

Сучасні проблеми наукового обґрунтування патогенетичних особливостей розвитку бронхіальної астми у дитячому віці

О.О. Клекот, к.мед.н., асистент кафедри,
О.О. Яковлева, д.мед.н., професор, завідувач кафедри,
кафедра клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

Бронхіальна астма (БА) сьогодні розглядається як мультикомпонентне захворювання, в основі якого лежить системне запалення, ремоделювання дихальних шляхів та бронхіальна гіперреактивність. Великий вплив на розвиток астми має внутрішньоутробний розвиток дитини. Вважається, що під час пренатального періоду імунна система плода дуже вразлива й особливо чутлива щодо негативного впливу будь-яких факторів, які надалі можуть призвести до розвитку дитячої БА. Саме в пренатальному періоді активний захист від таких факторів ризику, як куріння матері та вплив мікробних субстанцій зовнішнього середовища, а також дотримання матір'ю дієти можуть бути ефективними заходами профілактики розвитку БА. Якщо генетичне підґрунтя розвитку БА є реально незмінним, то викликані різноманітними впливами багатогранні ефекти на регуляцію незрілої імунної системи, здатні призводити до індукції патологічних процесів в анатомічних структурах дихальної системи (змін стану слизової оболонки бронхів та епітелію, їхньої бар'єрної функції), можуть бути частково зворотними. Вплив на механізми регуляції імунної системи часто називають *епігенетичною регуляцією*. Є гіпотеза множинних впливів (численних «ударів») на імунну систему, яка наводить на думку, що перший внутрішньоутробний інцидент інфекції (наприклад, вірусної) разом із алергічною сенситизацією у плода може призвести до розвитку алергічного фенотипу після народження [1]. Тому вплив на особливості ранньої імунної регуляції в пренатальний період, без сумніву, слід розглядати як потенційний напрям запобігання розвитку БА та розробки специфічних лікувальних опцій для великої групи дітей із високим ризиком розвитку астми.

ФЕНОТИПИ ТА ЕНДОТИПИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

БА у дітей – це не одне самостійне захворювання, а синдроми, які об'єднують різні патологічні стани з клінічними особливостями їхніх проявів [2]. Декілька ендотипів були описані загалом як підтипи патологічного стану з прямими функціональними та патобіологічними механізмами. Зовсім протилежним є розуміння фенотипів астми, що описують характерну особливість хвороби, наприклад морфологію, розвиток астми чи фізіологічні особливості без будь-яких пояснень їхнього механізму. Більш вірогідно, що пацієнти зі специфічним ендотипом астми є представниками фенотипових кластерів хвороби [3].

Специфічні ендотипи захворювання характеризуються комплексом зв'язків між імунними молекулами, що є головною ознакою БА [4]. Щоб «розплутати» гетерогенність астми, використовують різні математичні алгоритми з аналізом численних біологічних даних. Клінічні та епідеміологічні методи спрямовані на встановлення фенотипів астми дитячого віку шляхом вивчення та опису фенотипів свистячого дихання. Епідеміологічні дослідження переважно орієнтовані на ранні транзиторні, персистуючі та пізні стридорозні фенотипи [5]. Однак деякі клінічні фенотипи, зокрема мультитригерне чи безперервне свистяче дихання, також досить широко вивчаються в епідеміологічному аспекті [6]. Завдяки таким підходам астму було діагностовано в багатьох дітей із клінічним проявом захворювання та з невстановленим діагнозом.

