

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Елена Борисовна Павлинова¹, Валерия Павловна Гапоненко^{2,3},
Евгения Эдуардовна Шлыкова³

^{1,2}Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия

³Городская детская клиническая больница № 2 имени В.П. Бисяриной, Омск, Россия

¹123elena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>

²v.p.gaponenko@yandex.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5729-8405>

³55@gdkb2-omsk.ru

Аннотация. Цель – обобщение сведений из источников российской и зарубежной литературы в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU с глубиной поиска 25 лет о методах стратификации риска бронхиальной астмы у детей, преимущественно с бронхообструктивным синдромом. Представлено сравнение различных предиктивных моделей, таких как традиционные клиничко-лабораторные шкалы и высокотехнологичные мономаркеры заболевания с акцентом на проспективные исследования, представляющие наибольшую ценность. Рассмотрен теоретический потенциал и практические результаты изучения белков внеклеточного матрикса периостина и ламинина в качестве прогностических маркеров бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, внеклеточный матрикс, дети, ламинин, периостин, предиктор, прогнозирование

Благодарности: авторы выражают благодарность руководству Омского государственного медицинского университета в лице М.А. Ливзан, а также Городской детской клинической больницы № 2 имени В.П. Бисяриной в лице А.П. Пилипенко за вдохновение и содействие в написании настоящей статьи.

Шифр специальности: 3.1.21. Педиатрия.

Для цитирования: Павлинова Е.Б., Гапоненко В.П., Шлыкова Е.Э. Современные возможности прогнозирования бронхиальной астмы у детей // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 3. С. 15–23. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-15-23.

Review article

MODERN POSSIBILITIES OF BRONCHIAL ASTHMA PREDICTION IN CHILDREN

Elena B. Pavlinova¹, Valeriya P. Gaponenko^{2,3}, Evgeniya E. Shlykova³

^{1,2}Omsk State Medical University, Omsk, Russia

³City Clinical Hospital for Children No. 2 named after V. P. Bisyarina, Omsk, Russia

¹123elena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>

²v.p.gaponenko@yandex.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5729-8405>

³55@gdkb2-omsk.ru

Abstract. The study aims to generalize data on the topic of methods for risk stratification of bronchial asthma in children, preliminary with wheezing, obtained from domestic and foreign literature from PubMed and eLIBRARY.RU. The search depth was 25 years. The study compared numerous predictive models, such as traditional clinical and laboratory scoring systems and high-technology monomarkers of a disease, with an emphasis on the most informative prospective examinations. The theoretical potential and practical results of studying protein in the extracellular matrix of periostin and laminin were analyzed as forecast markers of bronchial asthma in children.

Keywords: bronchial asthma, extracellular matrix, children, laminin, periostin, predictor, prediction

Acknowledgments: the authors are grateful to M. A. Livzan, head of the Omsk State Medical University, as well as A. P. Pilipenko, representative of the City Clinical Hospital for Children No. 2 named after V. P. Bisyarina, for inspiration and contribution to the research.

Code: 3.1.21. Pediatrics.

For citation: Pavlinova E. B., Gaponenko V. P., Shlykova E. E. Modern possibilities of bronchial asthma prediction in children. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(3):15–23. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-15-23.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с определением Глобальной инициативы по бронхиальной астме – 2022 (GINA-2022), бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей и проявляющееся такими симптомами, как свистящие хрипы, одышка, тяжесть в груди, кашель, выраженность которых изменяется со временем, а также признаками вариабельного ограничения скорости воздушного потока на выдохе [1].

Распространенность данного заболевания, согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (США), составляет в среднем 7 % со значительными колебаниями в разных возрастных группах: от 2,6 % в возрасте 0–4 лет до 10,8 % – 12–14 лет [2].

Установление диагноза БА у дошкольников представляет значительные сложности ввиду широкого круга заболеваний, входящих в дифференциально-диагностический ряд бронхообструктивного синдрома (БОС). Одним из наиболее часто встречающихся состояний, сопровождающихся БОС, является вирусиндуцированная бронхообструкция (вирусиндуцированная астма), или бронхит с БОС – в отечественной терминологии. Распространенность свистящих хрипов в груди, по результатам международного исследования хрипов среди детей первого года жизни (International Study of Wheezing in Infants, EISL), составила 45 %, при этом более 3 эпизодов свистящего дыхания отмечали 20 % пациентов из когорты, что значительно больше распространенности БА в детской популяции [3]. По другим данным, бронхиальная обструкция встречается у 30–50 % детей до 5 лет [4]. Таким образом, остро стоит вопрос о разграничении групп детей со свистящим дыханием персистирующего и транзиторного характера, свидетельствующим соответственно либо о дебюте БА, либо о наличии возрастных особенностей реактивности бронхиального дерева на вирусные стимулы.

