

Деякі підходи до діагностики та прогнозування Неконтрольованої бронхіальної астми (огляд літератури)

Бурхливий розвиток молекулярної біології, генетики та генної інженерії, зокрема гібридної техніки, який відбувався в останні десятиліття минулого сторіччя і на початку нинішнього, обумовив помітний прогрес як в розумінні патофізіологічних та імунopatологічних механізмів виникнення бронхіальної астми (БА) та визначенні особливостей її перебігу, так і в революційних здобутках фармакотерапії цього захворювання. Нині в арсенал препаратів, що застосовуються в лікуванні БА, крім глюкокортикостероїдів (ГКС), бета2-агоністів короткої та тривалої дії, кромонів, теофілінів, статинів й антихолінергічних препаратів входять так звані біологічні молекули — новий клас лікарських засобів, серед яких домінують моноклональні антитіла (МКАТ): антагоністи лейкотрієнових рецепторів, моноклональні антитіла до імуноглобуліну E (Ig E), блокатори деяких інтерлейкінів (IL 2, IL 4, IL 5, IL 9, IL 13), інгібітори фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) тощо. Сьогодні вони складають основу так званої таргетної терапії, спрямованої на конкретні біологічні мішені, що беруть участь у патогенезі БА [12], [52], [53], [59], [60], [68], [70], [72], [73]. Проте застосування новітніх розробок в лікуванні БА у значній долі пацієнтів все одно не забезпечує достатнього контролю хвороби, який за критеріями Global Initiative for Asthma 2014 р. (GINA, 2016) [58] передбачає:

- досягнення та підтримання контролю симптомів БА протягом тривалого часу;
- мінімізацію фіксованої обструкції дихальних шляхів;
- мінімізацію небажаних побічних ефектів терапії;
- мінімізацію ризиків майбутніх загострень БА.

За експертними оцінками серед хворих на БА її неконтрольований перебіг у розвинених країнах має місце у 40–67% випадків (у США і країнах Західної Європи), та у 80–90% у Російській Федерації, Україні та інших країнах пострадянського простору. З них лише у 8,0–20,0% пацієнтів спостерігається справжня терапевтична

резистентність до протиастматичних препаратів, а у решти неконтрольована БА обумовлена неадекватним лікуванням (внаслідок порушення пацієнтом техніки інгаляцій, доз та схеми прийому препаратів, невірної оцінки тяжкості хвороби лікарем), наявності коморбідної патології та дією тригерів (палінням, присутністю алергенів тощо) [10], [14], [54], [63], [66], [69].

Відомо, що неконтрольована БА представлена різними клінічними, функціональними та патофізіологічними фенотипами й ендотипами (ламкою або крихкою, нічною астмою, стероїдчутливою і стероїдорезистентною астмою, астмою з фіксованою бронхообструкцією, передменструальною, гострою тяжкою астмою, астматичним статусом, фатальною астмою тощо). Це обумовлено різними механізмами її формування [5], [14], [48], [62], [65], [69], [73] і тому потребує різних підходів до діагностики та прогнозування.

Виходячи із сформульованих GINA складових контролю над БА для його визначення потрібно провести оцінку симптомів БА, обструкції дихальних шляхів, ризику небажаних побічних ефектів терапії та майбутніх загострень хвороби, тобто прогнозування її неконтрольованого перебігу.

Для проведення оцінки симптомів БА, як правило, використовуються стандартні опитувальники: с-АСТ тест у дітей віком від 4-х до 11 років, АСТ-тест у дітей від 12 років та дорослих, опитувальник з контролю над БА — ACQ-5 (табл.). Для проведення оцінки ризику загострень БА використовується аналіз незалежних факторів ризику (таких, як інтубація або лікування у відділенні інтенсивної терапії з приводу БА або одне чи більше загострень хвороби за останні 12 місяців). Серед цих факторів окремо виділяють ті, що потенційно модифікуються, а саме:

- наявність симптомів неконтрольованої БА,
- надмірне використання β_2 -агоністів короткотривалої дії (понад 1 інгалятор з 200 дозами на місяць),
- неадекватна терапія ІГКС, коли мала місце невірна техніка інгаляцій, або незадовільна комплаєнтність

Таблиця 1. Контрольованість бронхіальної астми (GINA, 2016)

Контроль симптомів хвороби	Відповідь		Рівень контролю		
			контрольована	частково контрольована	неконтрольована
За останні 4 тижня у пацієнта відмічалися:					
Денні симптоми частіше 2-х разів на тиждень	ТАК		нічого з переліченого	1–2 з переліченого	3–4 з переліченого
	НІ				
Нічні пробудження через БА	ТАК				
	НІ				
Потреба в ліках для купірування симптомів частіше, ніж 2 рази на тиждень	ТАК				
	НІ				
Будь-яке обмеження активності через БА	ТАК				
	НІ				

пацієнта, або в силу будь-яких причин ці препарати хворому не були призначені,

- низький показник ОФВ1, особливо якщо він менше 60,0% від належного,
- суттєві психологічні або соціально-економічні проблеми,

- дія тригерів (контакт з алергенами, паління тощо),
- наявність коморбідної патології (алергічних ринітів, синуситів, неконтрольованої хронічної гастроезофагальної рефлюксної хвороби, гормональних порушення, atopічних дерматитів, ожиріння та ін.),

- вагітність,
- еозинофілія мокротиння та/чи крові.

Наявність хоча б одного з цих факторів збільшує ризик загострень БА навіть, якщо симптоми хвороби контролюються.

Факторами ризику розвитку фіксованої обструкції дихальних шляхів виступають:

- відсутність або неадекватна терапія ІГКС,
- експозиція тютюновим димом, шкідливими хімічними або професійними агентами,
- низькі вихідні показники ОФВ1,
- хронічна гіперсекреція слизу;
- еозинофілія мокротиння та/чи крові.

Факторами ризику розвитку небажаних побічних ефектів лікарських засобів вважаються:

- часте застосування системних ГКС,
- тривалий прийом високих доз або сильнодіючих ІГКС,
- використання Р450-інгібіторів,
- невірна техніка інгаляцій.

Наявність хоча б одного з цих факторів збільшує ризик розвитку небажаних побічних ефектів лікарських засобів.

Факторами ризику розвитку фіксованої обструкції дихальних шляхів виступають:

- відсутність або неадекватна терапія інгаляційними ГКС,

- експозиція тютюновим димом, шкідливими хімічними або професійними агентами,
- низькі вихідні показники ОФВ1,
- хронічна гіперсекреція слизу,
- еозинофілія мокротиння та/чи крові.

Варто зазначити, що навіть тиждень із загостренням має розцінюватися як тиждень з неконтрольованою БА і вимагає оцінки адекватності підтримуючої терапії та її корекції [11], [50].

Чисельними дослідженнями було доведено, що валідизовані опитувальники АСТ-тест та ACQ-5 дають уніфіковану кількісну оцінку наявного контролю БА, корелюють з критеріями GINA, результатами інструментальних методів обстеження хворих та маркерами запалення: тест з клінічної оцінки контрольованості БА ACQ-5 дає кращі результати у короткотривалій перспективі (тижні), а АСТ-тест – у довготривалій (місяць та більше) [4], [5], [7], [9], [11], [16], [50], [67].

Інші анамнестичні дані теж широко використовуються для діагностики й прогнозування неконтрольованого перебігу БА як самостійно, так і в комплексі з іншими параметрами. Так В.Т. Бурлачук, А.В. Будневский і Л.В. Трибунцева прогнозують неконтрольовану БА шляхом оцінки таких даних анамнезу як: вік, стать пацієнта, частота планових й екстрених госпіталізацій, викликів швидкої медичної допомоги (ШМД), частота візитів до лікаря. При цьому вік встановлюють кількістю повних років на момент обстеження, стать визначають у такий спосіб: 0 – жіночий, 1 – чоловічий, планові госпіталізації – число планових госпіталізацій за попередній рік, екстрені госпіталізації – число екстрених госпіталізацій за попередній рік, візити до лікаря – число амбулаторних візитів до лікаря за попередній рік, виклики ШМД – число викликів бригад ШМД за попередній рік. Розраховують показник контрольованості БА (КБА) за формулою:

$(КБА) = 24,434 - 0,0672748 \times \text{вік} - 1,72615 \times \text{стать} - 0,87602 \times \text{планові госпіталізації} - 0,414709 \times \text{екстрені}$

госпіталізації – $0,340425 \times$ візити до лікаря – $0,61832 \times$ викилки ШМД,

і при КБА, що дорівнює 19 і менше, прогнозують неконтрольований перебіг БА [27].

Відомо, що обструкцію дихальних шляхів виявляють шляхом проведення спірометрії, пікфлоуметрії та пневмотахографії з визначенням показників функції зовнішнього дихання та їх змін після фізичного навантаження, провокаційних проб, після проб з бронходилататорами (β_2 -агоністами короткотривалої дії) або іншими фармакологічними препаратами.

Спірографія – графічний метод реєстрації об'єму легень під час дихання. Характерними спірографічними ознаками порушення бронхіальної прохідності у хворих на БА виступають: зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ), а також зниження індексу Тіфно (співвідношення об'єму форсованого видиху за 1 секунду до життєвої ємності легень – ОФВ1/ЖЕЛ).

