

Kiểu hình hen phế quản ở trẻ trên 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương

Đỗ Thị Hạnh¹, Nguyễn Thị Diệu Thúy², Bùi Công Thắng¹, Phạm Quốc Khương¹

TÓM TẮT NGHIÊN CỨU

Hen phế quản (HPQ) là bệnh lý có kiểu hình đa dạng. Phân loại kiểu hình hen giúp lựa chọn thuốc điều trị và dự đoán được đáp ứng điều trị ở từng cá thể. Số lượng bạch cầu ái toan trong máu và IgE máu là hai trong nhiều chất chỉ điểm viêm có vai trò trong phân loại kiểu hình hen.

Mục tiêu: Xác định vai trò của số lượng bạch cầu ái toan trong máu và nồng độ IgE máu trong phân loại kiểu hình hen ở trẻ trên 5 tuổi.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 109 trẻ mắc hen từ 6- 14 tuổi. Tất cả các trẻ đều được khám lâm sàng và tiến hành đo chức năng hô hấp, xét nghiệm công thức máu, IgE máu. Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Miễn dịch - Dị ứng - Khớp, Bệnh viện Nhi Trung ương.

Kết quả: Có sự tăng dần nồng độ FeNO, CANO theo sự tăng số lượng bạch cầu ái toan trong máu ($p < 0,05$), liều ICS sử dụng ở nhóm bạch cầu ái toan máu > 1000 bc/ μ l cao hơn so với các nhóm sau 6 tháng điều trị ($p < 0,05$). Có sự khác biệt về cơ địa dị ứng, nồng độ FeNO, CANO, liều ICS sử dụng theo phân nhóm IgE ($p < 0,05$).

Kết luận: Giá trị của bạch cầu ái toan trong máu và IgE máu có vai trò trong phân loại kiểu hình hen ở trẻ trên 5 tuổi.

Từ khóa: Số lượng bạch cầu ái toan trong máu, IgE máu, kiểu hình hen.

Abstract

ASTHMA PHENOTYPES OF CHILDREN OVER 5 YEARS OLD AT THE NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Asthma is a disease with a diverse phenotype. Asthma phenotype help to select optimal treatment and predict the individual treatment response. The number of blood eosinophils và total IgE are biomarkers that play a role in classification asthma phenotypes.

¹ Bệnh viện Nhi Trung ương

² Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Hạnh. Email: dohanh15111980@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/12/2018; Ngày phản biện khoa học: 15/1/2019; Ngày duyệt bài: 15/2/2019

Objectives: *To determine the role of the number of blood eosinophils and total IgE levels in the asthma phenotype in children over 5 years old.*

Methods: *This was a descriptive cross-sectional study on 109 children with asthma between 6-14 years old. All children were examined and measured CANO. This study was conducted at the Department of Immunology-Allergy and Rheumatology, the National Children's Hospital.*

Results: *Increasing FeNO, CANO by increasing the number of blood eosinophils ($p < 0,05$), ICS dose in blood eosinophil was greater than 1000 cells/ μ l higher than other groups after 6 months of treatment ($p < 0,05$). There are differences in atopy, FeNO, CANO, ICS dose between IgE subgroup ($p < 0,05$).*

Conclusion: *The value of blood eosinophils and total IgE could play a role in the classification of asthma phenotypes in children.*

Keywords: *Blood eosinophil, total IgE, asthma phenotype.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ:

