зниженої легеневої функції та низького соціально-економічного статусу [20]. Водночас ключові клінічні фактори ризику тяжкого персистування (atopічна сенсibiliзація, Th₂-запалення, легенева функція, стрес, ожиріння, вітамін D, вплив тютюнового диму та алергічний риніт) пояснюють лише 53,4% тяжкості дитячої астми, причому atopічний і неatopічний шляхи є двома різними факторами, що впливають на тяжкість астми [21].

Відзначено, що частка хворих на тяжку астму з цілорічними загостреннями захворювання становила 15,2%, а в II групі була втричі меншою – 5,2% ($p < 0,05$). Отже, за тяжкої астми зростає ризик цілорічних загострень (СШ – 3,3 (95% ДІ: 1,3–9,2), ВР – 1,6 (95% ДІ: 0,6–4,1), АР – 27%), а позитивна посттестова ймовірність збільшувалася на 24,7%.

Відомо, що загострення тяжкої астми може призводити до госпіталізації, прискореного

Таблиця 2

Показники лабільності та гіперсприйнятливості бронхів у дітей груп порівняння

Група	Показник лабільності бронхів, %			Показник гіперсприйнятливості бронхів	
	ІБД	ІБС	ПЛБ	ПК ₂₀ Г (мг/мл)	ДЗК (у.о)
I група (n=138)	11,9±1,2	13,0±1,2	24,8±1,8	1,1±0,2	1,8±0,1
II група (n=212)	8,9±0,7	8,5±0,7	17,4±1,0	1,8±0,2	1,6±0,06
p	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05

Примітки: ІБД — індекс бронходилатації; ІБС — індекс бронхоспазму; ПЛБ — показник лабільності бронхів; ПК₂₀Г — провокаційна концентрація гістаміну; ДЗК — дозозалежна крива до гістаміну.

зниження функції легень, тому фенотипування тяжкої астми може допомогти як у прогнозуванні ризику загострення, так і у виборі підтримувальної терапії для мінімізації ризику загострень у подальшому [24]. Виходячи з цього, у стані клінічного благополуччя хворих проводилися бронхопровокаційні проби з фізичним навантаженням (проба на лабільність бронхів) із серійним розведенням гістаміну (проба РС₂₀Н). У таблиці 2 наведено показники неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів до непрямих і прямих подразників.

Наведені результати досліджень дають підстави вважати, що в представників I групи показники неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів вірогідно вищі за рахунок гіперчутливості та гіперреактивності.

Так, підвищена сприйнятливість бронхів до провокаційної концентрації < 1,0 мг/мл гістаміну відзначалася в 79,6% випадків у дітей I групи, а в II групі — у 42,1% спостережень (p<0,01). У разі технічної складності проведення цього тесту слід визнати його задовільні діагностичні можливості: чутливість — 79,6%, специфічність — 57,9%, посттестова ймовірність за позитивного результату зростає на 15,4%, а за негативного результату зменшується на 24%. За отримання таких результатів бронхопровокаційної проби РС₂₀Н ризик наявності фенотипу тяжкої дитячої астми такий: СШ — 5,4 (95% ДІ: 2,9–10,1), ВР — 2,5 (95% ДІ: 2,0–3,2), АР — 40%. Водночас показники ІБС>16,0% володіли чутливістю 32,8% і специфічністю 81,1% у верифікації тяжкої форми дитячої астми, збільшуючи її ймовірність на 13,4% у разі отримання позитивного результату тесту. За наведеного результату проби з фізичним навантаженням дитяча астма вирізняється такими показника-

ми ризику: СШ — 2,1 (95% ДІ: 1,1–4,0), ВР — 1,4 (95% ДІ: 1,0–2,3), АР — 18%. Отримані результати узгоджуються з даними [12] щодо доцільності комплексного використання показників лабільності бронхів для скринінгу фенотипу тяжкої дитячої астми.

Висновки

Фенотип тяжкої бронхіальної астми в дітей шкільного віку є гетерогенним і характеризується раннім дебютом захворювання в 40,6% випадків, а у його верифікації низька маса тіла при народженні підвищує посттестову вірогідність на 18,2%, тригерна роль гострих респіраторних інфекцій — тестової ймовірності на 16,5%, а цілорічний характер загострень — на 24,7%. Водночас дискусійне питання, чи це є один фенотип, чи декілька фенотипів тяжкої астми, залишається остаточно не вивченим.