Пікфлоуметрія – метод вимірювання максимальної (пікової) об'ємної швидкості повітря під час форсованого видиху після повного вдиху (пікової швидкості видиху – ПШВ). Її проводять декілька разів на добу, до і після застосування бронходилататорів, а результати пацієнти заносять в щоденник самооцінки симптомів БА.

Пневмотахографія – реєстрація у двокоординатній системі петлі «потік-об'єм» швидкості експіраторного потоку повітря на ділянці 25–75% ФЖЕЛ, тобто в середині видиху. За допомогою цього методу вираховують пікову об'ємну швидкість (ПОШ), максимальні об'ємні швидкості на рівні 25%, 50%, 75% ФЖЕЛ (МОШ25, МОШ50, МОШ75) та середні об'ємні швидкості СОШ 25–75. За даними пневмотахографії можна діагностувати порушення бронхіальної прохідності на рівні великих, середніх або дрібних бронхів.

Визначення цих параметрів широко застосовується для діагностики та прогнозування неконтрольованого перебігу БА. Так, Н.С. Безруков та співавтори визначають параметри добової пікфлоуметрії (ранкову, вечірню пікову швидкість видиху, її варіабельність протягом доби), реакцію на бронхолітик вранці та ввечері і вносять ці дані в створену авторами в пакеті «Medical Toolbox» програму (підсистему) прогнозування неконтрольованого перебігу БА, яка в автоматичному режимі виявляє прогностичні фактори ризику неконтрольованого перебігу хвороби та визначає їх достовірність [15].

Я.І. Жаков та співавтори здійснюють моніторинг стану хворої на БА дитини веденням батьками щоденника симптомів хвороби, періодичним дослідженням показників функції зовнішнього дихання, зокрема пікової швидкості видиху (за допомогою пікфлоуметра), а також проводять фармакологічні проби з бронхолітиками. Дані пікфлоуметрії до та після кожного фармакологічного впливу відображають графічно, проводять комп'ютерну обробку отриманих графіків і представляють простір між ними в чисельному вигляді для візуалізації «зони недостатнього контролю астми». Це допомагає виявити можливі тригери загострення БА та оцінити

ступінь їхнього впливу на виразність і тривалість бронхообструктивного синдрому [35].

Д.Л. Нахамчен та співавтори у хворих з легким персистуючим або середньотяжким перебігом хвороби визначають середньоквадратичне відхилення (СКВ) тривалості дихального циклу при спокійному диханні протягом 3 хвилин і ступеня зміни (у %) миттєвої об'ємної швидкості форсованого видиху на рівні 50% життєвої ємності легень (МОШ50%) у відповідь на введення β_2 -агоніста короткотривалої дії (200 мкг Сальбутамолу або мкг Фенотеролу 200), обчислюють дискримінантне рівняння:

$$D = 0,923 \times \text{МОШ50\%} + 68,766 \times \text{СКВ},$$

де D – дискримінантна функція, граничне значення якої 77,0, і при D, що дорівнює або більше граничного значення (77,0) автори прогнозують недосягнення контролю БА після 6 місяців стандартної терапії [38].

О.К. Колоскова та співавтори у дітей шкільного віку з БА раннього початку проводять оцінку симптомів хвороби за опитувальником «АСТ-тест» та дослідження спірографічних показників, а потім розраховують коефіцієнт контрольованості хвороби як відношення показника лабільності бронхів, який характеризує їх гіперчутливість, до суми балів за результатами опитувальника «АСТ-тест», і при коефіцієнті, який дорівнює 0,7 у.о. й більше, діагностують неконтрольований перебіг БА [21]. А.А. Сависько, М.М. Батюшин та А.А. Лебененко у хворих на БА дітей визначають параметри функції зовнішнього дихання, спектр сенсibiliзації дитини, обсяг проведеного лікування, індивідуальні антропометричні характеристики пацієнта та його батьків, наявність супутніх atopічних захворювань, оцінюють фактори спадковості тощо. Після цього проводять дискримінантний аналіз з розрахунком коефіцієнту K і при його значенні більше 0,8 прогнозують неконтрольований перебіг хвороби [31].

Деякі фахівці для з'ясування рівню контролю БА та/чи здійснення прогнозу щодо його втрати оцінюють функції зовнішнього дихання і додатково проводять інші неінвазивні методи дослідження. Так, для прогнозування контрольованості БА після пологів російські вчені Л. Г. Нахамчен, Ю.М. Перельман та І.М. Гориков пропонують у вагітних, хворих на цю недугу, крім спірографії з визначенням пікової об'ємної швидкості форсованого видиху (ПОШпik, л/сек) проводити зональну реографію легень та оцінювати дихальний об'єм нижньої зони правої легені (Дор, Ом), а потім за отриманими результатами обчислювати дискримінантне рівняння:

$$D = -5,999 \times \text{ПОШпik} - 7,491 \times \text{Дор},$$

де D – дискримінантна функція, граничне значення якої складає –48,39. Неконтрольований перебіг БА ці автори прогнозують при D менше –48,39. За їх повідомленнями показник чутливості даного прогнозу складає – 87,8%, специфічності – 83,3%, а точності – 84,7% [37].

Ю.М. Перельман та співавтори методом спірографії визначають обсяг форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) у% від належної величини, зміну обсягу форсованого видиху за першу секунду (ΔОФВ1) після

бронхопровокаційної проби 3-хвилинною ізокапнічною гіпервентиляцією холодним повітрям у% від вихідної величини, за допомогою комп'ютерної томографії легенів з інспіраторно–експіраторним тестом визначають коефіцієнт варіації (v) між денситометричними показниками шести зон легенів в інспіраторну фазу дихання, сумарну різницю (PC3) між денситометричними показниками в середніх зонах обох легенів на вдиху і видиху до денситометричного показника на вдиху (її виражають у відсотках), а потім вирішують дискримінантне рівняння:

$$D = 1287 v + 213 PC3 + OFB1 + 1,25 \Delta OFB1,$$

і в разі отримання величини D менше 139,2 прогнозується відсутність контролю перебігу БА у віддалений (12–14 місяців) період часу [1], [39].

Звертає на себе увагу те, що «рутинний» моніторинг контрольованості БА, головним чином, базується на проведенні оцінки клінічних симптомів хвороби та показників функції зовнішнього дихання, і саме дослідження цих параметрів регламентовано міжнародними та національними рекомендаціями з ведення пацієнтів з БА. У той же час даними документами не передбачено визначення особливостей запального процесу у дихальних шляхах, їх ремоделювання та гіперреактивності, хоча вони характеризують найважливіші патогенетичні механізми при БА і мають велике значення в розвитку її неконтрольованого перебігу. Так було доведено значення атопії у патогенезі тяжкої неконтрольованої БА, але при різних її фенотипах роль даного механізму в розвитку терапевтичної резистентності виявилася неоднозначною: найбільша мала місце у хворих з нестабільною астмою; найменша – при хронічній астмі з постійною бронхообструкцією. Також було з'ясовано, що незалежно від клінічного фенотипу важкої БА, низька чутливість до терапії асоційована з прогресивним персистуючим запаленням у дихальних шляхах. З огляду на це дослідження різних біомаркерів запального процесу: клітин-ефекторів алергічного запалення, цитокінового профілю, метаболізму оксиду азоту, оксидативного стресу, ацидифікації дихальних шляхів тощо широко використовується в діагностиці та прогнозуванні неконтрольованої БА [14].

Так, О.К. Колоскова та співавтори у дітей шкільного віку визначають ризик втрати контролю БА за характером запальної реакції бронхів, а саме підраховують абсолютний вміст еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів у периферійній крові, і при його значеннях для еозинофільних гранулоцитів 250 клітин/мм і більше та/або нейтрофільних гранулоцитів 5000 клітин/мм і більше діагностують гіпергранулоцитарний паттерн запальної відповіді, що асоціюється зі значним ризиком втрати контролю БА [22]. J. Casciano з колегами для прогнозування неконтрольованого перебігу тяжкої астми пропонують використовувати визначення вмісту еозинофілів у периферійній крові та індекс коморбідності Чарльсона (Charlson Comorbidity Index – CCI [55]). Цими авторами було розроблено нову шкалу оцінки ризику розвитку неконтрольованої БА, яка заснована на легкодоступній медичній інформації та стандартних

лабораторних даних: високий ризик неконтрольованого перебігу хвороби автори прогнозують при підвищенні рівню еозинофілів в крові ≥ 400 клітин / мкл та результаті оцінки CCI > 0 [63].

Ю.В. Захарова та співавтори діагностику неконтрольованого перебігу БА у хворих, що отримують базисну протизапальну терапію комбінацією інгаляційного ГКС і β_2 -агоніста тривалої дії, здійснюють за критеріями GINA та кількісними рівнями окремих субпопуляцій лімфоцитів у периферійній крові, які визначають методом непрямой імуофлюоресценції: CD4+лімфоцитів (Т-хелперів), CD20+лімфоцитів (В-клітин) та CD25+лімфоцитів (регуляторних Т-клітин). Перебіг БА автори вважають неконтрольованим, якщо відносна кількість CD4+лімфоцитів вище 44%, CD20+лімфоцитів більше 16%, CD25+лімфоцитів перевищує 11% [9], [28], [32], [30].

