

Предикторы развития бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом

Н.В. Шахова¹, Е.М. Камалтынова², Т.С. Кашинская¹, О.Ю. Белова³

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

³Краевое ГБУЗ «Детская городская больница №1», Барнаул, Россия

Predictors of bronchial asthma development in preschool children with recurrent broncho-obstructive syndrome

N.V. Shakhova¹, E.M. Kamaltynova², T.S. Kashinskaya¹, O.Yu. Belova³

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

³Children's City Hospital No. 1, Barnaul, Russia

Цель исследования. Изучить предикторы формирования бронхиальной астмы к 5–6 годам жизни у детей 3–4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом.

Характеристика детей и методы исследования. Проведено когортное проспективное исследование с участием 61 ребенка 3–4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом. Критерии включения: возраст 3–4 года; ≥ 3 эпизодов синдрома бронхиальной обструкции за прошедшие 12 мес; информированное добровольное согласие. На первом визите определяли уровни сывороточного периостина, специфических IgE к ингаляционным аллергенам, общего IgE и числа эозинофилов крови. Через 24 мес, во время второго визита, проводили диагностику бронхиальной астмы на основании критериев GINA (updated 2019). Изучение предикторов развития бронхиальной астмы проводили с помощью бинарного логистического регрессионного анализа.

Результаты. Через 24 мес от начала исследования у 29 (47%) детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом диагностирована бронхиальная астма. Не выявлено влияния уровня сывороточного периостина и общего IgE на риск развития бронхиальной астмы ($p=0,194$; $p=0,269$). Предикторами развития бронхиальной астмы по данным бинарной логистической регрессии служат отягощенный семейный аллергологический анамнез (отношение шансов – ОШ 3,81; 95% доверительный интервал – ДИ 1,14–12,74; $p=0,015$), наличие аллергического ринита (ОШ 4,94; 95% ДИ 1,37–7,80; $p=0,0001$), сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* (ОШ 1,80; 95% ДИ 1,36–1,13; $p=0,045$) и эозинофилия (ОШ 2,10; 95% ДИ 1,23–4,83; $p=0,055$).
Заключение. Предикторами развития бронхиальной астмы к 5–6 годам жизни у детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом служат отягощенный семейный аллергологический анамнез, наличие аллергического ринита, сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus*, эозинофилия.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, предикторы, бронхообструктивный синдром, аллергический ринит, периостин.

Для цитирования: Шахова Н. В., Камалтынова Е.М., Кашинская Т.С., Белова О.Ю. Предикторы развития бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 70–76. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-70-76

Objective. To study predictors of bronchial asthma development in children of 3–4 years old with recurrent broncho-obstructive syndrome by 5–6 years of age.

Material and methods. The authors conducted a prospective cohort study in 2018–2020 with the participation of 61 children aged 3–4 years with recurrent broncho-obstructive syndrome. Inclusion criteria: age 3–4 years; ≥ 3 episodes of broncho-obstructive syndrome in the past 12 months; informed voluntary consent. At the first visit the scientists determined the levels of serum periostin, specific inhalation allergens IgE, total IgE and the number of eosinophils in the blood. In 24 months, at the second visit, bronchial asthma was diagnosed based on the GINA criteria (updated 2019). Binary logistic regression analysis was used to study the predictors of bronchial asthma development.

Results. In 24 months from the beginning of the study, bronchial asthma was diagnosed in 29 (47%) children with recurrent broncho-obstructive syndrome. The level of serum periostin and total IgE had no effect on the risk of developing bronchial asthma ($p=0,194$; $p=0,269$). According to binary logistic regression, the predictors of bronchial asthma development are burdened family allergic history (odds ratio – OR 3,81; 95% confidence interval – CI 1,14–12,74; $p=0,015$), allergic rhinitis (OR 4,94; 95% CI 1,37–7,80; $p=0,0001$), sensitization to the *Dermatophagoides pteronyssinus* (OR 1,80; 95% CI 1,36–1,13; $p=0,045$) and eosinophilia (OR 2,10; 95% CI 1,23–4,83; $p=0,055$).

Conclusion. A burdened family allergic history, the presence of allergic rhinitis, sensitization to the *Dermatophagoides pteronyssinus*, eosinophilia are the predictors of bronchial asthma development in children with recurrent broncho-obstructive syndrome by 5–6 years of age.

Key words: children, bronchial asthma, predictors, broncho-obstructive syndrome, allergic rhinitis, periostin.

For citation: Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Kashinskaya T.S., Belova O.Yu. Predictors of bronchial asthma development in preschool children with recurrent broncho-obstructive syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(3): 70–76 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-70-76

Повторные эпизоды синдрома бронхиальной обструкции широко распространены среди детей дошкольного возраста [1–3]. По данным литературы, распространенность рекуррентного бронхообструктивного синдрома среди детей первого года

жизни варьирует от 12 до 23%, среди детей дошкольного возраста в европейских странах составляет 12,35%, в странах Латинской Америки – 19,27% [4–8]. В большинстве случаев эпизоды синдрома бронхиальной обструкции исчезают к 6 годам жизни, однако



Рис. 1. Схема исследования.
БОС – бронхообструктивный синдром.
Fig. 1. The flow-chart of the study.