У школярів, хворих на тяжку бронхіальну астму, виявлено вищу неспецифічну гіперсприйнятливості бронхів до прямих і непрямих бронхопровокаційних стимулів, зокрема, показники провокаційної концентрації гістаміну <1,0 мг/мл у пробі РС₂₀Н у 5,4 раза підвищують шанси тяжкого персистування захворювання, а результати проби з фізичним навантаженням у вигляді ІБС>16,0%. Підвищують посттестову ймовірність цього астма-фенотипу на 13,4%.

Діагностична цінність у верифікації фенотипу тяжкої астми для провокаційної концентрації гістаміну <1,0 мг/мл у пробі РС₂₀Н характеризується чутливістю 79,6% і специфічністю 57,9%, а для ІБС>16,0% у пробі з фізичним навантаженням — чутливістю 32,8% і специфічністю 81,1%.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Al-Jahdali H, Wali S, Albanna AS et al. (2022). Prevalence of eosinophilic, atopic, and overlap phenotypes among patients with severe asthma in Saudi Arabia: a cross-sectional study. BMC Pulm Med. 2: 67–72. doi: 10.1186/s12890-022-01856-9.
2. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske Jr RF, Sorkness CA. (2004). Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function.

- American journal of respiratory and critical care medicine. 170(4): 426–432.
3. Barsky EE, Giancola LM, Baxi SN, Gaffin JM. (2018). A practical approach to severe asthma in children. *Annals of the American Thoracic Society*. 15(4): 399–408.
 4. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER et al. (2010). Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 126(5): 926–38. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
 5. Camiolo MJ, Kale SL, Oriss TB, Gauthier M, Ray A. (2021). Immune responses and exacerbations in severe asthma. *Curr Opin Immunol*. 72: 34–42. doi: 10.1016/j.coi.2021.03.004.
 6. Chung KF, Dixey P, Abubakar-Waziri H, Bhavsar P, Patel PH, Guo S, Ji Y. (2022). Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Chin Med J (Engl)*. 135(10): 1141–1155. doi: 10.1097/CM9.0000000000001990.
 7. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*. 43(14): 343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013.
 8. Crisford H, Sapey E, Rogers GB, Taylor S, Nagakumar P, Lokwani R, Simpson JL. (2021). Neutrophils in asthma: the good, the bad and the bacteria. *Thorax*. 76(8): 835–844. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215986.
 9. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H et al. (2011). Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 127(2): 382–389.e1-13. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.015.
 10. Fitzpatrick AM. (2016). Severe Asthma in Children: Lessons Learned and Future Directions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 4(1): 11–19; quiz 20–1. doi: 10.1016/j.jaip.2015.10.008.
 11. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M et al. (2016). Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 388(10056): 2128–2141. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
 12. Garas M, Sazhyn S, Lekhkhun G, Goncharuk R, Gorenko N. (2018). Indices of nonspecific bronchial reactivity in severe asthma phenotype determination in schoolchildren. *Wiad Lek*. 71(8): 1537–1540.
 13. GINA. (2012). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Date last updated: December 2012. URL: <http://www.ginasthma.org>.
 14. Gold DR, Adamkiewicz G, Arshad SH, Celedón JC, Chapman MD, Chew GL et al. (2017). The indoor environment and childhood asthma-implications for home environmental intervention in asthma prevention and management. *J Allergy Clin Immunol*. 140(4): 933–949. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.024.
 15. Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrick AM (2014). Severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2: 489–500.
 16. Haktanir Abul M, Phipatanakul W. (2019). Severe asthma in children: Evaluation and management. *Allergol Int*. 68(2): 150–157. doi: 10.1016/j.alit.2018.11.007.
 17. Kanchongkittiphon W, Mendell MJ, Gaffin JM, Wang G, Phipatanakul W. (2015). Indoor environmental exposures and exacerbation of asthma: an update to the 2000 review by the Institute of Medicine. *Environ Health Perspect*. 123(1): 6–20. doi: 10.1289/ehp.1307922.