Усугубляют проблему дифференциации этих двух состояний сложности в диагностике БА у детей младшего возраста. Диагноз БА базируется в основном на анамнестических данных, а также результатах спирометрии и пикфлоуметрии. Проведение вышеуказанных тестов требует от пациента сотрудничества, что практически невозможно для возрастной группы дошкольников. Кроме того, факты из истории заболевания представляются врачу в интерпретации родителей ребенка, что может вносить искажения в картину болезни. Временное сопоставление воздействия триггера и возникновения симптомов болезни также может быть сложным. Несколько исследовательских групп изучили согласованность ответов родителей и их детей с 6 до 18 лет на вопросы, касающиеся течения БА у ребенка. Результаты показали низкую согласованность ответов с тенденцией к недооценке родителями тяжести и частоты симптомов [5, 6].

Таким образом, диагноз БА в данном возрасте носит вероятностный характер, внося возможность серьезных ошибок. По данным зарубежных авторов, гиподиагностика БА имеет место в 10–40 % случаев,

а гипердиагностика – в 15–45 % [7, 8]. Интересны результаты крупного ретроспективного исследования, оценившего частоту гипердиагностики заболевания: ложный диагноз БА получили более 50 % детей [9]. Ложноположительный диагноз БА может приводить к назначению ненужных лекарственных препаратов, задержке установления истинной причины симптомов, повышению тревожности родителей и детей, социальной изоляции ребенка. Ложноотрицательный результат опасен развитием серьезных симптомов, а в дальнейшем – необратимым ремоделированием дыхательных путей в отсутствие патогенетической терапии [10]. Кроме того, нелеченная БА приводит к снижению качества жизни за счет нарушения сна, ограничения физической активности, психологического дискомфорта, а также ведет к пропускам занятий в образовательных учреждениях и создает повышенную нагрузку на систему здравоохранения при увеличении частоты обращаемости за медицинской помощью.

Цель – провести структурированный анализ литературных данных исследований отечественных и зарубежных авторов по вопросам прогнозирования бронхиальной астмы у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ полнотекстовых источников в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU с глубиной поиска 25 лет. Поиск производился по ключевым словам «бронхиальная астма», «прогнозирование», «дети», «свистящие хрипы», «фенотип», «бронхообструктивный синдром», «bronchial asthma», «prognosis», «child», «phenotype», «wheezing», их дериватам и сочетаниям.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-параклинические модели диагностики и прогнозирования бронхиальной астмы у детей

Ранняя диагностика может предотвратить или в какой-то мере уменьшить последствия заболевания. Решению данной проблемы посвящено множество работ, описывающих различные лабораторные и инструментальные предиктивные маркеры, их сочетания, шкалы и опросники. Часть из них призваны осуществлять скрининговое прогнозирование среди общей популяции детей. Однако большую практическую ценность представляют исследования, описывающие предиктивные маркеры БА именно у детей со свистящим дыханием. Учитывая вероятностный характер диагностики БА у детей, особенно раннего и дошкольного возраста, задача предсказания исходов БОС формулируется некоторыми исследователями как определение фенотипа свистящего дыхания, транзиторного или персистирующего.

В качестве прогностических инструментов в клинической практике удобно использовать шкалы, стратифицирующие риск патологии. Известен ряд шкал, разработанных для оценки риска развития астмы у детей (табл. 1).

Зарубежные клинико-лабораторные шкалы стратификации риска бронхиальной астмы

Показатели	API, 2000 [11]*	mAPI, 2013 [12]*	ucAPI, 2014 [13]*	Isle of Wight, 2003 [14]*	PIAMA, 2009 [15]*	APT, 2014 [16]*
Возраст	-	-	-	-	-	+
Пол	-	-	-	-	+	+
Частота эпизодов БОС	+	+	+	-	+	+
Семейный анамнез БА или аллергии	+	+	+	+	-	+
Атопический дерматит	+	+	+	-	+	+
Аллергический ринит	+		+	+	-	-
БОС вне ОРВИ	+	+	+	-	+	+
Эозинофилия крови	+	+	-	-	-	-
Прик-тест	-	+	+	+	-	-
Спец. IgE	-	-	-	-	-	-
Инфекции нижних дыхательных путей	-	-	-	+	+	-
Использование ингаляторов родителями	-	-	-	-	+	-
Образование родителей	-	-	-	-	+	-
Переносимость	-	-	-	-	+	-
Нарушение физической активности	-	-	-	-	-	+
Одышка	-	-	-	-	-	+
Свисты/кашель, связанные с физической нагрузкой	-	-	-	-	-	+
Свисты/кашель, связанные с аэроаллергенами	-	-	-	-	-	+

Примечание: * – номер публикации в списке источников. Составлено авторами по [11–16].

В целях поиска прогностических маркеров развития заболевания особую ценность представляют проспективные исследования. Работы такого дизайна позволяют исследовать определенные параметры в дебюте патологии, затем отслеживать ее исходы, фиксируя факторы риска прогрессии. Иногда по результатам анализа посредством логистической регрессии создается модель, с помощью которой ре-

зультаты прогнозирования приобретают процентный эквивалент. В табл. 2 представлены российские и зарубежные проспективные исследования, посвященные прогнозированию БА у детей, и параметры, вошедшие в итоговые модели. Большинство признаков являются клинико-анамнестическими и лабораторными, доступными в рутинной практике.