после периода ремиссии могут появиться вновь с последующим формированием в школьном возрасте или во взрослой жизни бронхиальной астмы [9, 10].

Приоритетным направлением в диагностике бронхиальной астмы у детей раннего возраста служит поиск клинических прогностических моделей и биомаркеров – предикторов формирования заболевания [11–15]. В качестве биомаркеров-предикторов рассматриваются оксид азота в выдыхаемом воздухе, общий и специфические IgE, эозинофилы крови [16, 17]. По данным Н.М. Anderson и соавт. [18], абсолютное количество эозинофилов крови более 300 кл/мкл и сенсibilизация к ингаляционным аллергенам в 3 раза увеличивают риск развития бронхиальной астмы к 6 годам жизни, а уровень сывороточного пери-

остина более 150 нг/мл в первые 2 года жизни увеличивает риск формирования бронхиальной астмы к 6 годам жизни в 2 раза. Результаты опубликованных исследований диагностической ценности биомаркеров в крови в качестве предикторов формирования бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом противоречивы, а изучение сывороточного периостина в качестве предиктора бронхиальной астмы обнаружено нами лишь в одной публикации [18].

Цель исследования: изучить предикторы формирования бронхиальной астмы к 5–6 годам жизни у детей 3–4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено когортное проспективное исследование с участием 61 ребенка 3–4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом (рис. 1).

Критерии включения: возраст 3–4 года; ≥ 3 эпизодов синдрома бронхиальной обструкции за прошедшие 12 мес; информированное добровольное согласие родителей/законных представителей на участие детей в исследовании.

Критерии невключения: любое острое и хроническое заболевание; отсутствие информированного добровольного согласия родителей/законных представителей на участие детей в исследовании.

Формирование выборки. В исследование включали детей в возрасте 3–4 лет с ≥ 3 эпизодами син-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Шахова Наталья Викторовна – к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, доц. кафедры пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7143-8259

e-mail: natalia.shakhova@mail.ru

Кашинская Татьяна Сергеевна – асс. кафедры пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8184-9230

656038 Алтайский край, Барнаул, пр-т Ленина, д. 40

Камалтынова Елена Михайловна – д.м.н., доц. кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2234-5355
e-mail: eleant21@yandex.ru

634050 Томск, Московский тракт, д. 2

Белова Ольга Юрьевна – пульмонолог Детского городской больницы №1 656015 Алтайский край, Барнаул, ул. Девовская, д. 17

дрома бронхиальной обструкции за прошедшие 12 мес Дети наблюдались у городского пульмонолога КГБУЗ «Детская городская больница №1». При формировании группы детей с синдромом бронхиальной обструкции использовали метод простой случайной выборки. В список вошли 135 детей с синдромом бронхиальной обструкции, из которых произведен случайный отбор 80 детей на основании последовательности случайных чисел, сгенерированных на компьютере. Их родители/опекуны были приглашены принять участие в исследовании по телефону. 72 из 80 дали согласие. Во время первого визита после применения критериев исключения по результатам сбора анамнеза и физикального осмотра в окончательную когорту включен 61 ребенок, 17 не включили в связи с несоответствием критериям включения или наличием критериев исключения.

На первом визите врачи-исследователи собирали жалобы и анамнез, проводили физикальное обследование, осуществлялся забор образцов венозной крови для определения уровня периостина, специфических и общего IgE и количества эозинофилов крови. Через 24 мес, во время второго визита, проводилась диагностика бронхиальной астмы.

Терминология. *Рекуррентный бронхообструктивный синдром* диагностировался на основании зафиксированных в истории развития ребенка (форма 112/у) 3 эпизодов и более острого обструктивного бронхита за прошедшие 12 мес.

Определение аллергического ринита. Диагноз аллергического ринита, степень тяжести и течение заболевания устанавливали на основании диагностических критериев международного согласительного документа Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, пересмотр 2008) [19].

Определение бронхиальной астмы. Диагноз бронхиальной астмы, степень тяжести и уровень контроля устанавливали на основании диагностических критериев международного согласительного документа Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, updated 2019) [20].

Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам. Сенсибилизацию к ингаляционным аллергенам фиксировали при наличии специфических IgE в крови $>0,35$ кЕ/л как минимум к одному ингаляционному аллергену.