Отже, впровадження й використання клінічних та епідеміологічних підходів може полегшити визначення специфічних фенотипів астми, в основі яких лежать різні патогенетичні механізми, що потребують подальшого вивчення. Сьогодні

переважно лише алергічна астма у дітей є достатньо вивченою в імунологічному аспекті (з підтвердженням еозинофільним запаленням), тоді як Th17-фенотип більш характерний для нейтрофільної астми [7]. Сприйнятливості до респіраторних інфекцій у новонароджених може бути частково пов'язаною з функціональним дефектом неонатальних нейтрофілів щодо адгезії, хемотаксису й міграції [8]. У цьому контексті пренатально-асоційований дефіцит поліморфноядерних лейкоцитів може сприяти виникненню астми в ранньому дитячому віці. Крім того, відомо, що переважання Th2-клітин та обмеженість Th1-клітинної відповіді, а також суттєве збільшення вмісту клітин Th17-типу у новонароджених дітей трапляється саме як частина контрольованої відповіді на первинну колонізацію мікробними асоціаціями [9]. Відомо, що дитячі фенотипи астми не можуть бути прямо перенесені на досить чітко описані фенотипи астми у дорослих – еозинофільна або нейтрофільна астма [10]. Фенотипи БА у дорослих часто можна описати відповідно до рівня Th2-клітин: високий рівень Th2 характеризується раннім розвитком атопії, а низький супроводжує так звану постінфекційну БА.

Специфічний пацієнт-індивідуалізований підхід, оснований на урахуванні ендотипів та фенотипів БА, може підвищити ефективність фармакотерапевтичного втручання для досить великої когорти педіатричних хворих.

Значення вроджених механізмів імунологічної регуляції

БА у дітей розвивається як через вроджені, так і через набуті адаптаційні імунні механізми, які тісно пов'язані між собою. Деякі види імунокомпетентних клітин вродженого імунітету, зокрема моноцити, гранулоцити, дендритні клітини, природні кілери (NK), опастисті клітини, тромбоцити, легенево-специфічні альвеолярні макрофаги наявні у досить великих кількостях у респіраторному тракті і здатні продукувати потенційні медіатори імунного захисту. У широкому розумінні – фіброласти, фіброцити, ендотеліальні та епітеліальні клітини бронхолегеневої системи також сприяють формуванню вродженого імунітету. Особливе місце в функціонуванні респіраторного тракту посідають альвеолярні епітеліоцити II типу (альвеолоцити або пневмоцити II типу), які синтезують у життєво необхідних концентраціях сурфактантні ліпопротеїни, що також беруть участь у формуванні вродженого імунітету. Передумовою розвитку БА в дитячому віці часто є дефект альвеолоцитів II типу [11].

Окрім поширеної парадигми розвитку БА, що описує дисбаланс кількості окремих типів

T-хелперів із домінуванням Th2-клітин, інші імунокомпетентні клітини (природжені лімфоїдні клітини 2-го типу – ILC2 – та 2-й підклас природних кілерів – NK2) також можуть бути залучені до патологічного процесу з гіперпродукцією цитокінових субстанцій [12, 13]. Клітини Th2 і Th1 типів демонструють протилежно-регулювальну роль в імунній відповіді в порівнянні з натуральними кілерами 1 і 2-го типів, що підтверджується у дослідженнях суттєвим дефіцитом NK1 у хворих із астмою. [13]. Крім того, літературні дані все більше свідчать про активну участь NK клітин, а зокрема NK22, в патогенезі алергічних реакцій через пригнічення антиген-специфічного T-клітинного імунітету, надмірну продукцію IgE.

Домінування Th-відповіді імунної системи формується шляхом індукції експресії високоафінних рецепторів до IgE специфічними клітинами-прекурсорами кісткового мозку, які синтезуються під впливом запальних сигнальних субстанцій вірусного походження [14]. Вірусні інфекції нижніх дихальних шляхів та рання атопічна сенсibiliзація були ідентифіковані як незалежні фактори ризику БА [15], причому саме взаємодія обох запальних патогенетичних чинників максимально впливає на розвиток астми у дітей.

Більше того, було запропоновано теорію ключового впливу специфічного прозапального комплексу NLRP3-інфламмосоми на формування вродженого імунітету людини. З літературних даних відомо, що саме ця молекула залучається до процесів запалення дихальних шляхів у хворих із астмою; не виключено її роль у виникненні вірус-індукованих загострень БА. Цей макромолекулярний сигнальний комплекс здатен контролювати протеолітичну активацію потужних запальних цитокінів – інтерлейкінів IL-18 та IL-1 β та, відповідно, впливати на активність запального процесу, особливо при нейтрофільному фенотипі БА [17]. Зростання плазмової концентрації IL-1 β , а також збільшення його вмісту в харкотинні та рідині бронхоальвеолярного лаважу у хворих на БА достовірно корелює з високою активністю NLRP3-інфламмосоми [18].