Таблица 2

Факторы риска бронхиальной астмы у детей по данным проспективных исследований

№ в списке источников	[17]	[18]	[19]	[20]	[21]	[22]	[23]	[24]	[25]	[16]	[26]	[27]	[28]	[29]
Целевая группа														
Возраст, лет	3	1–6	5–9	2 мес. – 3 года	3–5	6 мес. – 6 лет	3	3–5	2–20	1–3	< 2	< 3	0	0

№ в списке источников	[17]	[18]	[19]	[20]	[21]	[22]	[23]	[24]	[25]	[16]	[26]	[27]	[28]	[29]
Катамнез, лет	2	6	1	1–3	4	3,5	8	5	2	5	4	10	13	3
Количество БОС	≥ 3	≥ 3	без уточнения	1-й, 2-й	без уточнения	≥ 3	без уточнения	без уточнения	без уточнения	без уточнения, хриплый кашель	без уточнения	без уточнения	без уточнения	без уточнения
AUC	0,73	0,901	-	-	-	-	0,790	-	-	0,782	-	-	-	-
Чувствительность	-	-	96	-	-	-	-	-	95	-	42	-	-	-
Специфичность	-	-	92	-	-	-	-	-	74	-	90	-	-	-
Общее														
Пол	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Возраст	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
API	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Анамнез жизни														
Аренд. жилье	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Лет матери	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
$m_{\text{рожд}} < 3 \text{ кг}$	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
Перенесенные заболевания	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
ПП ЦНС	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Аллергоанамнез личный, семейный														
Отягощенность	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+
Контакт с аллергенами и триггерами	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Атопические заболевания ребенка	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+
Характеристики БОС														
Лет в дебюте	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Частота БОС	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Триггеры	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-
Терапия	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Другое	-	-	-	-	-	-	Одышка	-	-	Нарушение физич. активности	-	Тяж. рецид. БОС	-	-

№ в списке источников	[17]	[18]	[19]	[20]	[21]	[22]	[23]	[24]	[25]	[16]	[26]	[27]	[28]	[29]
Лабораторные и инструментальные параметры														
Эозинофилия	Кровь	-	Кровь, назальный секрет	-	-	-	-	-	-	-	-	Кровь	-	-
Общий IgE	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Сенсибилизация	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-
Специфические маркеры	-	IL-4, IL-8	Спирометрия	Компл. БФГ, вариаб. серд. ритма	pH выдых. воздуха	-	-	Утолщ. базал. мембр. ДП	Число слуш. клеток эпителия в мокроте	-	-	-	-	-

Примечание: API – предиктивный индекс астмы, ПП ЦНС – перинатальные поражения центральной нервной системы, AUC – площадь под кривой, ДП – дыхательные пути, БФГ – бронхофонография. Составлено авторами по [16–29].

Исходя из представленных данных можно сформировать модель пациента с высоким риском персистирования БОС. Это пациент чаще мужского пола, с массой при рождении меньше 3 кг, рожденный матерью до 25 лет, проживающий в арендованном жилье. Частота ОРВИ более 6 раз в год. Пациент имеет отягощенный личный или семейный аллергоанамнез (по atopическому дерматиту, аллергическому риниту, БА), находящийся в контакте с триггерными факторами (табачный дым, резкие запахи) или аллергенами, особенно в раннем возрасте. Для него характерны частые (более 3 раз в год) бронхообструкции, которые провоцируются вирусными инфекциями, психоэмоциональными и физическими нагрузками, сменой температуры окружающего воздуха, с поздним дебютом, с проявлениями одышки и нарушением физической активности. Эффект от бронхолитической терапии наступает чаще в первые сутки от ее начала. Лабораторные характеристики включают эозинофилию крови и назального секрета, повышение общего IgE, нали-

чие сенсибилизации, часто поливалентной. Дополнительными лабораторными маркерами могут служить повышение интерлейкинов-4 и 8, изменение pH выдыхаемого воздуха, утолщение базальной мембраны слизистой дыхательных путей, увеличение количества слущенных клеток эпителия в мокроте. Инструментальными маркерами может служить вариабельность сердечного ритма, изменение параметров функций внешнего дыхания при компьютерной бронхофонографии или спирометрии.

Лабораторные предиктивные маркеры бронхиальной астмы у детей

Кроме комплексных подходов к прогнозированию БА у детей предпринимаются попытки диагностики заболевания на основании только лабораторных параметров, которые целесообразно классифицировать в соответствии с уровнем анализа: геномные, транскриптомные, протеомные, метаболомные, цитометрические. В табл. 3 представлены изолированные лабораторные маркеры БА у детей.