HPQ được xem là một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng vì bệnh có xu hướng gia tăng ở nhiều quốc gia và ở mọi lứa tuổi, đặc biệt là trẻ em [1]. Ước tính sẽ có khoảng 400 triệu người mắc hen trên toàn thế giới vào năm 2025[2]. Theo tổ chức Y tế thế giới (WHO), ước tính mỗi năm có khoảng 15 triệu người không có khả năng lao động và 250.000 người tử vong vì bệnh hen. Cho đến nay vấn đề chẩn đoán, điều trị và dự phòng hen ở trẻ em còn gặp nhiều khó khăn do HPQ có kiểu hình lâm sàng đa dạng và mức độ đáp ứng điều trị thay đổi tùy từng cá thể. Hen nặng không kiểm soát tuy chỉ chiếm khoảng 5-10% tổng số bệnh nhân hen nói chung, tuy nhiên số bệnh nhân hen nặng không kiểm soát này gây ra những gánh nặng về chi phí và dịch vụ chăm sóc y tế[3]. Nhiều nghiên cứu thấy rằng số lượng bạch cầu ái toan trong máu là chất chỉ điểm viêm có vai trò phân loại kiểu hình hen, đặc biệt bệnh nhân hen có tăng cao số lượng bạch cầu ái toan máu liên quan đến kiểu hình hen nặng dai dẳng không đáp ứng với điều trị ICS đơn thuần mà đáp ứng với

các điều trị đặc hiệu như kháng thể kháng IL-4, kháng IL-5[4]. Bên cạnh việc xác định các chất chỉ điểm viêm khác trong máu và trong đờm đòi hỏi các kỹ thuật và chi phí cao thì xét nghiệm công thức máu cơ bản là xét nghiệm thường quy có thể thực hiện tại tất cả các tuyến y tế cơ sở, giúp bác sỹ lâm sàng có thể phân loại kiểu hình hen và theo dõi đáp ứng điều trị của bệnh nhân hen. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Phân loại kiểu hình hen theo số lượng bạch cầu ái toan trong máu và IgE máu ở trẻ trên 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện tại khoa Miễn dịch - Dị ứng - Khớp, Bệnh viện Nhi Trung ương, từ 01/01/2016 đến 30/12/2018

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán hen phế quản theo GINA 2015.
- Bệnh nhân hen chưa điều trị hoặc bỏ thuốc dự phòng trên 3 tháng.
- Bệnh nhân được nghiên cứu dưới sự đồng ý của cha mẹ trẻ.

Tiêu chẩn loại trừ:

- Bệnh nhân hen có kèm theo bệnh lý khác như: bệnh tim bẩm sinh, bệnh lý gan mật, thận tiết niệu, thần kinh, GERD

- Bệnh nhân hoặc gia đình không đồng ý tham gia nghiên cứu

Các xét nghiệm cận lâm sàng.

- Tổng phân tích máu ngoại vi; IgE huyết thanh toàn phần

- Test lấy da với một số dị nguyên hô hấp.

- Đo chức năng hô hấp: FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75, PEFpm

- Đo nồng độ oxide nitric khí thở ra (FeNO- nồng độ NO phế quản, CANO-nồng độ NO phế nang)

Phương pháp: Đây là nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện với tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

Biến nghiên cứu:

- Biến định lượng: tuổi, tuổi khởi phát hen, IgE máu, số lượng bạch cầu ái toan trong máu, FEV1, FeNO, CANO

- Biến định tính: giới, chỉ số BMI, tiền sử dị ứng của bản thân, tiền sử gia đình, tiền sử phơi nhiễm khói thuốc lá, test lấy da với dị nguyên hô hấp.

Xử lý số liệu: Thông tin thu được từ bệnh án nghiên cứu, xử lý bằng phần mềm SPSS 16. 0, với $p < 0,05$ là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội.

III. Kết quả nghiên cứu

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu có 109 trẻ từ 6 – 17 tuổi đủ tiêu chuẩn được lựa chọn vào nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Bệnh nhân hen (n=109)
Tuổi (TB±SD) (năm)	10±1,8
Giới (nam) (%)	63,3
Nơi ở	
Thành phố (%)	53,2
Nông thôn (%)	44
Miền núi (%)	2,8
Chiều cao (TB±SD) (cm)	133±11
Cân nặng (TB±SD) (kg)	31±9
Tuổi khởi phát hen (median) (năm)	5 (<1 tuổi-13 tuổi)
Phơi nhiễm khói thuốc lá (%)	55

Đặc điểm	Bệnh nhân hen (n=109)
Số đợt kịch phát hen (median) (đợt/năm)	0 (0-5)
Số ngày trẻ nghỉ học trong 1 năm (median) (ngày)	2 (0-36)

Nhận xét: Tuổi trung bình của trẻ hen là 10 tuổi, đa số trẻ sống ở thành phố, tuổi khởi phát hen dao động từ dưới 1 tuổi đến 13 tuổi, số trẻ phơi nhiễm khói thuốc lá chiếm 55%, số đợt kịch phát hen một năm từ 0-5 đợt.