Значення набутих (адаптаційних) механізмів імунологічної регуляції

Імунологічні процеси та механізми формування набутого імунітету у тісній взаємодії з процесами вродженого імунного захисту вважаються провідними факторами в розвитку БА. У широкому розумінні Th-залежну парадигму розвитку БА можна уявити не лише у вигляді активації Th2-клітин імунітету та супресії Th1-залежної відповіді, а й у вигляді кооперації інших T-клітинних субстанцій імунітету (регуляторні T-клітини [Tregs], Th17, Th9, CD8) та B-підтипів імунних клітин, які будуть формувати різні фенотипи БА [11]. Клітини Tregs були визначені в дослідженнях як провідні «гравці» у формуванні алергічного типу БА внаслідок дизрегуляції імунної відповіді на вплив ранньої вірусної інфекції.

Вони сприяють також підвищеному синтезу IgE в організмі та викликають толерантність у розвитку алерген-специфічної пам'яті Th2-клітин [19]. Цей факт підтверджується низькою кількістю T-клітин-регуляторів у пуповинній крові новонароджених із високим ризиком БА та досить високою їх концентрацією у дітей без факторів ризику розвитку цього захворювання. Крім того, Tregs у перші 5 років життя дитини відіграють роль захисників від алергічної сенсibilізації. Є результати, які доводять причетність дефіциту T-регуляторів до розвитку екземи у дітей. В останніх епідеміологічних дослідженнях визначено, що рання алергічна сенсibilізація та ранні вірусні інфекції є провідними чинниками виникнення в дитячому віці БА з надмірною локальною активністю Tregs, що призводять до пролонгації інфекції та персистенції алергічного запалення дихальних шляхів [19]. Тому сьогодні провідні науковці визначають клітини Tregs як багатообіцяючу терапевтичну мішень у лікуванні астми.

Клінічне значення імунних механізмів у розвитку БА полягає в індивідуалізації та персоналізації медикаментозного лікування хвороби. Сьогодні більшість дітей отримують практично однакові препарати для лікування астми (переважно інгаляційні глюкокортикостероїди), за винятком антилейкотрієнових препаратів, без урахування їхнього імунного фенотипу БА.

Фактори ризику БА у дитячому віці

Доведено, що розвиток дитячої БА зумовлений комплексною взаємодією та впливом генетичних факторів та факторів зовнішнього середовища на плід у критичні періоди внутрішньоутробного розвитку – так звані «відкриті вікна» пренатального періоду. Окрім генетичного підґрунтя виникнення астми, є величезна кількість інших факторів ризику: вид пологів (природний шлях чи кесарів розтин), расова приналежність дитини, стать та маса тіла при народженні [20]. Більше того, сьогодні досить прискіпливо вивчається також роль вірусних та бактеріальних інфекцій у розвитку БА у дітей, вплив алергенів та пасивного куріння, значення вакцинації та застосування антибактеріальних препаратів [20]. Не останнє місце посідають також утримання в домашніх умовах тварин-улюбленців (кішки, собаки), грудне вигодовування, а також дієтичне харчування та дитяче ожиріння.

Спадковий анамнез atopії

Обтяжений спадковий анамнез за atopією є досить вагомим фактором ризику астми. Наявність у родині старшої дитини з БА сильно підвищує ймовірність народження молодших дітей, хворих

на астму. Якщо в родині хтось із батьків страждає на астму, то це захворювання може розвинутися в їхньої дитини як у підлітковому, так і в більш старшому віці [21].