Таблица 3

Изолированные лабораторные предиктивные маркеры бронхиальной астмы у детей

Группа маркеров	Маркер	Объект исследования	№ в списке источников
Транскриптомные	microRNA hsa-miR-574-5p	Кровь	[30]
	Экспрессия 145 генов	Кровь	[31]
Протеомные	Эозинофильный катионный протеин	Нозофарингеальный аспират	[32]
	IP-10 [CXCL10] TARC [CCL17] MDC [CCL22]	Кровь	[33]

Группа маркеров	Маркер	Объект исследования	№ в списке источников
Метаболомные	Несколько маркеров	Выдыхаемый воздух	[34]
	Несколько маркеров	Моча	[35]
	FeNO	Выдыхаемый воздух	[36]
	pH деаэрированного конденсата выдыхаемого воздуха	Выдыхаемый воздух	[21]
Цитометрические	CD4 + CCR6 + CRTh2 +	Кровь	[37]
	Эозинофилия	Мокрота	[38]
Комбинация маркеров	FeNO + API	Выдыхаемый воздух + кровь + клиника	[36]
	FeNO, спец. IgE	Выдыхаемый воздух + кровь	[39]

Примечание: составлено авторами по источникам [21, 30–39].

К биомаркерам, применяющимся в детском возрасте, предъявляется ряд требований [40]: высокая чувствительность и специфичность, неинвазивность или малоинвазивность, простота в исполнении (отсутствие необходимости в специализированном дорогостоящем оборудовании и дополнительном обучении персонала).

Большая часть генетических, транскриптомных и метаболомных маркеров не соответствует данным критериям в связи с недоступностью в рутинной практике методик исследования (таких как масс-спектрометрия, количественный анализ экспрессии генов и др.) или по причине недостаточной точности. Практически наиболее используемыми наряду с клинико-анамнестическими данными являются протеомные маркеры и цитометрия.

Белки экстрацеллюлярного матрикса периостин и ламинин как потенциальные биомаркеры бронхиальной астмы у детей

Одним из белков, роль которых в возникновении астмы у детей и взрослых активно изучается в последние десятилетия, является периостин. Это белок внеклеточного матрикса, синтезирующийся во многих органах, включая легкие. Более подробный обзор данного белка и его роли при БА можно увидеть в работах Н.В. Соболюка и соавт., Н.В. Шаховой [41, 42]. Периостин продуцируется эпителиальными, эндотелиальными клетками и фибробластами под влиянием, в частности, IL-4 и IL-13, что позволяет отнести его к Th-2-зависимым белкам. Мультидоменная структура позволяет периостину связываться со многими молекулами, такими как фибронектин, коллаген, ламинин, тенасцин, протеогликан, CCN3, BMP1, beta ig-h3, интегрины [43]. Таким образом, периостин является интегрирующей молекулой для белков внеклеточного матрикса. Периостин задействован в процессах клеточной адгезии, пролиферации, миграции и ангиогенеза. Показано, что экспрессия периостина увеличивается при фиброзирующих процессах: при идиопатическом фиброзе легких, гиперчувствительном пневмоните, БА.

Широко известно, что одним из неблагоприятных последствий БА является ремоделирование бронхов,

затрагивающее все слои их стенки: суживание эпителия, метаплазия мукозных клеток, увеличение объема гладкой мускулатуры и фибробластов/миофибробластов, инвазия иммунокомпетентных клеток, субэпителиальный фиброз, утолщение базальной мембраны, неоваскуляризация. Недавние патоморфологические исследования показали, что процесс ремоделирования выражен уже в дебюте заболевания в первые годы жизни ребенка [44–46]. Исходя из этого можно предположить, что маркеры ремоделирования стенок бронхов являются ранними показателями заболевания.

Большая роль в ремоделировании дыхательных путей при БА отводится перестройке внеклеточного матрикса с изменением содержания белковых фракций: увеличивается содержание коллагенов, фибронектина, тенасцина, протеогликанов, периостина, ламинина [47].

Кроме того, участие периостина в рекрутинге эозинофилов [48], гиперсекреции слизи [49], а также корреляция его с уровнем гиперреактивности бронхов [50] делает данный показатель комплексным маркером БА.

Исследования прогностической способности периостина в отношении БА у детей немногочисленны и противоречивы. Так, работы М.В. Шаховой и соавт., Н. Guvenir и соавт. свидетельствуют о низкой предсказательной способности периостина в дошкольном возрасте [17, 51], однако результаты Н.М. Anderson и соавт. говорят о том, что высокий уровень периостина в возрасте 2 лет может прогнозировать развитие заболевания к 6 годам [52].

Ламинин в отличие от периостина менее изучен. Существуют лишь единичные публикации относительно его роли в патогенезе БА, преимущественно *in vitro* и на животных моделях [47, 53]. Показано, что ламинин стимулирует пролиферативный, проконтрактивный и профибротический фенотип гладкомышечных клеток. Кроме того, уровень эозинофильного воспаления дыхательных путей уменьшается при блокировании данного белка на животной модели [54].