3.2. Phân nhóm kiểu hình hen theo mức độ nặng của hen

Bảng 2. Kiểu hình hen theo số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi

Đặc điểm	Số lượng bạch cầu ái toan trong máu (bc/ μ l)				P
	<300	300-500	500-1000	>1000	
	n=19	n=20	n=44	n=19	
Tuổi khởi phát hen (<5 tuổi) (%)	47,4%	60%	47,7%	52,6%	0,81
Giới (nam) (%)	63,2%	60%	61,4%	73,7%	0,79
BMI (Thừa cân) (%)	31,6%	25%	29,5%	10,5%	0,6
Số đợt kịch phát hen/năm (TB \pm SD)	1 \pm 0,9	1 \pm 1,8	1 \pm 1,1	1 \pm 1,9	0,57
ACT <20 (%)	89,5%	95%	72,7%	84,2%	0,13
FEV1 (TB \pm SD)	82 \pm 16	88 \pm 12	90 \pm 16	85 \pm 15	0,3
FEV1/FVC (TB \pm SD)	92 \pm 8	95 \pm 7	93 \pm 10	95 \pm 8	0,6
FEF25-75 (TB \pm SD)	64 \pm 18	75 \pm 17	74 \pm 24	71 \pm 18	0,26
PEF (TB \pm SD)	61 \pm 16	65 \pm 14	70 \pm 14	70 \pm 12	0,11
FeNO (ppb) (median)	12,9 (1,33-34,13)	23,5 (5,52-74,74)	24,2 (2,7-85,81)	24,37 (0,05-37,08)	0,006
CANO (ppb) (median)	3,1 (0,37-16,18)	5,84 (1,9-28,39)	6,9 (1,26-18,17)	6,09 (0,05-37,08)	0,048
Liều ICS (mcg/ngày) (TB \pm SD)	278 \pm 168	270 \pm 162	284 \pm 135	293 \pm 147	0,26

Nhận xét: Nghiên cứu chỉ ra số lượng bạch cầu ái toan tăng song hành với nồng độ FeNO và CANO tại đường thở. Không có sự khác biệt về chức năng hô hấp, điểm kiểm soát hen ACT cũng như liều ICS dự phòng giữa các nhóm.

3.3. Phân nhóm kiểu hình hen theo nồng độ IgE máu

Bảng 3. Kiểu hình hen phế quản theo nồng độ IgE máu

Đặc điểm	IgE máu toàn phần		P
	< 200 IU/ml (n =14)	≥200 IU/ml (n =87)	
Tuổi (TB±SD)	9±1,7	10±1,8	0,2
Tuổi khởi phát hen <5 tuổi (%)	64,3%	48,3%	0,26
Giới (nam) (%)	64,3%	60,9%	0,81
Cơ địa dị ứng (%)	71,4%	96,6%	0,001
Số đợt kịch phát hen trong 1 tháng	1±1,5	1±1,4	0,95
BMI thừa cân (%)	35,7	21,8	0,36
ACT <20 (%)	100%	79,3%	0,06
FEV1 (TB±SD)	85±11	86±16	0,92
FEV1/FVC (TB±SD)	93±7	93±10	0,94
FEF25-75 (TB±SD)	66±15	70±22	0,48
FeNO ≥20ppb (%)	14,3%	66,7%	0,001
CANO ≥4 ppb (%)	42,9%	73,6%	0,021
Số lượng bạch cầu ái toan trong máu >300 bc/μl (%)	71,4%	84,1%	0,25
Liều ICS (mcg/ngày) (TB±SD)	211±133	310±142	0,016

Nhận xét: Phân loại kiểu hình hen theo nồng độ IgE cho thấy trẻ HPQ có nồng độ IgE tăng và tăng nồng độ oxit nitric tại đường thở, nhu cầu sử dụng ICS dạng hít cao hơn nhóm HPQ không tăng IgE máu. Tuy nhiên nhóm không tăng nồng độ IgE máu 100% bệnh nhân không kiểm soát hen theo thang điểm ACT.