Генетика та епігенетика

Багато генетичних досліджень вказують на зв'язок між БА та однонуклеотидним поліморфізмом, принаймні відомо щонайменше 78 таких поліморфізмів [22]. У двох генетичних мета-аналізах (GABRIEL, EVE) були отримані переконливі дані про безпосередню роль у розвитку БА 17-ї хромосоми (21-й локус), яка містить певний набір генів, що визначають розвиток БА незалежно від етнічних особливостей [20]. Однак генетика може пояснити лише 35-80% механізмів успадкування БА. Лише незначну частку спадкової астми можна пояснити різними генетичними варіантами. Більш виражений вплив можуть мати епігенетичні фактори, причому деякі інтригуючі концепції системного запалення при астмі саме їх визначають як провідні центральні модулятори захворювання під час внутрішньоутробного розвитку дитини [23]. Епігенетика описує зворотні спадкові трансформації в геномі, що не включають ушкоджень первинної послідовності генів ДНК. Відомі три провідні механізми модифікаційних змін у ДНК, які часто лежать в основі фенотипової варіабельності БА: метилювання, модифікація гістонів та вплив некодуєчих молекул РНК [24]. В одному з генетичних досліджень були отримані результати щодо асоціації БА та метилювання нуклеотидів у локусах ALOX12, ACSL3, CYP26A1, LCN6, ANRR, CYP1A1 та GFI1, однак експресія цих генів контролюється їхнім епігенетичним ремоделюванням, особливо при розвитку астми у дітей [24]. Ще важливішу роль в індукції астми відіграє взаємодія генетичних, епігенетичних факторів та шкідливого впливу зовнішнього середовища, зокрема тютюнокуріння під час вагітності, що суттєво підвищує інтенсивність процесів метилювання в генах ANRR, CYP1A1, GFI1 [24].

Адаптивні фактори зовнішнього середовища

БА в дитячому віці може провокуватися впливом таких зовнішніх факторів, як екзогенні поллютанти (озон, продукти неповного згорання дизельного пального) та ендогенні поллютанти (оксид азоту та тютюнокуріння) [25]. Варто зазначити, що існують фактори зовнішнього середовища, які можуть мати протекторний вплив щодо БА. Так, діти, які зростають у сільській місцевості і змалечку перебувають на фермах чи контактують з домашніми тваринами, рідше хворіють на алергічно-зумовлені хвороби. Тобто дітям, які з народження проживають поблизу від тваринницьких ферм, споживають тваринне молоко, контактують з домашніми улюбленцями та перебувають в умовах високого рівня мікробного контакту, властивий сильний обернено-пропорційний зв'язок із розвитком

IgE-асоційованих захворювань [26]. Ще одним фактором, який може захищати від алергії, сьогодні вважається контакт із великою кількістю мікробних асоціацій в постнатальному періоді. Такий позитивний ефект можна пояснити запобіганням бактеріальній колонізації нижніх дихальних шляхів шкідливими й небезпечними збудниками з одночасним стимулюванням вродженого та набутого імунітету [26]. Однак описані захисні ефекти залежать, звичайно, від генетичного підґрунтя дитячого організму. Декілька взаємозв'язків типу «гени – фактори зовнішнього середовища» доведено для астми, зокрема між генами системи HLA та алергенами, рецепторами Toll-like та інфекційними молекулами, поліморфізмом CD14 та мікробною контамінацією.

Інфекція та бар'єрний захист організму

Як не дивно, але домінування БА та atopії серед дитячого контингенту приписують змінам в сучасному способі життя зі зниженим ризиком контакту дитини з бактеріальним та вірусним світом, а також грибками та гельмінтами. Але слід зазначити, що саме вірусні інфекції, викликані респіраторним синцитіальним вірусом (RSV), асоціюються з ранніми проявами обструкції дихальних шляхів, тяжкими інфекціями нижніх дихальних шляхів та високою вірогідністю розвитку БА в дитинстві [27, 28]. Ушкодження представниками цієї родини вірусів епітеліоцитів дихальних шляхів стає тригером для продукції прозапальних цитокінів та хемокінів (IL-25, IL-33, тимічний стромальний лімфопоетин), що стимулюють надмірну Th2-імунну відповідь [29].