Для проведення оцінки ефективності лікування БА у дітей російські винахідники Л.М. Огородова та співавтори до та після лікування визначають загальноприйняті клініко-функціональні показники та досліджують рівні IL-5 та IL-4 у сироватці крові й при відсутності динаміки або підвищенні даних показників у порівнянні з вихідними показниками оцінюють стандартну базисну терапію як неефективну [36]. В той же час І.А. Соловйова та співавтори ефективність терапії тяжкої БА прогнозують за інтегральним цитокіновим індексом, який визначають як суму середнього арифметичного значення індексів прозапальних цитокінів і середнього арифметичного значення індексів протизапальних цитокінів, при цьому концентрацію цитокінів досліджують двічі: при загостренні тяжкої БА та після його усунення. Для алергічної й стероїдозалежної тяжкої БА визначають прозапальні цитокіни IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, ФНП- α , ИНФ- γ та протизапальний IL-10; для неалергічної БА визначають рівні прозапальних цитокінів IL-2, IL-6, IL-8, ФНП- α , гама-інтерферон (ИНФ- γ) та протизапальних IL-4 та IL-10. Порівнюють інтегральні цитокінові індекси, розраховані при загостренні тяжкої БА та після його усунення і при різниці між ними менше 1 умовної одиниці прогнозують низьку ефективність базисної протизапальної терапії тяжкої БА, тобто неконтрольований перебіг захворювання [47].

Г.П. Победьонна та співавтори для здійснення контролю за ефективністю лікування хворих на тяжку БА та БА середньої тяжкості теж пропонують до та після лікування визначати вміст прозапальних цитокінів IL-1b, TNF- α й IL-8, але не у сироватці крові, а у конденсаті повітря, що видихується [23].

Одним з непрямих методів оцінки запалення у бронхах при БА є визначення бронхіальної гіперреактивності в тесті з метахоліном (або гістаміном). На цій підставі Л.О. Безруков та співавтори у хворих на БА дітей шкільного віку проводять проби з дозованим фізичним навантаженням і за його результатами визначають індекс бронхоспазму. Також вони проводять бронхопровокаційний тест з гістаміном (PC20H) для створення дозозалежної кривої, котра відображає гіперреактивність дихальних шляхів і при одночасному індексі бронхоспазму більше

7,0% та дозозалежній кривій, яка перевищує 2,4 ум. од. — діагностують неконтрольований перебіг БА [19].

Чисельними дослідженнями доведено залучення в етіопатогенез БА неімунних механізмів, зокрема тих, що обумовлені функціями судинного ендотелію. Це стало підґрунтям використання для діагностики неконтрольованого перебігу хвороби параметрів, які характеризують стан ендотеліоцитів [17]. Так, Н.А. Орлова та співавтори запатентували два способи оцінки ефективності базисної протизапальної терапії БА у дітей, в яких при відсутності нормалізації показників пікфлоуметрії додатковим критерієм неконтрольованого перебігу хвороби виступає негативна динаміка ендотеліємії (тобто кількості циркулюючих ендотеліальних клітин в периферійній крові) [34], а також негативна динаміка рівню ендотеліну-1 у сироватці крові пацієнта після трьох місяців його лікування інгалаційними ГКС [33].

О.К. Колоскова та співавтори для прогнозування неконтрольованого перебігу БА у школярів проводять діагностику стану бронхів з урахуванням маркерів їх ремоделювання, а саме за показниками лабільності бронхів та вмістом у надосадковій рідині мокротиння васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGF), мітогенного пептиду, якій відіграє ключову роль у неоваскуляризації слизової оболонки бронхів. Неконтрольований перебіг бронхіальної астми у школярів автори прогнозують при вмісті VEGF понад 120 пг/мл та показнику лабільності бронхів за об'ємом форсованого видиху за 1 секунду менше 10% [24].

М.Т. Луценко та співавтори для прогнозування неконтрольованої БА використовують радіоаерозольний метод, яким вони визначають швидкість бронхіального мукоциліарного кліренсу (МЦК) радіофармпрепарату у% за 1 годину, після чого вирішують дискримінантне рівняння:

$$D = -0,6 \times \text{МЦК},$$

і при значенні D більше $-15,51$ прогнозують нестабільний перебіг БА [41].

Багатьма науковцями було продемонстровано, що хронічне запалення у дихальних шляхах хворих на БА призводить до суттєвих змін газового складу повітря, що видихується. Тому ці параметри також використовуються для діагностики та прогнозування неконтрольованого перебігу даного захворювання. Так, російські вчені Л.О. Краснобаєва та співавтори для проведення оцінки ефективності терапії у пацієнтів з тяжкою БА як додатковий критерій використовують лазерну спектроскопію повітря, що видихується [8]. А П.А. Селіванова з групою співавторів прогнозують неконтрольований перебіг тяжкої БА за результатами АСТ-тесту, параметрами функції зовнішнього дихання (ПОШ, ФЖЕЛ, МОШ25, МОШ50, МОШ75, ОФВ1 і ОФВ1 після тесту з сальбутамолом та $\Delta\text{ОФВ1}$) і показниками концентрації газів в повітрі, що видихується — CO, NO, NO₂, на підставі цих даних за певними математичними формулами автори розраховують показники ймовірності віднесення пацієнта до групи з високим (R1) та низьким (R2) ризиком розвитку неконтрольованого перебігу важкої БА і при R1 > R2 — прогнозують високий ризик розвитку

неконтрольованого перебігу даного захворювання, що дає можливість розробити оптимальний план ведення кожного хворого [40].

С.Е. Ципленкова та Ю.Л. Мізерницький у хворих на БА дітей досліджують рівень оксиду азоту (NOex) у конденсаті повітря, що видихується, визначають рівні загального IgE, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і преципітуючих антитіл у сироватці крові, й при виявленні рівня NOex у межах норми або злегка підвищеного при нормальному рівні загального IgE, високому рівні ЦІК та преципітуючих антитіл у сироватці крові вважають ефективність базисної терапії низькою, що вказує на неконтрольованість перебігу БА й малу інформативність моніторингу рівня NOex [46].

У той же час Т.І. Єлісєєвою та співавторами розроблено та опубліковано у відкритому доступі комп'ютерну програму (<http://clma.nnov.ru/files/-badiagnostics2013.xls>), яка дозволяє надійно верифікувати рівень контрольованості БА на підставі аналізу даних об'єктивних досліджень: показників спірометрії та результатів оцінки варіабельності бронхіальної прохідності, органоспецифічних маркерів запалення (рН та сумарного вмісту метаболітів оксиду азоту у конденсаті повітря, що видихується) та оксидативного стресу (параметрів хемілюмінесценції слини) [13], [18], [7]. Цими авторами переконливо продемонстровано, що комбіновані (комплексні) методи оцінки контрольованості БА, які засновані на функціональних та біометричних підходах, перевищують за інформативністю ізолювані методи та демонструють більш високий рівень статистичної значущості [6], [9].

Л.Л. Гур'єва та співавтори неконтрольований перебіг atopічної БА у дітей прогнозують за рівнем оксиду азоту в сироватці крові, статтю та віком дитини: ймовірність (Р) неконтрольованого перебігу захворювання автори обчислюють за розробленою ними формулою й при Р більше 0,60 у дітей з легкою БА й БА середньої тяжкості прогнозують ймовірність неконтрольованого перебігу хвороби та відсутність ефективності низьких доз інгалаційних ГКС. Висока інформативність цього прогнозу, за твердженням авторів, дозволяє диференціювати передбачати неконтрольований перебіг atopічної БА й обирати індивідуальну програму базисної терапії та графік спостереження за хворими [45].

С.В. Коваленко та О.І. Федів у період між нападами при БА середньотяжкого й тяжкого перебігу цитохімічним методом визначають і морфометрично підраховують кількість катехоламінів в одному пересічному еритроциті, і при зростанні вмісту катехоламінів порівняно з віковою нормою прогнозують неповністю контрольований перебіг БА [23].

Нестабільний перебіг бронхіальної астми Ю.О. Крилова та співавтори прогнозують за інтегральною оцінкою функціонального стану легеневої мікроциркуляції, тиску в легеневій артерії й реактивності дихальних шляхів. Для цього вони досліджують вихідні значення функціональної резервної можливості легенево-капілярного кровотоку у відсотку, середнього тиску в легеневій артерії (СрТЛА) в мм рт.ст. і добової варіабельності

пікової об'ємної швидкості видиху (ΔПОШвид.) у%, вирішують дискримінантне рівняння:

$D = +1,376 \times \text{ФРМ} - 2,087 \times \text{СрТЛА} - 1,023 \times \Delta\text{ПОШвид.}$,
і при значенні D більше $-25,71$ прогнозують нестабільний перебіг бронхіальної астми та відсутність контролю захворювання [42].