3.4. Phân nhóm kiểu hình hen theo giá trị FEV1

Bảng 4. Kiểu hình hen theo FEV1

Đặc điểm	FEV1			P
	<80 % (n=28) (I)	80-90 % (n=28) (II)	>90% (n=53) (III)	
Tuổi (năm) (TB±SD)	9±1,7	10±1,6	10±2	0,37
Tuổi khởi phát hen <5 tuổi (%)	64,3	42,9	45,3	0,19
Giới (nam) (%)	67,9	67,9	58,5	0,59

Đặc điểm	FEV1			P
	<80 % (n=28) (I)	80-90 % (n=28) (II)	>90% (n=53) (III)	
Cơ địa dị ứng (%)	85,7	96,4	96,2	0,14
BMI (thừa cân) (%)	21,4	25	26,4	0,72
Phơi nhiễm khói thuốc lá (%)	50	50	60,4	0,55
FeNO >20 ppb (%)	53,6	60,7	69,8	0,73
CANO ≥4 ppb (%)	71,4	67,9	30,2	0,96
Liều ICS (mcg/ngày) (TB±SD)	375±138	287±150	262±135	I so với III: 0,013

Nhận xét: FEV1 được chia thành 3 nhóm, nhóm có FEV1 bình thường (>90%), nhóm có FEV1 giảm nhẹ (80-90%) và nhóm có FEV1 giảm rõ (<80%). Nhóm có FEV1 giảm nặng có tuổi khởi phát hen sớm, có nồng độ CANO tăng cao hơn so với hai nhóm còn lại. Nhóm FEV1 <80% là hen mức độ nặng, nhu cầu sử dụng corticoid cao hơn so với các nhóm khác.

3.5. Đánh giá tỷ lệ kiểm soát hen hoàn toàn theo phân nhóm bạch cầu ái toan máu

Bảng 5. Đánh giá tỷ lệ kiểm soát hen hoàn toàn theo phân nhóm bạch cầu ái toan máu

Kết quả điều trị dự phòng hen	Số lượng bạch cầu ái toan trong máu (BC/μl)				P
	<300 n=19	300-500 n=20	500-1000 n=44	>1000 n=19	
Sau 3 tháng điều trị	KSHT (%)	73,3	10	50	40
	Liều ICS (TB±SD)	192±156	263±190	221±126	325±197
Sau 6 tháng điều trị	KSHT (%)	58,3	75	66,79	55,6
	Liều ICS (TB±SD)	206±125	169±95	188±118	361±170

Nhận xét: Nhóm trẻ hen có bạch cầu ái toan máu <300 và >1000 (bc/μl) có xu hướng tăng liều ICS sau 6 tháng điều trị, các nhóm còn lại có xu hướng giảm liều ICS sau 6 tháng điều trị.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Vai trò của bạch cầu ái toan máu trong phân loại kiểu hình hen

Dựa vào sự phân lập các loại tế bào viêm đường thở, kiểu hình sinh lý bệnh của hen được chia thành 4 loại: hen tăng bạch cầu ái toan (EA), hen tăng bạch cầu trung tính