Літературні дані підтверджують причинно-наслідковий зв'язок між розвитком бронхіоліту та рецидивуючими респіраторними інфекціями, оскільки профілактичне застосування палівізумабу (моноклональні антитіла проти RSV-протеїну) достовірно зменшувало частоту рецидивів свистячого дихання у недоношених дітей батьків без обтяженого atopічного анамнезу. Імунні механізми такого протекторного впливу на сьогодні ще не достатньо обґрунтовані. Отримано також результати щодо впливу аероалергенів у дітей раннього віку та грудних дітей як фактору ризику риновірус-залежних проявів обструкції [16].

Тісний зв'язок між інфекційними агентами та епітеліальним бар'єром дихальних шляхів відіграє важливу роль у чутливості дитячого організму до вірусних респіраторних інфекцій. Виявлено також певні типи генів, які відповідають саме за функціональний стан бар'єрної функції епітеліоцитів трахеобронхіального дерева – ген синтезу філагрину (FLG), ген сфінголіпідного метаболізму (ORMDL3), ген тканинного ремоделювання (ADAM33). Спадкові або набуті дефекти вказаних генів можуть впливати на епітеліальний бар'єр і підвищувати схильність до вірусних респіраторних інфекцій [16].

Очевидно, що інтерес до протекторної ролі в імунному захисті епітеліального бар'єру буде

сприяти виявленню нових топ-мішеней і прогресу фармакотерапії астми, тому що новий погляд на регуляторну роль епітелію стане базисним підґрунтям цього напрямку.

Епітелій трахеобронхіального дерева є досить потужним джерелом синтезу інтерферонів I та III типів, а, відповідно, дефіцит інтерферонів сприяє розвитку вірусних інфекцій, що підтверджують часті риновірусні інфекції у дітей із БА. Досить перспективним напрямом сьогодні вважають застосування інгаляційних інтерферонів β та β -1a для лікування вірус-індукованих загострень у пацієнтів із БА [30].

Цікаві результати були отримані на клітинних моделях бронхіального епітелію хворих на БА, отриманого шляхом біопсії: при додатковій стимуляції клітинних культур алергенами вони відповідали синтезом активних біологічних сполук із різними патогенетичними ланцюгами. Це сприяло підтвердженню нових аспектів сприйняття бронхіального епітелію як «регуляторного органу» сано- та патогенезу захворювань респіраторного тракту.

Мікробіом організму

Кількісний та якісний склад біоценозу кишківника та дихальних шляхів відіграють не останню роль в детермінації БА у дитячого населення. Декілька наукових досліджень пов'язали бактеріальну мікрофлору організму з підтриманням базального імунного гомеостазу, а порушення її складу – з високим ризиком розвитку БА дитячого віку [31]. Штучне вигодовування, раннє призначення антибіотиків дітям суттєво впливають на склад мікробіоти дитини і призводять до високого вмісту клостридій (*Clostridia*) та низького біфідобактерій (*Bifidobacteria*) в організмі, що асоціюється з високим ризиком БА у дітей старшої вікової групи. Дані щодо спектру мікробіому дихальних шляхів новонароджених дітей вказують на взаємозв'язок колонізації окремими штамми або комбінаціями *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* чи *Haemophilus influenzae* з високою частотою рецидивів свистячого дихання чи розвитком астми в ранні роки життя [32]. Водночас реальна ефективність фармакотерапії пробіотиками залишається недостатньо доведеною або ж вона навіть вважається шкідливою. Це дискусійне питання базується на декількох поглядах як з боку організму (неможливість пробіотиків взаємодіяти з мікробними біоплівками в кишечнику), так і з боку фармацевтичного ринку цих препаратів, частина з яких не відповідає вимогам щодо надійної якості та безпечності.

Висновки

Науковий прогрес у поглибленні уявлень щодо індивідуального становлення бронхіальної астми у дітей базується на сучасних оцінках ролі генетичних або середовищних чинників цього синдрому. Перспективи таких досліджень, безумовно, будуть націлені на використання їхніх результатів для обґрунтованого персоналізованого підходу

до ефективної фармакотерапії бронхіальної астми вже з дитячого віку.