 18. Kanchongkittiphon W, Gaffin JM, Kopel L, Petty CR, Bollinger ME, Miller RL, Phipatanakul W. (2016). Association of FEF 25%–75% and bronchodilator reversibility with asthma control and asthma morbidity in inner-city children with asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 117(1): 97–99.
 19. Kyvsgaard JN, Chawes BL, Horner DL, Hesselberg LM, Melgaard ME, Jensen SK et al. (2023). Risk Factors and Age-Related Patterns of Asthma-Like Symptoms in Early Childhood. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 11(6): 1773–1784. e10. doi: 10.1016/j.jaip.2023.02.031.
 20. Lee E, Lee SH, Kwon JW, Kim YH, Yoon J, Cho HJ et al. (2017, Feb 23). Persistent asthma phenotype related with late-onset, high atopy, and low socioeconomic status in school-aged Korean children. *BMC Pulm Med*. 17(1): 45. doi: 10.1186/s12890-017-0387-5.
 21. Liu AH, Babineau DC, Krouse RZ, Zoratti EM, Pongracic JA, O'Connor GT et al. (2016). Pathways through which asthma risk factors contribute to asthma severity in inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 138(4): 1042–1050. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.060.
 22. Ni M, Li B, Zhang Q, Zhao J, Li W, Qi S et al. (2023). Relationship Between Birth Weight and Asthma Diagnosis: A Cross-Sectional Survey Study Based on the National Survey of Children's Health in the U.S. *BMJ Open*. 13(12): e076884. doi: 10.1136/bmjopen-2023-076884.
 23. Marseglia GL, Licari A, Tosca MA, Ciprandi G. (2020). Biologics to Treat Severe Asthma in Children and Adolescents: A Practical Update. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 33(4): 168–176. doi: 10.1089/pep.2020.1212.
 24. McDonald VM, Gibson PG. (2012). Exacerbations of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 42(5): 670–677. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.03981.x. PMID: 22515389.
 25. Padró-Casas C, Basagaña M, Rivera-Ortún ML, García-Olivé I, Pollán-Guisasola C, Teniente-Serra A et al. (2023). Characterization and Factors Associated with Poor Asthma Control in Adults with Severe Eosinophilic Asthma. *J Pers Med*. 13(7): 1173. doi: 10.3390/jpm13071173.
 26. Reddy MB, Liu AH, Robinson JL, Klinnert MD. (2019). Recurrent wheeze phenotypes in poor urban preschool-age children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 7(2): 736–739.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.06.026.
 27. Shein SL, Speicher RH, Filho JO, Gaston B, Rotta AT. (2016). Contemporary treatment of children with critical and near-fatal asthma. *Rev Bras Ter Intensiva*. 28(2): 167–178. doi: 10.5935/0103-507X.20160020.
 28. Schoettler N, Strek ME. (2020). Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest*. 157(3): 516–528. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.009.
 29. Teach SJ, Gill MA, Toggias A, Sorkness CA, Arbes SJr, Calatroni A et al. (2015). Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 136(6): 1476–1485. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.008.
 30. Teague WG, Phillips BR, Fahy JV, Wenzel SE, Fitzpatrick AM, Moore WC et al. (2018, Mar-Apr). Baseline Features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) Cohort: Differences with Age. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 6(2): 545–554.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.032.
 31. Zhou X, Zhang P, Tan H, Dong B, Jing Z, Wu H et al. (2023). Progress in diagnosis and treatment of difficult-to-treat asthma in children. *Ther Adv Respir Dis*. 17: 17534666231213637. doi: 10.1177/17534666231213637.
 32. Zoratti EM, Krouse RZ, Babineau DC, Pongracic JA, O'Connor GT, Wood RA. (2016). Asthma phenotypes in inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 138(4): 1016–1029. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.061.

Відомості про авторів:

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а. <https://orcid.org/0000-0002-8878-7041>.

Іванова Лорина Алімівна — д.мед.н. проф. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а. <https://orcid.org/0000-0002-6946-698X>.

Марусик Ульяна Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а. <https://orcid.org/0000-0002-4789-7367>.

Тарнавська Світлана Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а. <https://orcid.org/0000-0003-1046-8996>.

Шахова Ольга Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а. <https://orcid.org/0000-0002-6420-1536>.

Стаття надійшла до редакції 31.01.2024 р.; прийнята до друку 15.06.2024 р.