(NA), hen dạng hỗn hợp tăng cả bạch cầu ái toan và trung tính (MGA), hen không tăng số lượng tế bào tại đường thở (PGA). Trong điều kiện các cơ sở y tế chưa có thiết bị hiện đại để phân lập tế bào viêm tại đường thở thì bạch cầu ái toan máu là một chất chỉ điểm viêm giúp phân nhóm kiểu hình hen.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm trẻ hen có số lượng bạch cầu ái toan máu <300 bc/ μ l: có số trẻ thừa cân béo phì chiếm tỷ lệ cao nhất; giá trị FEV₁, FEV₁/FVC thấp hơn các nhóm còn lại; nồng độ FeNO, CANO thấp hơn 3 nhóm còn lại với $p < 0,05$. Đây là nhóm hen có nhiều trẻ thừa cân, đa số trẻ hen không kiểm soát; chức năng hô hấp kém, nồng độ FeNO, CANO thấp; dự báo khả năng trẻ đáp ứng kém với điều trị ICS, hen dai dẳng, khó kiểm soát. Nhóm trẻ hen có số lượng bạch cầu ái toan trong máu từ 300-500 bc/ μ l: khởi phát hen sớm, đa số trẻ hen chưa kiểm soát, chức năng hô hấp trong giới hạn bình thường, có tăng nồng độ FeNO và CANO; đây là nhóm hen không diễn biến nặng, cơ địa dị ứng, có thể đáp ứng với ICS. Nhóm trẻ hen có bạch cầu ái toan từ 500-1000 bc/ μ l: khởi phát hen muộn chiếm đa số, có nhiều trẻ thừa cân béo phì, số trẻ chưa kiểm soát hen ít hơn so với các nhóm còn lại, chức năng hô hấp trong giới hạn bình thường, có tăng nồng độ FeNO và CANO; đây là nhóm trẻ hen có kiểu hình tăng bạch cầu ái toan, dự báo có đáp ứng với điều trị ICS. Nhóm trẻ hen có bạch cầu ái toan máu trên 1000 tb/ μ l khởi phát hen sớm, giới nam chiếm ưu thế, đa số trẻ có cân nặng bình thường, phần lớn trẻ không kiểm soát hen, chức năng hô hấp bình thường, tăng cao nồng độ FeNO và CANO. Những trẻ này thường được chẩn đoán hen lần đầu. Sau 3 tháng điều trị, nhóm HPQ có bạch cầu ái toan máu thấp có tỷ lệ kiểm soát hen cao hơn so với 3 nhóm còn lại; tuy nhiên không có sự khác biệt về liều ICS trung bình giữa 3 nhóm. Sau 6 tháng điều trị, tỷ lệ kiểm soát hen ở 4 nhóm là tương đương nhau. Tuy nhiên nhu cầu sử dụng thuốc dự phòng ở nhóm có bạch cầu ái toan máu cao trên 1000 bc/ μ l cao hơn có ý nghĩa so với các nhóm còn lại. Nhóm bạch cầu ái toan máu cao trên 1.000

bc/ μ l thường có kiểu hình hen tăng bạch cầu ái toan, đây là nhóm có tình trạng kiểm soát hen kém nhất, đòi hỏi sử dụng ICS liều cao và là kiểu hình hen dị ứng mức độ nặng.

Katz nghiên cứu trên 155 bệnh nhân hen có tăng số lượng bạch cầu ái toan trong máu trên 150 bc/ μ l có sử dụng Mepolizumab trong quá trình điều trị hen thấy giảm số cơn hen nặng kịch phát, số lượng bạch cầu ái toan trong đờm không có giá trị dự đoán đáp ứng điều trị với Mepolizumab [4]. Zeiger tìm hiểu về mối liên quan giữa tình trạng hen nặng không kiểm soát với số lượng bạch cầu ái toan trong máu, ông theo dõi 261 bệnh nhân hen nặng không kiểm soát trên 12 tuổi. Nhóm bệnh nhân không tăng bạch cầu ái toan có trên hai đợt hen nặng kịch phát và trên 1 đợt hen nặng phải nhập viện có số bệnh nhân nhiều hơn so với nhóm tăng số lượng bạch cầu ái toan, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tác giả thấy rằng tăng số lượng bạch cầu ái toan trong máu được xem là một yếu tố nguy cơ dẫn đến cơn hen nặng kịch phát ở những bệnh nhân hen nặng không kiểm soát [5]. Vậy số lượng bạch cầu ái toan máu là một chất chỉ điểm viêm có giá trị trong phân loại kiểu hình hen và tiên lượng đáp ứng điều trị.