Таким образом, использование белков внеклеточного матрикса, в частности периостина и ламинина

на, в качестве предиктивных маркеров астмы у детей имеет теоретическое обоснование при скудных практических данных, что делает их заслуживающими исследования параметров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные возможности прогнозирования бронхиальной астмы у детей ограничены и основаны, по большей части, на клиничко-анамнестических и лабораторных данных. Описано множество шкал и моделей стратификации риска заболевания как среди общей популяции детей, так и среди детей с проявлениями бронхообструктивного синдрома. Большинство результатов исследований имеют определенные ограничения как в возможности экстраполяции их на широкую популяцию, так и в области практического их применения, таких как малый срок катамнестического наблюдения, небольшой размер выборки, инвазивность предлагаемой процедуры, дорогостоящая аппаратура.

Разнообразие лабораторных маркеров бронхиальной астмы отражает направления научного поиска патогенетических обоснований возникновения заболевания. Помимо широко известной оси «эозинофилия – гипериммуноглобулинемия Е» интерес ученых обоснованно привлекают другие иммунологические параметры, по большей части, сывороточные интерлейкины. Кроме того, ряд исследований предлагает использовать морфологическое исследование мокроты или биоптата слизистой.

Исходя из вышеизложенного, проблема ранней диагностики бронхиальной астмы для раннего начала противовоспалительной терапии остается актуальной и в настоящее время. Несмотря на многочисленные публикации, касающиеся предсказания исхода эпизодов свистящего дыхания у детей раннего возраста, оптимальные прогностические маркеры до сих пор не найдены. Таким образом, представляется важным с практической точки зрения поиск комплекса биомаркеров, способных повысить точность диагностики бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста, основанной в настоящее время преимущественно на клиничко-анамнестических данных. С точки зрения современных реалий наиболее вероятно, что научный поиск сосредоточится на поиске белковых маркеров как самых простых в исполнении.

Относительно новым направлением в диагностике астмы у детей и взрослых стало исследование белков внеклеточного матрикса в различных биологических средах. Предполагается, что белки периостин и ламинин задействованы в ремоделировании стенки бронхов, которое возникает, согласно недавним исследованиям, уже на ранних стадиях развития заболевания и потенциально может являться ранним маркером бронхиальной астмы у детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. 223 p. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (дата обращения: 21.04.2023).
2. Most Recent National Asthma Data. URL: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm (дата обращения: 21.04.2023).
3. Mallol J., García-Marcos L., Solé D. et al. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: Variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65(11):1004–1009.
4. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста // *Consilium Medicum*. 2016. Т. 18, № 11. С. 25–29.
5. Mozun R., Ardura-Garcia C., Pedersen E. S. L. et al. Agreement of parent- and child-reported wheeze and its association with measurable asthma traits. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(12):3813–3821.
6. Davis K.J., Disantostefano R., Peden D.B. Is Johnny wheezing? Parent-child agreement in the Childhood Asthma in America survey. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(1 Pt 1):31–35.
7. Lo D., Danvers L., Roland D. et al. Misdiagnosis of children's asthma is common in UK primary care and can be improved with objective tests. *European Respiratory Journal*. 2018;52(suppl 62):PA1314.
8. Yang C.L., Simons E., Foty R.G. et al. Misdiagnosis of asthma in schoolchildren. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(3):293–302.
9. Looijmans-van den Akker I., van Luijk K., Verheij T. Overdiagnosis of asthma in children in primary care: A retrospective analysis. *Br J Gen Pract*. 2016;66(644):e152–e157.
10. Kavanagh J., Jackson D.J., Kent B.D. Over- and under-diagnosis in asthma. *Breathe (Sheff)*. 2019;15(1):e20–e27.
11. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.J., Wright A.L. et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1403–1406.

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. 223 p. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (accessed: 21.04.2023).
2. Most Recent National Asthma Data. URL: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm (accessed: 21.04.2023).
3. Mallol J., García-Marcos L., Solé D. et al. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: Variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65(11):1004–1009.
4. Geppe N.A., Kolosova N.G. Bronchial obstruction in children of preschool age. *Consilium Medicum*. 2016;18(11):25–29. (In Russian).
5. Mozun R., Ardura-Garcia C., Pedersen E. S. L. et al. Agreement of parent- and child-reported wheeze and its association with measurable asthma traits. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(12):3813–3821.
6. Davis K.J., Disantostefano R., Peden D.B. Is Johnny wheezing? Parent-child agreement in the Childhood Asthma in America survey. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(1 Pt 1):31–35.
7. Lo D., Danvers L., Roland D. et al. Misdiagnosis of children's asthma is common in UK primary care and can be improved with objective tests. *European Respiratory Journal*. 2018;52(suppl 62):PA1314.
8. Yang C.L., Simons E., Foty R.G. et al. Misdiagnosis of asthma in schoolchildren. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(3):293–302.
9. Looijmans-van den Akker I., van Luijk K., Verheij T. Overdiagnosis of asthma in children in primary care: A retrospective analysis. *Br J Gen Pract*. 2016;66(644):e152–e157.
10. Kavanagh J., Jackson D.J., Kent B.D. Over- and under-diagnosis in asthma. *Breathe (Sheff)*. 2019;15(1):e20–e27.
11. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.J., Wright A.L. et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1403–1406.