О.Ю. Позднякова, В.А. Батурин та А.П. Байда запропонували спосіб прогнозування неконтрольованої БА, який включає проведення спірометрії, пікфлоуметрії, додаткового збору анамнезу, комплексу лабораторних досліджень, аналіз отриманих даних і виявлення факторів ризику: обтяжену спадковість, коморбідні захворювання, наявність бактеріально-грибкової інфекції, сенсibilізацію, куріння, лікування ГКС понад 10 років, дію несприятливих факторів зовнішнього середовища – погані умови життя і шкідлива робота, наявність домашніх тварин, вік старший за 50 років, застосування короткотривалих бета2-агоністів понад 6 разів на день, рівень матеріального доходу менше 20 тисяч в місяць, показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) – ФЖЄЛ, ОФВ1, ПОШ менше 60% від належних, захворювання на ГРВІ, бронхіти частіше 5 разів на рік. Кожному з цих факторів автори привласнюють по 1 балу, проводять підрахунок загальної суми балів і при сумі балів від 9 до 12 прогнозують дуже високий ризик неконтрольованої БА, від 6 до 8 – високий, від 3 до 5 – середній і від 0 до 2 – низький [44].

Нині найбільш перспективним напрямком досліджень, які розширюють розуміння патогенетичних механізмів розвитку терапевтичної резистентності при БА і використовуються для розробки нових діагностичних тестів, що мають високу чутливість та специфічність, вважаються генетичні дослідження. БА – одне з перших захворювань, для якого був проведений повногеномний аналіз генних асоціацій. Нині відомо про понад дванадцять повногеномних скринінгів, в результаті яких було підтверджено асоціацію БА з локусами, в яких локалізовані гени-кандидати даного захворювання. (5q23–31, 5p15, 5q31.1–33, 6p12–21.2, 11p13, 11q12–13, 12q14–24.1, 13q11–14, 13q21.3, 14q11.2–13, 16p12.1–11.2, 17p1.1–q1.2, 19q13, 21q2) та інші. Вони дозволили виявити на 10 різних хромосомах 15 локусів, асоційованих як з ризиком виникнення БА, так й особливостями її перебігу. За твердженням фахівців саме генетична детермінованість обумовлює від 60% до 80% варіацій відповіді пацієнтів на протиастматичні препарати [2], [3], [10], [14], [48], [49], [51], [56]. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває вивчення поліморфізму генів мішеней до ліків – фармакогенетичні дослідження. Під час їх проведення вивчаються гени, що кодують «молекули-мішені» препаратів (рецептори, ферменти метаболізму та транспортування ліків, йонні канали тощо) та гени, продукти яких залучені у патогенетичні процеси при БА: цитокіни, фактори транскрипції та інші.

Так, останніми роками активно досліджуються взаємозв'язки фармакокінетики та фармакодинаміки ліків з поліморфізмом генів-транспортів органічних аніонів (OATP-C, OAT-1, OAT-3) та катіонів (OCT-1), гену транспортного протеїну Pgp-170, який кодується геном

MDR1. Також активно вивчається група генів, які кодують ферменти біотрансформації лікарських засобів, зокрема, ізоферменти цитохрому P-450 (CYP2E1, CYP1A1, CYP2C19) і ферменти II фази біотрансформації (N-ацетилтрансферази, глутатіон SH-S-трансферази та інші). Ген GSTP1, що кодує глутатіон S-трансферазу, вважається найбільш привабливим геном-кандидатом для БА та атопії, через те, що він найбільше експресується в легеневій тканині й розташований в локусі 11q13, для якого неодноразово було доведено зчеплення з атопічними ознаками [2], [3], [10], [14], [48]. Ферменти, які контролюються цими генами, відповідають за метаболізм усіх ксенобіотиків, у т.ч. різноманітних фармакологічних препаратів. До генів, асоційованих із резистентністю до ГКС при БА, відноситься кластер, ідентифікований у 5q31–32 хромосомі, який в числі інших включає ген глюкокортикоїдного рецептору (NR3C1), а також гени рецепторів до IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF, (32-блокатори (ADRB2), біосинтезу лейкотрієнів [2].

Продемонстровано, що мутації, які призводять до заміни однієї з амінокислот у структурі β2-адренорецептора (ADRB2), зумовлюють тяжчий перебіг БА, знижують терапевтичну відповідь і прискорюють процеси десенситизації рецепторів. Нині найбільш вивченим та поширеним є поліморфізм з амінокислотою заміною Gln27Glu, який асоційований зі зниженням кількості рецепторів на поверхні клітин бронхів після взаємодії з β2-агоністами та сприяє розвитку бронхіальної гіперреактивності (БГР). Встановлено, що носії Glu27Glu-генотипу гена ADRB2 частіше мають неконтрольований перебіг БА, більш виражену бронхіальну обструкцію та частіше використовують бета-адреноблокатори короткотривалої дії у порівнянні з носіями Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипів [2], [3], [10], [14], [48], [49], [61], [64].

Фармакогенетичні дослідження все більш широко входять в клінічну практику лікаря-алерголога, у т.ч. для діагностики та прогнозування перебігу хвороби при БА. Так, О.К. Колоскова та співавтори неконтрольовану БА у школярів прогнозують за наявністю делеційного поліморфізму глутатіон-S-трансферази T1 чи M1, який визначають методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції, та показником контрольованості за клінічно-інструментальною шкалою GINA – 17 балів та більше [26]; за наявністю делеційного поліморфізму глутатіон-S-трансферази T1 чи M1 та лізисом азобальбуміну у конденсаті повітря, що видихується – понад 1,56 мл/год. [20]. Автори стверджують, що виявлення делеції у генах глутатіон-S-трансферази T1 та M1 при БА у школярів також може використовуватися для прогнозування недостатньої ефективності стандартної контролюючої терапії [25].

Л.М. Огородова та співавтори через 3 місяці після початку лікування хворих на БА визначають рівні експресії генів INC2, INC3, GJA8, SV2 у ДНК лімфоцитів крові за допомогою мікрочіпів Affymetrix. Після проведення генотипування вони розраховують імовірність віднесення індивіда до групи з високим (R1) і низьким (R2)

ризиком розвитку терапевтичної резистентності за формулами:

$$R1 = -351,966 - 48,274 \times INC2 + 46,608 \times INC3 + 129,530 \times GJA8 + 105,438 \times SV2A$$

де: 48,274; 46,608; 129,530; 105,438 — чисельні значення, що є коефіцієнтами;

(-351,966) константа для хворих на БА з високим ризиком терапевтичної резистентності;

INC2, INC3, GJA8, SV2 — генотипи.

$$R2 = -403,217 - 64,874 \times INC2 + 55,603 \times INC3 + 141,648 \times GJA8 + 116,342 \times SV2A$$

де: 64,874; 55,603; 141,648; 116,342 — чисельні значення є коефіцієнтами;

(-403,217) константа для індивідів з високим ризиком розвитку БА,

і при $R1 > R2$ прогнозують високий, а при $R1 < R2$ прогнозують низький ризик розвитку терапевтичної резистентності у хворого на бронхіальну астму [43].

Корейські науковці як критерій діагностики та прогнозування неконтрольованої БА використовують поліморфізм генів еотаксину, що містить EOT2+1265A>G, який пов'язаний з виникненням БА та EOT1+123A1a>Thr, який асоційований з високими рівнями IgE [71]. Дослідниками зі США D. Gudbjartsson, U. Bjornsdottir. Та P. Sulem розроблений винахід, в якому для діагностики астми та прогнозування її перебігу, використовуються поліморфні варіанти генів, що містять rs1420101, rs3939286, rs2416257 та rs9494145, які пов'язані з високим рівнем еозинофілії при астмі, інфаркті міокарду та гіпертонії. Автори вважають, що такі поліморфні генні маркери можуть використовуватися для прогнозування й оцінки індивідуальної ймовірної відповіді на терапію [57].

Отже, сучасні дослідження сформували новий напрямок стратегії діагностики та прогнозування неконтрольованого перебігу БА, заснований на визначенні генетичних факторів. Їх вивчення формує медицину майбутнього — персоналізовану, яка враховує індивідуальну складову в прогнозі схильності до захворювання та його фенотипових проявів. Але молекулярно-генетичні та фармакогенетичні дослідження потребують значних фінансових витрат (високовартісних реактивів та обладнання, програмного забезпечення), висококваліфікованих фахівців і не є доступними ані для медичних установ, ані для пацієнтів. Існують і певні методологічні обмеження. Окрім того, цінність фармакогенетичної інформації може

досить сильно розрізнятися, і це обумовлюється багатьма факторами, зокрема, поширеністю алеля в популяції, виразністю асоціації між поліморфізмом і фармакогенетичним ефектом. Також багато асоціацій визначають лише незначну частину мінливості відповіді на ліки. Так, наприклад, для гена CRHR1 мінливість становить менше 3%. Фармакогенетична регуляція залежить від декількох або безлічі локусів, що діють спільно через складні міжгенні взаємодії [10], [14].

Окреме питання полягає в застосуванні фармакогенетичної інформації для комбінованих препаратів, наприклад, якщо пацієнт є носієм алелей, що визначають знижену відповідь на β_2 -агоністи, і, одночасно, поліморфізму гена CRHR1, асоційованого з найкращою відповіддю на ІКС, прогнозувати відповідь на комбінацію β_2 -агоніста тривалої дії і ІКС буде важко. Також потрібно враховувати характеристику популяції пацієнтів з БА, залучених в дослідження (ступінь тяжкості, рівень контролю, виразність клінічних проявів і т.п.), на основі якої були визначені ефекти. Наприклад, фармакогенетична інформація, отримана на когорті тяжкої астми, не завжди придатна для пацієнтів із середнім ступенем тяжкості і хворих з легкими формами патології [14].