Література

- Pavord I.D. Multiple inflammatory hits and the pathogenesis of severe airway diseases / I.D. Pavord, S.S. Biring, M. Berry et al. // *Eur. Respir. J.*, 2006. – № 27. – P. 884-888.
- Martinez F.D. Asthma / F.D. Martinez, D. Vercelli // *Lancet*. – 2013. № 382. – P. 1360-1372.
- Lotvall J. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lotvall, C.A. Akdis, L.B. Bacharier et al. // *Allergy Clinical Immunology*. – 2011. – № 127. – P. 355-360.
- Agache I.O. From phenotypes to endotypes to asthma treatment / I.O. Agache // *Curr. Opinion Allergy Clinical Immunology*. – 2013. – № 13. – P. 249-256.
- Martinez F.D. Asthma and wheezing in the first of six years of life / F.D. Martinez, A.L. Wright, L.M. Taussig et al. // *New English J. of Medicine*. – 1995. – № 332. – P. 133-138.
- Depner M. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma / M. Depner, O. Fuchs, J. Genuneit et al. // *Am. J. of Respiratory Critical Care Medicine*. – 2014. – № 189. – P. 129-138.
- Cosmi L. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis / L. Cosmi, F. Liota, E. Maggi et al. // *Allergy*. – 2011. – № 66. – P. 989-998.
- Melvan J.N. Neonatal sepsis and neutrophil insufficiencies / J.N. Melvan, G.J. Bagby, D.A. Welsh // *International Review of Immunology*. – 2010. – № 29. – P. 315-348.
- Black A. Developmental regulation of Th17 cell capacity in human neonates / A. Black, S. Bhaumik, R.L. Kirkman et al. // *Eur. J. of Immunology*. – 2012. – № 42. – P. 311-319.
- Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches / S.E. Wenzel // *Natural Medicine*. – 2012. – № 18. – P. 716-725.
- Holtzman M.J. Asthma as a chronic disease of innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens / M.J. Holtzman // *J. of Clinical Investigation*. – 2012. – № 122. – P. 2741-2748.
- Walker J.A. Innate lymphoid cells – how we miss them? / J.A. Walker, J.L. Barlow, A.N. McKenzie // *Nat. Review of Immunology*. – 2013. – № 13. – P. 75-87.
- Deniz G. Natural killer cells in patients with allergic diseases / G. Deniz, W. van de Veen, M. Akdis // *J. Allergy Clinical Immunology*. – 2013. – № 132. – P. 527-535.
- Holt P.G. Interaction between adaptive and innate immune pathways in the pathogenesis of atopic asthma: operation of a lung / bone marrow axis / P.G. Holt, P.D. Sly // *Chest*. – 2011. – № 139. – P. 1165-1171.
- Oddy W.H. The effects of respiratory infections, atopy and breastfeeding on childhood asthma / W.H. Oddy, N.H. de Klerk, P.D. Sly, P.G. Holt // *Eur. Respir. J.* – 2002. – № 19. – P. 899-905.
- Holt P.G. Viral infection and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment / P.G. Holt, P.D. Sly // *Nat. Medicine*. – 2012. – № 18. – P. 726-735.
- Simpson J.L. Elevated expression of the NLRP3 inflammasome in neutrophilic asthma / J.L. Simpson, S. Phipps, K.J. Baines et al. // *Eur. Respir. J.* – 2014. – № 43. – P. 1067-1076.
- De Nardo D. New insights into mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome and its role in lung disease / D. De Nardo, C.M. De Nardo, E. Latz // *Am. J. Pathology*. – 2014. – № 184. – P. 42-54.
- Strickland D.H. T regulatory cells in childhood asthma / D.H. Strickland, P.G. Holt // *Trends Immunology*. – 2011. – № 32. – P. 420-427.
- Ober C. The genetics of asthma and allergic diseases: a 21-st century perspective / C. Ober, T.C. Yao // *Immunology Review*. – 2011. – № 242. – P. 10-30.
- Paaso E.M. The importance of family history in asthma during the first 27 years of life. / E.M. Paaso, M.S. Jaakkola, T.K. Lajunen et al. // *Am. J. of Respiratory Critical Care Medicine*. – 2013. – № 188. – P. 624-626.
- Ding L. Rank-based genome-wide analysis reveals the association of ryanodine receptor-2 gene variants with childhood asthma among human population / Hum. Genomics. – 2013. – № 7. – P. 16.
- Renz H. Gene-environment interactions in chronic inflammatory disease / H. Renz, E. von Mutius, P. Brandtzaeg et al. // *Nat. Immunology*. – 2011. – № 12. – P. 273-277.
- Devries A. Epigenetics of human asthma and allergy: promises to keep / A. Devries, D. Vercelli // *Asian Pacific J. Allergy Immunol.* – 2013. – № 31. – P. 183-189.
- Jern J.E. The urban Environment and Childhood Asthma study / J.E. Jern // *J. Allergy Clinical Immunology*. – 2010. – № 125. – P. 545-549.
- Ege M.J. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma / M.J. Ege, M. Mayer, A.C. Normand et al. // *New English J. of Medicine*. – 2011. – № 364. – P. 701-779.
- Stein R.T. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years / R.T. Stein, D. Sherill, W.J. Morgan et al. // *Lancet*. – 1999. – № 354. – P. 541-545.
- Sigurs N. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life / N. Sigurs, F. Aljassim, B. Kjellman et al. // *Thorax*. – 2010. – № 65. – P. 1045-1052.
- Martinez F.D. New insights into the natural history of asthma: primary prevention on the horizon // *J. Allergy Clinical Immunology*. – 2011. – № 128. – P. 939-945.
- Djukanovic R. The effect of inhaled interferon-beta on worsening of asthma symptoms caused by viral infections: a randomized trial / R. Djukanovic, T. Harrison, S.L. Johnston et al. // *Am. J. of Respiratory Critical Care Medicine*. – 2014; published online June 17. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201312-2234OC>.
- Hansel T.T. Microbes and mucosal immune responses in asthma / T.T. Hansel, S.L. Johnston, P.J. Openshaw // *Lancet*. – 2013. – № 381. – P. 861-873.
- Bisgaard H. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates / H. Bisgaard, M.N. Hermansen, F. Buchvald et al. // *New English J. of Medicine*. – 2007. – № 357. – P. 1487-1495.