12. Chang T.S., Lemanske R. F. Jr, Guilbert T.W. et al. Evaluation of the modified asthma predictive index in high-risk preschool children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(2):152–156.
13. Amin P., Levin L., Epstein T. et al. Optimum predictors of childhood asthma: Persistent wheeze or the Asthma Predictive Index? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):709–715.
14. Kurukulaaratchy R.J., Matthews S., Holgate S. T. et al. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J.* 2003;22(5):767–771.
15. Caudri D., Wijga A., A. Schipper C. M. et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at pre-school age. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):903–910.e7.
16. Pescatore A. M., Dogaru C. M., Duembgen L. et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):111–118.e13.
17. Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашинская Т.С. и др. Предикторы развития бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т. 66, № 3. С. 70–76. DOI 10.21508/1027-4065-2021-66-3-70-76.
18. Савенкова Н.Д. Прогноз риска развития бронхиальной астмы у детей с бронхообструктивным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань, 2020. 24 с.
19. Самигуллина Н.В. Совершенствование диагностики бронхиальной астмы у детей на амбулаторном этапе : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. 24 с.
20. Мизерницкий Ю.Л., Павленко В.А., Мельникова И.М. Клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы в раннем детском возрасте // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. Т. 60, № 4. С. 82–88.
21. Kreißl S., Hendler S., Akmatov M. K. et al. Reduced exhaled breath condensate pH and severity of allergic sensitization predict school age asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1570–1577.
22. Guo J., Zhu W., Wang H. et al. Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: A prospective cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:38.
23. Wang R., Simpson A., Custovic A. et al. Individual risk assessment tool for school-age asthma prediction in UK birth cohort. *Clin Exp Allergy.* 2019;49(3):292–298.
24. Bonato M., Bazzan E., Snijders D. et al. Clinical and pathologic factors predicting future asthma in wheezing children. A longitudinal study. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018;59(4):458–466.
25. Zhang Y., Zhou C., Liu J. et al. A new index to identify risk of multi-trigger wheezing in infants with first episode of wheezing. *J Asthma.* 2014;51(10):1043–1048.
26. Vial Dupuy A., Amat F., Pereira B. et al. A simple tool to identify infants at high risk of mild to severe childhood asthma: The persistent asthma predictive score. *J Asthma.* 2011;48(10):1015–1021.
27. Amat F., Vial A., Pereira B. et al. Predicting the long-term course of asthma in wheezing infants is still a challenge. *ISRN Allergy.* 2011;2011:493624.
28. Matricardi P.M., Illi S., Grüber C. et al. Wheezing in childhood: Incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J.* 2008;32(3):585–592.
29. Sherriff A., Peters T.J., Henderson J. et al. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol.* 2001;30(6):1473–1484.
30. Li J., Tiwari A., Mirzakhani H. et al. Circulating MicroRNA: Incident Asthma prediction and vitamin D effect modification. *J Pers Med.* 2021;11(4):307.
31. Katayama S., Stenberg Hammar K., Krjutškov K. et al. Acute wheeze-specific gene module shows correlation with vitamin D and asthma medication. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1901330.
32. Hyvärinen M. K., Kotaniemi-Syrjänen A., Reijonen T.M. et al. Eosinophil activity in infants hospitalized for wheezing and risk of persistent childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(1 Pt 1): 96–103.
33. Reubsat L.L., Meerding J., de Jager W. et al. Plasma chemokines in early wheezers predict the development of allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):1039–1040.
34. Smolinska A., Klaassen E. M., Dallinga J.W. et al. Profiling of volatile organic compounds in exhaled breath as a strategy to find early predictive signatures of asthma in children. *PLoS One.* 2014;9(4):e95668.