Таким чином, здійснення моніторингу та прогнозування контрольованості БА залишається однією з центральних проблем ведення пацієнтів. Для цього використовуються валідизовані та авторські опитувальники, дані спірографії, пікфлоуметрії, пневмотахографії та інших функціональних тестів, проводиться визначення субпопуляційного складу лімфоцитів, про- та протизапальних цитокінів й інших маркерів запалення у крові, мокротинні або конденсаті повітря, що видихується, дослідження його газового складу та вмісту певних речовин, а також генотипування. Кожен з цих методів має свої переваги та недоліки, але жоден з них не є універсальним, що обумовлено гетерогенністю патогенетичних механізмів при БА та різноманітністю її фено- та ендотипів. Це потребує застосування комплексних (комбінованих) методів як діагностики, так і прогнозування неконтрольованого перебігу цієї хвороби, а також диктує необхідність їх удосконалення [4]. Подальша розробка й використання в практичній діяльності методів довготривалого індивідуального прогнозування неконтрольованого перебігу БА сприятиме покращанню надання хворим на цю недугу медичної допомоги та поліпшенню якості їхнього життя.

Список літератури

1. Гребенник А.Г., Перельман Ю.М., Леншин А.В. Возможности прогнозирования контроля течения бронхиальной астмы по данным комплексного рентгено-функционального исследования. Бюл. физиологии и патологии дыхания. 2011. Вып. 41. С. 18-22. URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/vozmozhnosti-prognirovaniya-kontrolya-techeniya-bronhialnoy-astmy-po-dannym-kompleksnogo-rentgeno-funktsionalnogo-issledovaniya>
2. Генетические паттерны тяжелой терапевтически резистентной бронхиальной астмы по данным транскриптомного исследования: анализ генных онтологий и KEGG-путей / Е.С. Куликов и др. Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные науки. 2014. Вып. 1. С. 121-131. URL: <https://journals.kantiana.ru/vestnik/-2924/8139/> (дата звернення 03.04.2018).
3. Динамика генной экспрессии у больных тяжелой терапевтически резистентной астмой на фоне терапии / Е.С. Куликов и др. Бюллетень сибирской медицины. 2014. Том 13, № 1. С. 47-55. URL: <https://bulletin.tomsk.ru/jour/article/view/16> (дата звернення 03.04.2018).
4. Елисеева Т. И., Геппе Н. А., Соодаева С. К. Комплексная оценка уровня контроля над бронхиальной астмой у детей на основе определения содержания метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха и спирографических параметров. Пульмонология. 2013. № 6. С. 51-56. URL: <http://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/305/303> (дата звернення 03.04.2018).

References

1. Grebennik AG, Perelman YuM, Lenshin AV. Possibilities of predicting the control of the course of bronchial asthma from the data of a complex X-ray-functional study. Byl. physiology and pathology of respiration. 2011;41:18-22. URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/vozmozhnosti-prognirovaniya-kontrolya-techeniya-bronhialnoy-astmy-po-dannym-kompleksnogo-rentgeno-funktsionalnogo-issledovaniya>
2. Kulikov ES, et al. Genetic Patterns of Severe Therapeutically Resistant Bronchial Asthma According to Transcriptomic Study: Analysis of Genetic Ontologies and KEGG Pathways. Bulletin of the Baltic Federal University. I. Kant. Series: Natural Sciences. 2014; 1:121-131. URL: <https://journals.kantiana.ru/vestnik/-2924/8139/> (the date of the beast is April 3, 2013).
3. Kulikov ES, et al. Dynamics of gene expression in patients with severe therapeutically-resistant asthma on the background of therapy. Bulletin of Siberian Medicine. 2014;13(1):47-55. URL: <https://bulletin.tomsk.ru/jour/article/view/16> (the date of the beast is 03/04/2018).
4. Eliseeva TI, Geppe NA, Sodayeva SK. Complex evaluation of the level of control over bronchial asthma in children on the basis of determination of the content of nitrogen oxide metabolites in the exhaled air condensate and spirometric parameters. Pulmonology. 2013;6:51-56. URL: <http://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/305/303> (the date of the brutality on 04/03/2018).
5. Krasnobaeva LA, et al. Using the method of laser spectroscopy in assessing the effectiveness of therapy for patients with severe bronchial asthma. Bulletin of Siberian Medicine.