4.2. Vai trò của IgE máu trong phân loại kiểu hình hen

Dựa trên kết quả IgE máu, chúng tôi chia thành hai nhóm kiểu hình hen là nhóm không tăng IgE (<200 IU/ml) và nhóm tăng IgE (>200 IU/ml). Nhóm trẻ hen tăng IgE máu có cơ địa dị ứng, tăng nồng độ FeNO, CANO, liều sử dụng ICS cao hơn so với nhóm không tăng IgE với $p < 0,05$. Trong cơ chế sinh bệnh học của hen thì IgE đặc hiệu với dị nguyên là chất chỉ điểm sinh học đối với kiểu hình hen dị ứng, thông qua sự hoạt hóa các tế bào Th₂, tạo ra các IL-4, IL-5, IL-13. Phân tử IgE gắn với Fc ϵ RI trên bề mặt các tế bào mast,

bạch cầu basơ, bạch cầu ái toan và lympho bào B; kích hoạt tế bào giải phóng các chất trung gian tiền viêm như tryptase, histamine, prostaglandin, leukotrienes và gây ra các triệu chứng dị ứng [6]. Người ta thấy rằng nồng độ IgE máu có mối liên quan mật thiết với sự xuất hiện bệnh hen và mức độ nặng của hen ở người lớn, thanh thiếu niên cũng như trẻ em. Nồng độ IgE máu đặc hiệu với dị nguyên cũng liên quan đến tình trạng tăng phản ứng đường thở ở những bệnh nhân mặc dù không có tiền sử hen hoặc dị ứng trước đây [7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm tăng nồng độ IgE máu có cơ địa dị ứng, nồng độ FeNO và CANO tăng, sử dụng liều ICS cao

hơn so với nhóm không tăng IgE máu. Siroux nghiên cứu trên 216 trẻ hen dưới 16 tuổi, thực hiện xét nghiệm IgE máu, test lấy da với 11 dị nguyên hô hấp, đo CNHH, đánh giá mức độ nặng của hen thì thấy có tình trạng tăng nồng độ IgE máu ở những trẻ hen cần điều trị ICS và đã từng phải nhập viện do tình trạng hen nặng [8]. Vậy nồng độ IgE máu có vai trò trong phân loại kiểu hình hen dị ứng và giúp tiên lượng mức độ nặng ở trẻ hen.

V. KẾT LUẬN:

Số lượng bạch cầu ái toan trong máu và nồng độ IgE máu là các chất chỉ điểm viêm giúp phân loại kiểu hình hen ở trẻ trên 5 tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Loftus P.A. and Wise S.K. (2016). Epidemiology of asthma, *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 24(3), pp. 245-9.
2. Masoli M., Fabian D., Holt S., et al. (2004). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report, *Allergy*, 59(5), pp. 469-478.
3. Hekking P.P., Wener R.R., Amelink M., et al. (2015). The prevalence of severe refractory asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 135(4), pp. 896-902.
4. Katz L.E., Gleich G.J., Hartley B.F., et al. (2014). Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma, *Ann Am Thorac Soc*, 11(4), pp. 531-6.
5. Sanchez-Jareno M., Barranco P., Romero D., et al. (2019). Severe Eosinophilic Allergic Asthma Responsive to Mepolizumab After Failure of 2 Consecutive Biologics, *J Investig Allergol Clin Immunol*, 29(1), pp. 79-81.
6. Stone K.D., Prussin C. and Metcalfe D.D. (2010). IgE, mast cells, basophils, and eosinophils, *The Journal of allergy and clinical immunology*, 125(2 Suppl 2), pp. S73-S80.
7. Patelis A., Gunnbjornsdottir M., Malinovschi A., et al. (2012). Population-based study of multiplexed IgE sensitization in relation to asthma, exhaled nitric oxide, and bronchial responsiveness, *J Allergy Clin Immunol*, 130(2), pp. 397-402.e2.
8. Siroux V., Orszczyn M.-P., Paty E., et al. (2003). Relationships of allergic sensitization, total immunoglobulin E and blood eosinophils to asthma severity in children of the EGEA Study, *Clinical & Experimental Allergy*, 33(6), pp. 746-751.