12. Chang T.S., Lemanske R. F. Jr, Guilbert T.W. et al. Evaluation of the modified asthma predictive index in high-risk preschool children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(2):152–156.
13. Amin P., Levin L., Epstein T. et al. Optimum predictors of childhood asthma: Persistent wheeze or the Asthma Predictive Index? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):709–715.
14. Kurukulaaratchy R.J., Matthews S., Holgate S. T. et al. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J.* 2003;22(5):767–771.
15. Caudri D., Wijga A., A. Schipper C. M. et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at pre-school age. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):903–910.e7.
16. Pescatore A. M., Dogaru C. M., Duembgen L. et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):111–118.e13.
17. Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Kashinskaya T.S. et al. Predictors of bronchial asthma development in preschool children with recurrent broncho-obstructive syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(3):70–76. DOI 10.21508/1027-4065-2021-66-3-70-76. (In Russian).
18. Savenkova N.D. Prognoz riska razvitiia bronkhialnoi astmy u detei s bronkhoostrukturnym sindromom. Extended abstract of Cand. Sci. (Medicine) Thesis. Astrakhan; 2020. 24 p. (In Russian).
19. Samigullina N.V. Sovershenstvovanie diagnostiki bronkhialnoi astmy u detei na ambulatornom etape. Extended abstract of Cand. Sci. (Medicine) Thesis. Moscow; 2019. 24 p. (In Russian).
20. Mizemitskiy Yu.L., Pavlenko V.A., Melnikova I.M. Clinical and functional criteria for predicting asthma in infants. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2015;60(4):82–88. (In Russian).
21. Kreißl S., Hendler S., Akmatov M. K. et al. Reduced exhaled breath condensate pH and severity of allergic sensitization predict school age asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1570–1577.
22. Guo J., Zhu W., Wang H. et al. Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: A prospective cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:38.
23. Wang R., Simpson A., Custovic A. et al. Individual risk assessment tool for school-age asthma prediction in UK birth cohort. *Clin Exp Allergy.* 2019;49(3):292–298.
24. Bonato M., Bazzan E., Snijders D. et al. Clinical and pathologic factors predicting future asthma in wheezing children. A longitudinal study. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018;59(4):458–466.
25. Zhang Y., Zhou C., Liu J. et al. A new index to identify risk of multi-trigger wheezing in infants with first episode of wheezing. *J Asthma.* 2014;51(10):1043–1048.
26. Vial Dupuy A., Amat F., Pereira B. et al. A simple tool to identify infants at high risk of mild to severe childhood asthma: The persistent asthma predictive score. *J Asthma.* 2011;48(10):1015–1021.
27. Amat F., Vial A., Pereira B. et al. Predicting the long-term course of asthma in wheezing infants is still a challenge. *ISRN Allergy.* 2011;2011:493624.
28. Matricardi P.M., Illi S., Grüber C. et al. Wheezing in childhood: Incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J.* 2008;32(3):585–592.
29. Sherriff A., Peters T.J., Henderson J. et al. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol.* 2001;30(6):1473–1484.
30. Li J., Tiwari A., Mirzakhani H. et al. Circulating MicroRNA: Incident Asthma prediction and vitamin D effect modification. *J Pers Med.* 2021;11(4):307.
31. Katayama S., Stenberg Hammar K., Krjutškov K. et al. Acute wheeze-specific gene module shows correlation with vitamin D and asthma medication. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1901330.
32. Hyvärinen M. K., Kotaniemi-Syrjänen A., Reijonen T.M. et al. Eosinophil activity in infants hospitalized for wheezing and risk of persistent childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(1 Pt 1): 96–103.
33. Reubsat L.L., Meerding J., de Jager W. et al. Plasma chemokines in early wheezers predict the development of allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):1039–1040.
34. Smolinska A., Klaassen E. M., Dallinga J.W. et al. Profiling of volatile organic compounds in exhaled breath as a strategy to find early predictive signatures of asthma in children. *PLoS One.* 2014;9(4):e95668.