5. Использование метода лазерной спектроскопии в оценке эффективности терапии пациентов с тяжелой бронхиальной астмой / Л. А. Краснобаева и др. Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 4. С. 15-21. URL: <https://cyberleninka.ru/.../ispolzovanie-metoda-lazernoy-spe...> (дата звернення 03.04.2018).
6. Комплексная оценка уровней достижения контроля над бронхиальной астмой, по критериям GINA, тесту АСТ и показателям клеточного иммунитета / Ю. В. Захарова, А. А. Пунин, Г. Н. Федоров, В. Н. Григорьева. Пульмонология. 2010. № 2. С. 71-75.
7. Миронова Ж. А., Трофимов В. И., Дубина М. В. Фармакогенетические аспекты терапевтически резистентной бронхиальной астмы. Пульмонология. 2013. № 6. С. 5-10. <http://journal.pulmonology.ru/pulm/-article/view/296/294> (дата звернення 06.04.2018)
8. Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі». Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма». Київ: МОЗ України. 54 с.
9. Ненашева Н. М. Новые возможности достижения контроля астмы с помощью тiotропия бромидом. Пульмонология и оториноларингология. 2014. Т. 2 (29). URL: umedp.ru/articles/novye_vozmozhnosti_dostizheniya_kontrolya_astmy_s_pomoshchyu_tiotropiya_bromida.html (дата звернення 06.04.2018).
10. Позднякова О.Ю., Байда А.П., Батурин В.А. Генетические аспекты резистентности к терапии неконтролируемой бронхиальной астмы. Врач. 2013. № 7. С. 45-48.
11. Возможности прогнозирования контроля течения бронхиальной астмы по данным комплексного рентгено-функционального исследования / А.Г. Гребенник, Ю. М. Перельман, А. В. Леншин. Бюл. физиологии и патологии дыхания. 2011. Вып. 41. Ст. 3. С. 18-22. URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/vozmozhnosti-prognirovaniya-kontrolya-techeniya-bronhialnoy-astmy-po-dannym-kompleksnogo-rentgeno-funktsionalnogo-issledovaniya>
12. Генетические паттерны тяжелой терапевтически резистентной бронхиальной астмы по данным транскриптомного исследования: анализ генов онтологий и KEGG-путей / Е.С. Куликов и др. Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные науки. 2014. Вып. 1. С. 121-131. URL: <https://journals.kantiana.ru/vestnik/-2924/8139> (дата звернення 03.04.2018).
13. Динамика геной экспрессии у больных тяжелой терапевтически резистентной астмой на фоне терапии / Е.С. Куликов и др. Бюллетень сибирской медицины. 2014. Том 13. № 1. С. 47-55. URL: <https://bulletin.tomsk.ru/jour/article/view/16> (дата звернення 03.04.2018).
14. Современный подход к оценке контроля и терапии различных фенотипов бронхиальной астмы по данным показателей эндотелиальной дисфункции / С.А. Прибылов и др. Архив внутренней медицины. 2017. № 7(1). С. 35-40. URL: <http://DOI:10.20514/2226-6704-2017-7-1-35-40> (дата звернення: 09.04.2018).
15. Содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с различным уровнем контроля бронхиальной астмы / Т. И. Елисеева, Ю. С. Кулигина, С. К. Соодаева, Н. И. Кубышева. Современные технологии в медицине. 2010. № 4. С. 42-47.
16. Спосіб визначення неконтрольованого перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку: пат. 54948 Україна. № u201007571; заявл. 17.06.2010; опубл. 25.11.2010, Бюл. № 22 (кн. 1). 3 с.
17. Спосіб визначення ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у школярів: пат. 95519 Україна. № u201407888; заявл. 14.07.2014; опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24 (кн. 1). 4 с.
18. Спосіб діагностики рівня контролю бронхіальної астми раннього початку в дітей шкільного віку: пат. 95844 Україна. № u201407705; заявл. 09.07.2014; опубл. 12.01.2015, Бюл. № 1 (кн. 1). 5 с.
19. Спосіб діагностики ризику втрати контролю бронхіальної астми в дітей шкільного віку: пат. 109022 Україна. № u201601044; заявл. 08.02.2016; опубл. 10.08.2016, Бюл. № 15 (кн. 1). 4 с.
20. Спосіб контролю за ефективністю лікування бронхіальної астми середньотяжкого і тяжкого перебігу: пат. 29101 Україна. № u200705092; заявл. 08.05.2007; опубл. 10.01.2008, Бюл. № 1 (кн. 1). 2 с.
21. Спосіб неінвазивного прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у школярів: пат. 106476 Україна. № u201510852; заявл. 06.11.2015; опубл. 25.04.2016, Бюл. № 8 (кн. 1). 4 с.
22. Спосіб прогнозування ефективності контролюючої терапії бронхіальної астми у дітей: пат. 96416 Україна. № u201407709; заявл. 09.07.2014; опубл. 10.02.2015, Бюл. № 3 (кн. 1). 5 с.
23. Спосіб прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у дітей шкільного віку: пат. 92407 Україна. № u201403269; заявл. 31.03.2014; опубл. 11.08.2014, Бюл. № 15 (кн. 1). 4 с.
24. Спосіб досягнення контролю бронхіальної астми: пат. 2571894 Российская Федерация, МПК8 А 61 В 10/00, А 61 К 31/573, А 61 Р 11/06 / Бурачук В. Т., Будневский А. В., Трибунцева Л. В.
25. Спосіб определения уровня достижения контроля над бронхиальной астмой: пат. 2440035 Российская Федерация, МПК8 А 61 В 10/00, G 01 Н 33/48 / Захарова Ю. В. и др.
26. Спосіб оптимізації антиастматическої терапії: пат. 2445082 Российская Федерация, МПК8 А 61 К 31/137, А 61 К 31/569, А 61 Р 1/06 / Захарова Ю. В. и др.
27. Спосіб определения уровня достижения контроля над бронхиальной астмой: пат. 2440035 Российская Федерация, МПК8 А 61 В 10/00, G 01 Н 33/48 / Захарова Ю. В. и др.
28. Спосіб оцінки рівня контролю над бронхіальною астмою у дітей: пат. 2458634 Российская Федерация, МПК8 А 61 В 10/00, А 61 В 5/107, А 61 В 5/091 / Сависько А. А., Батушин М. М., Лебеденко А. А.
29. Спосіб оцінки ефективності антиастматическої терапії: пат. 2439570 Российская Федерация, МПК8 G 01 Н 33/53 / Захарова Ю. В. и др.
30. Спосіб оцінки ефективності базисної противоспалительної терапії бронхіальної астми у дітей: пат. 2357259 Российская Федерация, МПК8 G 01 Н 33/68 / Орлова Н. А. и др.
31. Спосіб оцінки ефективності базисної противоспалительної терапії бронхіальної астми у дітей: пат. 2354970 Российская Федерация, МПК8 G 01 Н 33/48 / Орлова Н. А. и др.
32. Спосіб оцінки ефективності бронхолітическої терапії у дітей, страждаючих бронхіальною астмою: пат. 2365330 Российская Федерация, МПК8 А 61 В 5/087 / Жаков Я. И. и др. (РФ).
33. Спосіб оцінки ефективності стандартної базисної терапії у больових бронхіальною астмою: заявка 2003114761 Российская Федерация, МПК8 G 01 Н 33/84 / Крупина Т. В. и др.
34. Спосіб прогнозування во время беременности контроля бронхиальной астмы после родов: пат. 2533843 Российская Федерация, МПК8 А 61 В 5/083 / Нахамчен Л.Г., Перельман Ю.М., Гориков И.Н.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Сибирского отделения РАМН. № 2013130136/14; заявл. 01.07.2013; опубл. 20.11.2014, Бюл. № 32. 6 с.
35. Спосіб прогнозування досягнення контролю бронхіальної астми: пат. 2506045 Российская Федерация, МПК8 А 61 В 5/091 / Нахамчен Д. Л. и др.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Сибирского отделения РАМН. № 2012137979/14; заявл. 05.09.2012; опубл. 10.02.2014, Бюл. № 4. 7 с.
36. Спосіб прогнозування контролю течення бронхіальної астми: пат. 2476150 Российская Федерация, МПК8 А 61 В 5/083, МПК8 А 61 В 6/03 / Перельман Ю. М. и др.; заявитель и патентообладатель Учреждение Российской академии медицинских наук Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН. № 2011141412/14; заявл. 12.10.2011; опубл. 10.02.2013, Бюл. № 6. 7 с.
- 2011; 4:15-21. URL: <https://cyberleninka.ru/.../ispolzovanie-metoda-lazernoy-spe...> (the date of the boasting is 03/04/2018).
6. Zakhara YuV, Punin AA, Fedorov GN, Grigorieva VN. Comprehensive assessment of the levels of achievement of control over bronchial asthma, according to the GINA criteria, the ACT test and the parameters of cellular immunity. Pulmonology. 2010;2:71-75.
7. Mironova ZhA, Trofimov VI, Dubina MV. Pharmacogenetic aspects of therapeutically resistant bronchial asthma. Pulmonology. 2013;6:5-10. <http://journal.pulmonology.ru/pulm/-article/view/296/294> (date of the beast 06/04/2018).