АНОНС

VIII Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини»

9-10 листопада 2015 року, м. Вінниця

Запрошуються лікарі сімейної практики та різних спеціальностей, завідувачі служб медичних центрів, наукові співробітники медичних, фармацевтичних, навчальних та наукових закладів України та країн СНД, академіки, професори, доценти, фармацевти, дисертанти, магістранти. Сертифікат (за номером реєстрації) є дійсним для нарахування балів при отриманні лікарської кваліфікаційної категорії. Планується організація секції молодих вчених. У конференції візьмуть участь фірми-виробники ліків, медичної техніки та лабораторних реактивів.

Тематична програма конференції:

- актуальні питання клінічної, експериментальної фармакології в різних галузях медицини;
- досягнення в експериментальній та клінічній фармакології при створенні нових лікарських засобів;
- метаболічні коректори різних фармакологічних груп;
- доказова медицина, стандарти фармакотерапії;
- питання фармакокінетики, біоеквівалентності, біодоступності лікарських засобів;
- небажані реакції ліків, система фармакологічного нагляду в Україні;
- взаємодія лікарських засобів;
- питання фармакогенетики;
- особливості клінічної фармакології в різних вікових групах;

Оргкомітет

Кафедра клінічної фармації та клінічної фармакології: (0432) 52-96-79;

Яковлева Ольга Олександрівна – (0432) 26-60-16 (дом.), (097) 587-06-51 (моб.), dr_yakovleva@inbox.ru

Кафедра фармакології: (0432) 61-14-00, факс: (0432) 67-01-91;

Волошук Наталя Іванівна; Степанюк Георгій Іванович – (097) 296-86-36 (моб.)

Місце проведення конференції: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Робочі мови конференції: українська, російська, англійська