35. Carraro S., Bozzetto S., Giordano G. et al. Wheezing preschool children with early-onset asthma reveal a specific metabolomic profile. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(4):375–382.
36. Singer F., Luchsinger I., Inci D. et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy.* 2013;68(4):531–538.
37. Li J., Wu J., Liu H. et al. A pilot study to evaluate the role of circulation CD4⁺CCR6⁺CRTh2⁺ cell in predicting risk of asthma in wheezing children. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):263.
38. Kim C.K., Kim J.T., Kang H. et al. Sputum eosinophilia in cough-variant asthma as a predictor of the subsequent development of classic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(10):1409–1414.
39. Caudri D., Wijga A.H., Hoekstra M.O. et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. *Thorax.* 2010;65(9):801–807.
40. Shores D.R., Everett A.D. Children as Biomarker Orphans: Progress in the field of pediatric biomarkers. *J Pediatr.* 2018;193:14–20.e31.
41. Соболюк Н.В., Гапоненко В.П., Бочанцев С.В. и др. Потенциальная роль сывороточного периостина в ранней диагностике бронхиальной астмы у детей // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, № 5. С. 452–456. DOI 10.15690/vsp.v15i5.1619.
42. Шахова Н.В. Периостин – биомаркер бронхиальной астмы // Вопросы современной педиатрии. 2019. Т. 18, № 5. С. 339–345. DOI 10.15690/vsp.v18i5.2056.
43. Kii I., Ito H. Periostin and its interacting proteins in the construction of extracellular architectures. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(23):4269–4277.
44. Barbato A., Turato G., Baraldo S. et al. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(9):975–981.
45. Saglani S., Payne D.N., Zhu J. et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(9):858–864.
46. Berankova K., Uhlik J., Honkova L. et al. Structural changes in the bronchial mucosa of young children at risk of developing asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(2):136–142.
47. Christie P.E., Jonas M., Tsai C.H. et al. Increase in laminin expression in allergic airway remodelling and decrease by dexamethasone. *Eur Respir J.* 2004;24(1):107–115.
48. Blanchard C., Mingler M.K., McBride M. et al. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. *Mucosal Immunol.* 2008;1(4):289–296.
49. Sehra S., Yao W., Nguyen E.T. et al. Periostin regulates goblet cell metaplasia in a model of allergic airway inflammation. *J Immunol.* 2011;186(8):4959–4966.
50. Song J.S., You J.S., Jeong S.I. et al. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma. *Allergy.* 2015;70(6):674–681.
51. Guvenir H., Buyuktiryaki B., Kulhas Celik I. et al. Can serum periostin, YKL-40, and osteopontin levels in pre-school children with recurrent wheezing predict later development of asthma? *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):77–85.
52. Anderson H.M., Lemanske R.F. Jr, Arron J.R. et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):790–796.
53. Amin K., Janson C., Sevéus L. et al. Uncoordinated production of Laminin-5 chains in airways epithelium of allergic asthmatics. *Respir Res.* 2005;6(1):110.
54. Prabhala P., Wright D.B., Robbe P. et al. Laminin $\alpha 4$ contributes to airway remodeling and inflammation in asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019;317(6):L768–L777.
35. Carraro S., Bozzetto S., Giordano G. et al. Wheezing preschool children with early-onset asthma reveal a specific metabolomic profile. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(4):375–382.
36. Singer F., Luchsinger I., Inci D. et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy.* 2013;68(4):531–538.
37. Li J., Wu J., Liu H. et al. A pilot study to evaluate the role of circulation CD4⁺CCR6⁺CRTh2⁺ cell in predicting risk of asthma in wheezing children. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):263.
38. Kim C.K., Kim J.T., Kang H. et al. Sputum eosinophilia in cough-variant asthma as a predictor of the subsequent development of classic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(10):1409–1414.
39. Caudri D., Wijga A.H., Hoekstra M.O. et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. *Thorax.* 2010;65(9):801–807.
40. Shores D.R., Everett A.D. Children as Biomarker Orphans: Progress in the field of pediatric biomarkers. *J Pediatr.* 2018;193:14–20.e31.
41. Sobotyuk N.V., Gaponenko V.P., Bochantsev S.V. et al. Potential role of serum periostin in the early detection of bronchial asthma in children. *Current Pediatrics.* 2016;15(5):452–456. DOI 10.15690/vsp.v15i5.1619.
42. Shakhova N.V. Periostin as a Biomarker of Bronchial Asthma. *Current Pediatrics.* 2019;18(5):339–345. DOI 10.15690/vsp.v18i5.2056. (In Russian).
43. Kii I., Ito H. Periostin and its interacting proteins in the construction of extracellular architectures. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(23):4269–4277.
44. Barbato A., Turato G., Baraldo S. et al. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(9):975–981.
45. Saglani S., Payne D.N., Zhu J. et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(9):858–864.
46. Berankova K., Uhlik J., Honkova L. et al. Structural changes in the bronchial mucosa of young children at risk of developing asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(2):136–142.
47. Christie P.E., Jonas M., Tsai C.H. et al. Increase in laminin expression in allergic airway remodelling and decrease by dexamethasone. *Eur Respir J.* 2004;24(1):107–115.
48. Blanchard C., Mingler M.K., McBride M. et al. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. *Mucosal Immunol.* 2008;1(4):289–296.
49. Sehra S., Yao W., Nguyen E.T. et al. Periostin regulates goblet cell metaplasia in a model of allergic airway inflammation. *J Immunol.* 2011;186(8):4959–4966.
50. Song J.S., You J.S., Jeong S.I. et al. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma. *Allergy.* 2015;70(6):674–681.
51. Guvenir H., Buyuktiryaki B., Kulhas Celik I. et al. Can serum periostin, YKL-40, and osteopontin levels in pre-school children with recurrent wheezing predict later development of asthma? *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):77–85.
52. Anderson H.M., Lemanske R.F. Jr, Arron J.R. et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):790–796.
53. Amin K., Janson C., Sevéus L. et al. Uncoordinated production of Laminin-5 chains in airways epithelium of allergic asthmatics. *Respir Res.* 2005;6(1):110.
54. Prabhala P., Wright D.B., Robbe P. et al. Laminin $\alpha 4$ contributes to airway remodeling and inflammation in asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019;317(6):L768–L777.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Е. Б. Павлинова – доктор медицинских наук, профессор.

В. П. Гапоненко – ассистент, аспирант.

Е. Э. Шлыкова – заместитель главного врача по медицинской части.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

E. B. Pavlinova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

V. P. Gaponenko – Assistant Professor, Postgraduate.

E. E. Shlykova – Deputy Chief Medical Officer in Medical Field.