8. Nakaz of the Ministry of Health of Ukraine dated 08.10.2013 № 868 «About zastverdzhennya ta vprovadzhennia mediko-tehnologichnykh dokumentov zi standardizatsii medichnyh dopomogi pri bronhialnii astmi». Unification of the protocol of the first, second (special) medical aid «Bronchial asthma». Kyiv: Ministry of Education of Ukraine. 54 p.
9. Nenasheva NM. New possibilities for achieving asthma control with tiotropium bromide. Pulmonology and otorhinolaryngology. 2014;2(29). URL: umedp.ru/articles/novye_vozmozhnosti_dostizheniya_kontrolya_astmy_s_pomoshchyu_tiotropiya_bromida.html
10. Pozdnyakova OYu, Baida AP, Baturin VA. Genetic aspects of resistance to the therapy of uncontrolled bronchial asthma. Vrach. 2013;7:45-48.
11. Grebennik AG, Perelman YuM, Lenshin AV. Possibilities of predicting the control of the course of bronchial asthma from the data of a complex X-ray-functional study. Byl. physiology and pathology of respiration. 2011;41(3):18-22. URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/vozmozhnosti-prognirovaniya-kontrolya-techeniya-bronhialnoy-astmy-po-dannym-kompleksnogo-rentgeno-funktsionalnogo-issledovaniya>
12. Kulikov ES, et al. Genetic Patterns of Severe Therapeutically Resistant Bronchial Asthma According to the Transcriptomic Study: Analysis of Genetic Ontologies and KEGG Pathways. Bulletin of the Baltic Federal University. 1. Kant. Series: Natural Sciences. 2014;1:121-131. URL: <https://journals.kantiana.ru/vestnik/-2924/8139> (the date of the beast is April 3, 2013).
13. Kulikov ES, et al. Dynamics of gene expression in patients with severe therapeutically-resistant asthma on the background of therapy. Bulletin of Siberian Medicine. 2014;13(1):47-55. URL: <https://bulletin.tomsk.ru/jour/article/view/16> (the date of the beast is 03/04/2018).
14. Pribylov SA, et al. Modern approach to the evaluation of control and therapy of various phenotypes of bronchial asthma according to the indices of endothelial dysfunction. Archive of Internal Medicine. 2017;7(1):35-40. URL: <http://DOI:10.20514/2226-6704-2017-7-1-35-40> (date of the beast: 04/09/2018).
15. Eliseeva TI, Kulgina YuS, Soodaeva SK, Kubysheva NI. The content of nitrogen oxide metabolites in the exhaled air condensate in children with different levels of bronchial asthma control. Modern technologies in medicine. 2010;4:42-47.
16. Method of determining the uncontrolled course of bronchial asthma in school-age children: p. 54948 Ukraine. No. u201007571; stated. June 17, 2010; has published Nov 25, 2010, Bul. No. 22 (book 1). 3 p.
17. Method of determining the risk of uncontrolled course of bronchial asthma in school-children: p. 95519 Ukraine. No. u201407888; stated. July 14, 2014; has published 25.12.2014, Byul. No. 24 (book 1). 4 p.
18. Method of diagnostics of the level of control of early onset bronchial asthma in school-age children: p. 95844 Ukraine. No. u201407705; stated. 07/09/2014; has published Jan. 12, 2015, Bul. No. 1 (book 1). 5 p.
19. Method of diagnosing the risk of loss of control of bronchial asthma in school-age children: p. 109022 Ukraine. No. u201601044; stated. 02/08/06; has published Aug 10, 2011, Bul. No. 15 (book 1). 4 p.
20. Method of control over the effectiveness of treatment of asthma of moderate and severe course of asthma: Pat. 29101 Ukraine. No. u200705092; stated. May 08, 2007; has published 01.10.2008, Bull. No. 1 (book 1). 2 p.
21. Method of non-invasive prediction of uncontrolled course of bronchial asthma among schoolchildren: pat. 106476 Ukraine. No. u201510852; stated. 11.6.2015; has published 04/25/2016, Byul. No. 8 (book 1). 4 p.
22. Method of forecasting the effectiveness of control therapy for bronchial asthma in children: p. 96416 Ukraine. No. u201407709; stated. 07/09/2014; has published Feb 10, 2015, Bul. No. 3 (book 1). 5 p.
23. Method of forecasting the uncontrolled flow of bronchial asthma in school-age children: p. 92407 Ukraine. No. u201403269; stated. March 31, 2014; has published Aug 11, 2014, Bul. No. 15 (book 1). 4 p.
24. Burlachuk VT, Budnevsky AV, Tribunseva LV. Method for achieving control of bronchial asthma: Pat. 2571894 Russian Federation, IPC8 A 61 B 10/00, A 61 K 31/573, A 61 P 11/06.
25. Zakharova YuV, et al. A method for determining the level of achievement of control over bronchial asthma: Pat. 2440035 Russian Federation, IPC8 A 61 B 10/00, G 01 N 33/48.
26. Zakharova YuV, et al. A method for optimizing anti-asthma therapy: Pat. 2445082 Russian Federation, IPC8 A 61 K 31/137, A 61 K 31/569, A 61 P 1/06.
27. Zakharova YuV, et al. Method for determining the level of achievement of control over bronchial asthma: Pat. 2440035 Russian Federation, IPC8 A 61 B 10/00, G 01 N 33/48.
28. Savisko AA, Batushin MM, Lebedenko AA. A method for assessing the level of control of bronchial asthma in children: Pat. 2458634 Russian Federation, IPC8 A 61 B 10/00, A 61 B 5/107, A 61 B 5/091.
29. Zakharova YuV, et al. Method for evaluating the effectiveness of anti-asthma therapy: Pat. 2439570 Russian Federation, IPC8 G 01 N 33/53.
30. Orlova NA, et al. A method for assessing the effectiveness of the basic anti-inflammatory therapy of bronchial asthma in children: Pat. 2357259 Russian Federation, IPC8 G 01 N 33/68.
31. Orlova NA, et al. Method for assessing the effectiveness of the basic anti-inflammatory therapy of bronchial asthma in children: Pat. 2354970 Russian Federation, IPC8 G 01 N 33/48.
32. Zhakov II, et al. A method for evaluating the effectiveness of bronchodilator therapy in children with bronchial asthma: Pat. 2365330 Russian Federation, IPC8 A 61 B 5/087.
33. Krupina TV, et al. Method for evaluating the effectiveness of standard basic therapy in patients with bronchial asthma: application 2003114761 Russian Federation, IPC8 G 01 N 33/84.
34. Nakhamchen LG, Perelman YuM, Gorikov IN. A method for predicting during pregnancy control of bronchial asthma after childbirth: Pat. 2533843 Russian Federation, IPC8 A 61 B 5/083. Applicant and patent holder Federal State Budgetary Institution «Far Eastern Scientific Center of the Physiology and Pathology of Respiration» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. No. 2013130136/14; claimed. 07/01/2013; publ. 11.20.2014, Bul. No. 32. 6 p.
35. Nakhamchen DL, et al. A method for predicting the achievement of control of bronchial asthma: Pat. 2506045 Russian Federation, IPC8 A 61 B 5/091. Applicant and patent holder Federal State Budgetary Institution «Far Eastern Scientific Center of the Physiology and Pathology of Respiration» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. No. 2012137979/14; claimed. 05/09/2012; publ. 10.02.2014, Bul. No. 4. 7 p.
36. Perelman YuM, et al. A method for predicting the control of the course of bronchial asthma: Pat. 2476150 Russian Federation, IPC8 A 61 B 5/083, IPC8 A 61 B 6/03. Applicant and patent holder Establishment of the Russian Academy of Medical Sciences Far Eastern Scientific Center of the Physiology and Pathology of Respiration of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. No. 2011141412/14; claimed. 12/10/2011; publ. February 27, 2013, Bul. No. 6. 7 p.
37. Selivanova PA, et al. A method for predicting the uncontrolled course of severe bronchial asthma: Pat. 2470582 Russian Federation, IPC8 A 61 B 5/087, A 61 B 5/091, A 61 B 5/097. Applicant and patent holder State Educational Institution of Higher Professional Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health and Social Development of Russia. No. 2011131808/14; claimed. 28.07.2011; publ. 27.12.2012, Bul. No. 36. 16 p.
38. Lutsenko MT, et al. A method for predicting unstable course of bronchial asthma: Pat. 2262891 Russian Federation, IPC7 A 61 B 6/02, A 61 K 51/12, A 61 P 43/00. Applicant and patent holder State Institution Far Eastern Scientific Center of Respiratory Physiology and Pathology, RAMS. No. 2004107936/14; claimed. 17.03.2004; publ. 27.10.2005, Bul. No. 30. 4 p.

37. Способ прогнозирования неконтролируемого течения тяжелой бронхиальной астмы: пат. 2470582 Российская Федерация, МПК8 А 61 В 5/087, А 61 В 5/091, А 61 В 5/097 / Селиванова П. А. и др.; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. № 2011131808/14; заявл. 28.07.2011; опубл. 27.12.2012, Бюл. № 36. 16 с.
38. Способ прогнозирования нестабильного течения бронхиальной астмы: пат. 2262891 Российская Федерация, МПК8 А 61 В 6/02, А 61 К 51/12, А 61 П 43/00 / Луценко М. Т. и др.; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН. № 2004107936/14; заявл. 17.03.2004; опубл. 27.10.2005, Бюл. № 30. 4 с.
39. Способ прогнозирования нестабильного течения бронхиальной астмы: пат. 2316254 Российская Федерация, МПК8 А 61 В 6/00, А 61 В 6/02, А 61 К 51/12, А 61 П 43/00, А 61 В 8/04, А 61 В 5/087 / Крылова Ю. О. и др.; заявитель и патентообладатель государственное учреждение. № 29101 Украина. № u200705092; заявл. 08.05.2007; опубл. 10.01.2008, Бюл. № 1 (кн. 1). 2 с.
40. Способ прогнозирования риска развития терапевтической резистентности у больных бронхиальной астмой: пат. 2433401 Российская Федерация, МПК8 G 01 N 33/48 / Огородова Л. М. и др.; заявители и патентообладатели Российская Федерация, от имени которой выступает Министерство образования и науки Российской Федерации (Минобрнауки России), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. № 2010129482/15; заявл. 15.07.2010; опубл. 10.11.2011, Бюл. № 31. 13 с.
41. Способ прогнозирования эффективности базисной терапии бронхиальной астмы у детей: пат. 2356054 Российская Федерация, МПК8 G 01 N 33/53 / Цыпенкова С. Э., Мизерничук Ю. Л.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий». № 2007135834/15; заявл. 27.09.2007; опубл. 20.05.2009, Бюл. № 14. 8 с.
42. Способ прогнозирования эффективности терапии тяжелой бронхиальной астмы: пат. 2530616 Российская Федерация, МПК8 G 01 N 33/53 / Соловьева И. А. и др.; заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации». № 2013137284/15; заявл. 08.08.2013; опубл. 10.10.2014, Бюл. № 28. 8 с.
43. Трофимов В. И., Миронова Ж. А. Клинические и терапевтические особенности резистентности бронхиальной астмы. Советский медицинский журнал. 2013. № 11. С. 44-49. URL: www.medsovet.pro/jour/article-viewFile/1145/1125 (дата обращения: 09.05.2017).
44. Хайтович Н. В. Фармакогенетика бронхиальной астмы. Фармакология та лікарська токсикологія 2015. № 3 (44). URL: <http://pharmtox-j.org.ua/ru/node/513> (дата обращения: 28.04.2018).
45. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adults and Adolescents with Uncontrolled Asthma (STRATOS2). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02194699> (дата обращения: 10.05.2018).
46. Al-Moamary A. M., Al-Hajjaj M. S., Al Moamary M. S. Factors leading to refractory asthma in patients from Saudi Arabia. Ann. Thorac. Med. 2017. Vol. 12. № 1. С. 42-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5264172/> (дата обращения 05.05.2018).
47. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C.R. MacKenzie. J. Chron. Dis. 1987. Vol. 40. P. 373-383. URL: http://farmacologiaclinica.info/scales-/Charlson_Cororbidity (дата обращения 05.05.2018).
48. Drazen J. M., Silverman E. K., Lee T. H. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. Br. Med. Bull. 2000. Vol. 56, № 4. P. 1054-1057. URL: <https://academic.oup.com/bmb/article-pdf/56/4/1054/5641054> (дата обращения 05.03.2018).
49. Genetic Variants as Markers for Use in Diagnosis, Prognosis and Treatment of Eosinophilia, Asthma, and Myocardial Infarction: pat. 8,367,333 US, IPC8 C 12 P 19/34 / Gudbjartsson D., Bjornsdottir U., Sulem P. (IS); assignee deCODE Genetics ehf. (IS); agent Marshall, Gerstein&Borun LLP. № 12/636,082; filed 11.12.2009; date of publ. 05.02.2013; priority 12.12.2008, № 61/122,267 (US). 1 p.
50. GINA 2014: URL: www.benhviennhi.org.vn/upload/files/GINA%202014-.pdf (дата обращения: 04.04.2017).
51. Fajit M. L., Wenzel S. E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. J. Allergy. Clin. Immunol. 2015. Vol. 135. P. 299-310. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Asthma-phenotypes-and-the-use-of-biologic-in-asthma-Fajit-Wenzel/1a9fbf32cb52db1c68c551903a4f1ccee8b1b313> (дата обращения 05.03.2018).
52. Low K., Bardin P.G. Targeted Therapy for Severe Asthma: Identifying the Right Patients. Molecular diagnosis & therapy. 2017. Vol. 21, № 3. P. 235-247.
53. Ortega V. E., Meyers D. A., Bleeker E. R. Asthma pharmacogenetics and the development of genetic profiles for personalized medicine. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2015. № 8. P. 9-22. URL: download.xuebalb.com/xuebalb.com.17816.pdf (дата обращения 04.04.2018).
54. Хайтович Н. В. Фармакогенетика бронхиальной астмы. Фармакология та лікарська токсикологія 2015. № 3 (44). URL: <http://pharmtox-j.org.ua/ru/node/513> (дата обращения: 28.04.2018).
55. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adults and Adolescents with Uncontrolled Asthma (STRATOS2). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02194699> (дата обращения: 10.05.2018).
56. Al-Moamary A. M., Al-Hajjaj M. S., Al Moamary M. S. Factors leading to refractory asthma in patients from Saudi Arabia. Ann. Thorac. Med. 2017. Vol. 12. № 1. С. 42-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5264172/> (дата обращения 05.05.2018).
57. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C.R. MacKenzie. J. Chron. Dis. 1987. Vol. 40. P. 373-383. URL: http://farmacologiaclinica.info/scales-/Charlson_Cororbidity (дата обращения 05.05.2018).
58. Drazen J. M., Silverman E. K., Lee T. H. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. Br. Med. Bull. 2000. Vol. 56, № 4. P. 1054-1057. URL: <https://academic.oup.com/bmb/article-pdf/56/4/1054/5641054> (дата обращения 05.03.2018).
59. Genetic Variants as Markers for Use in Diagnosis, Prognosis and Treatment of Eosinophilia, Asthma, and Myocardial Infarction: pat. 8,367,333 US, IPC8 C 12 P 19/34 / Gudbjartsson D., Bjornsdottir U., Sulem P. (IS); assignee deCODE Genetics ehf. (IS); agent Marshall, Gerstein&Borun LLP. № 12/636,082; filed 11.12.2009; date of publ. 05.02.2013; priority 12.12.2008, № 61/122,267 (US). 1 p.
60. GINA 2014: URL: www.benhviennhi.org.vn/upload/files/GINA%202014-.pdf (дата обращения: 04.04.2017).
61. Fajit M. L., Wenzel S. E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. J. Allergy. Clin. Immunol. 2015. Vol. 135. P. 299-310. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Asthma-phenotypes-and-the-use-of-biologic-in-asthma-Fajit-Wenzel/1a9fbf32cb52db1c68c551903a4f1ccee8b1b313> (дата обращения 05.03.2018).
62. Low K., Bardin P.G. Targeted Therapy for Severe Asthma: Identifying the Right Patients. Molecular diagnosis & therapy. 2017. Vol. 21, № 3. P. 235-247.
63. Krylova You, et al. A method for predicting unstable course of bronchial asthma: Pat. 2316254 Russian Federation, IPC8 A 61 B 6/00, A 61 B 6/02, A 61 K 51/12, A 61 P 43/00, A 61 B 8/04, A 61 B 5/087. Applicant and patent owner state institution pat. 29101 Украина. No. u200705092; claimed. 08/05/2007; publ. 10.01.2008, Bul. No. 1 (Book 1). 2 p.
64. Ogorodova LM, et al. A method for predicting the risk of developing therapeutic resistance in patients with bronchial asthma: Pat. 2433401 Russian Federation, IPC8 G 01 N 33/48. Applicants and patent holders The Russian Federation, on behalf of which the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (Ministry of Education and Science of the Russian Federation), the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. No. 2010129482/15; claimed. 07/15/2010; publ. 10.11.2011, Bul. No. 31. 13 p.
65. Tsyplenkova SE, Mizernitsky YuL. The method of predicting the effectiveness of basic therapy of bronchial asthma in children: Pat. 2356054 Russian Federation, IPC8 G 01 N 33/53. Applicant and patent holder Federal State Institution «Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery of Rosmedtechnologies». No. 2007135834/15; claimed. 27.09.2007; publ. 20.05.2009, Bul. No. 14. 8 p.
66. Solov'eva IA, et al. A method for predicting the effectiveness of therapy for severe bronchial asthma: Pat. 2530616 Russian Federation, IPC8 G 01 N 33/53. Applicant and patent holder State budgetary educational institution of higher professional education «Krasnoyarsk State Medical University named after Professor VF Voyno-Yasensky of the Ministry of Health of the Russian Federation». No. 2013137284/15; claimed. 08/08/2013; publ. 10/10/2014, Byul. No. 28. 8 p.
67. Trofimov VI, Mironova Zha. Clinical and genetic features of therapeutic resistance of bronchial asthma. Medical Council. 2013;11:44-49. URL: www.medsovet.pro/jour/article-viewFile/1145/1125 (the date of the beast: 05.05.2017).
68. Heitovich NV. Pharmacogenetics of bronchial asthma. Pharmacology and lichen toxicology. 2015;3(44). URL: <http://pharmtox-j.org.ua/en/node/513> (date of the beast: 28.04.2018).
69. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adults and Adolescents with Uncontrolled Asthma (STRATOS2). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02194699> (the date of the beast: 10.05.2018).
70. Al-Moamary AM, Al-Hajjaj MS, Al Moamary MS. Factors leading to refractory asthma in patients from Saudi Arabia. Ann. Thorac. Med. 2017;12(1):42-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5264172/> (the date of the beast: 05.05.2018).
71. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J. Chron. Dis. 1987;40:373-383. URL: http://farmacologiaclinica.info/scales-/Charlson_Cororbidity (the date of the beast: 05.05.2018).
72. Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. Br. Med. Bull. 2000;56(4):1054-1057. URL: <https://academic.oup.com/bmb/article-pdf/56/4/1054/5641054> (the date of the beast: 05.03.2018).
73. Gudbjartsson D, Bjornsdottir U, Sulem P. Genetic Variants as Markers for Use in Diagnosis, Prognosis and Treatment of Eosinophilia, Asthma, and Myocardial Infarction: pat. 8,367,333 US, IPC8 C 12 P 19/34 / Assignee deCODE Genetics ehf. (IS); agent Marshall, Gerstein&Borun LLP. № 12/636,082; filed 11.12.2009; date of publ. 05.02.2013; priority 12.12.2008, № 61/122,267 (US). 1 p.
74. GINA 2014: URL: www.benhviennhi.org.vn/upload/files/GINA%202014-.pdf (the date of the beast: 04.04.2017).
75. Fajit ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. J. Allergy. Clin. Immunol. 2015;135:299-310. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Asthma-phenotypes-and-the-use-of-biologic-in-asthma-Fajit-Wenzel/1a9fbf32cb52db1c68c551903a4f1ccee8b1b313> (the date of the beast: 05.03.2018).
76. Low K, Bardin PG. Targeted Therapy for Severe Asthma: Identifying the Right Patients. Molecular diagnosis & therapy. 2017;21(3):235-247.
77. Ortega VE, Meyers DA, Bleeker ER. Asthma pharmacogenetics and the development of genetic profiles for personalized medicine. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2015;8:9-22. URL: download.xuebalb.com/xuebalb.com.17816.pdf (the date of the beast: 04.04.2018).
78. Khytovich NV. Pharmacogenetics of bronchial asthma. Pharmacology and drug toxicology. 2015;3(44). URL: <http://pharmtox-j.org.ua/en/node/513> (application date: Apr 28, 2014).
79. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adults and Adolescents with Uncontrolled Asthma (STRATOS2). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02194699> (the date of the beast: 10.05.2018).
80. Al-Moamary AM, Al-Hajjaj MS, Al Moamary MS. Factors leading to refractory asthma in patients from Saudi Arabia. Ann. Thorac. Med. 2017;12(1):42-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5264172/> (the date of the beast: 05.05.2018).
81. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J. Chron. Dis. 1987;40:373-383. URL: http://farmacologiaclinica.info/scales-/Charlson_Cororbidity (the date of the beast: 05.05.2018).
82. Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. Br. Med. Bull. 2000;56(4):1054-1057. URL: <https://academic.oup.com/bmb/article-pdf/56/4/1054/5641054> (the date of the beast: 05.03.2018).
83. Gudbjartsson D, Bjornsdottir U, Sulem P. Genetic Variants as Markers for Use in Diagnosis, Prognosis and Treatment of Eosinophilia, Asthma, and Myocardial Infarction: pat. 8,367,333 US, IPC8 C 12 P 19/34 / Assignee deCODE Genetics ehf. (IS); agent Marshall, Gerstein&Borun LLP. № 12/636,082; filed 11.12.2009; date of publ. 05.02.2013; priority 12.12.2008, № 61/122,267 (US). 1 p.
84. GINA 2014: URL: www.benhviennhi.org.vn/upload/files/GINA%202014-.pdf (the date of the beast: 04.04.2017).
85. Fajit ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. J. Allergy. Clin. Immunol. 2015;135:299-310. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Asthma-phenotypes-and-the-use-of-biologic-in-asthma-Fajit-Wenzel/1a9fbf32cb52db1c68c551903a4f1ccee8b1b313> (the date of the beast: 05.03.2018).
86. Low K, Bardin PG. Targeted Therapy for Severe Asthma: Identifying the Right Patients. Molecular diagnosis & therapy. 2017;21(3):235-247.

Научно-практичний журнал «Астма та алергія», 2018, № 3
Ю.І. Феценко, академік НАМН України, професор, директор

ДУ «Національний інститут фізіотерпії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

вул. Амосова, 10, г. Київ, Україна, 03038; тел.: +38 (044) 275-04-02;
+38 (044) 275-21-18; e-mail: admin@ifp.kiev.ua