Лабораторные исследования. Уровень периостина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) по протоколам Cloud – Clone Corp. (США). Определение уровня общего IgE в сыворотке крови проводили методом хемилюминесцентного твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 2000/XPI («Siemens», Германия). Определение уровня специфических IgE к ингаляционным аллергенам (клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, перхоть кошки, перхоть собаки, пыльца березы, пыльца тимopheевки, пыльца полыни) про-

водили методом иммунофлюоресценции на трехмерной твердой пористой фазе на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250 («Phadia AB», «Thermo Fisher Scientific», Швеция) с использованием тест-систем этого же производителя. Абсолютное и относительное количество эозинофилов определяли в венозной крови на гематологическом анализаторе Mindray BC-5800.

Статистический анализ. Процедуры статистического анализа выполняли с помощью статистических пакетов SAS statistical software, версия 9.4 («SAS Institute Inc.», США) и Statistica 12. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия принимали нулевую гипотезу.

Проверку нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения средние значения количественных признаков приведены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. В случае ненормального распределения значений указывали медиану (Me), первый ($Q1$) и третий ($Q3$) квартили.

В целях сравнения количественных признаков с нормальным распределением для независимых выборок применяли t -критерий Стьюдента, для сравнения признаков с асимметричным распределением (результаты лабораторных исследований) – критерий Ван дер Вардена. Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона.

Для изучения предикторов развития бронхиальной астмы применяли многофакторный логистический регрессионный анализ. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента, а также оценкой показателя согласия (concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной из групп, и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логистической регрессии. Для оценки логистической регрессионной модели применяли ROC-анализ (receiver operating characteristic).

Результаты и обсуждение

В исследовании принял участие 61 ребенок: 38 (62%) мальчиков и 23 (38%) девочки. Демографическая характеристика, спектр сенсибилизации, показатели биомаркеров воспаления, частота сопутствующего аллергического ринита и отягощенного семейного аллергологического анамнеза приведены в табл. 1.

Через 24 мес от начала наблюдения у 29 (47%) детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом была диагностирована бронхиальная астма. Дети имели легкую или среднюю степень тяжести

заболевания, у большинства детей наблюдалось контролируемое течение бронхиальной астмы (табл. 2).

Сравнение биомаркеров воспаления и частоты сенсибилизации у детей с бронхиальной астмой и без таковой. С целью изучения предикторов развития бронхиальной астмы у детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом проведено сравнение выявленных во время первого визита показателей биомаркеров воспаления, частоты сенсибилизации, аллергического ринита и отягощенного семейного аллергологического анамнеза у детей, которым через 24 мес диагностирована или не диагностирована бронхиальная астма (табл. 3).

Дети с рекуррентным бронхообструктивным синдромом, у которых через 24 мес наблюдения диагно-

стирована бронхиальная астма, имели более высокий уровень сывороточного периостина по сравнению с детьми, у которых бронхиальная астма не диагностирована, однако выявленные различия статистически незначимы ($p=0,149$). Установлено также статистически незначимое повышение абсолютного и относительного числа эозинофилов в крови, общего IgE у детей с бронхиальной астмой по сравнению с аналогичными показателями у детей без бронхиальной астмы. У детей с бронхиальной астмой чаще отмечалась сенсибилизация к ингаляционным аллергенам (51 и 15% соответственно), аллергический ринит (41 и 12%) и отягощенный семейный аллергологический анамнез (41 и 16% соответственно).

Логистический регрессионный анализ предикторов развития бронхиальной астмы у детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом. Для изучения предикторов развития бронхиальной астмы у детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом проведен бинарный логистический регрессионный анализ. В качестве предикторов изучались биомаркеры воспаления – уровень периостина, общего IgE и количество эозинофилов крови, сенсибили-

Таблица 1. Характеристика детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом ($n=61$)

Table 1. Characteristic of children with recurrent wheezing ($n=61$)

Основные характеристики	Значение
Возраст, годы	3,5±0,5
Пол (мальчики), абс. (%)	38 (62)
Сывороточный периостин, нг/мл	2,6 [1,6; 3,8]*
Эозинофилы крови, кл/мкл	320 [225; 550]*
Эозинофилы крови, %	4,3 [2,5; 7,9]*
Общий IgE, МЕ/мл	122 [40,5; 397,5]*
Сенсибилизация к ингаляционным	
• аллергенам, абс. (%)	20 (33)
• клещ <i>D. pteronyssinus</i>	7 (11)
• перхоть кошки	13 (21)
• перхоть собаки	7 (11)
• пыльца березы	9 (14)
• пыльца тимофеевки	6 (9)
• пыльца полыни	5 (8)
Аллергический ринит, абс. (%)	16 (26)
Отягощенный аллергологический анамнез, абс. (%)	17 (28)

Примечание. * – средние значения лабораторных данных представлены в виде медианы (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей.

Таблица 2. Характеристика пациентов с бронхиальной астмой ($n=29$)

Table 2. Characteristic of patients with bronchial asthma ($n=29$)

Основные характеристики	Значения
Пол (мальчики), абс. (%)	19 (65)
Степень тяжести БА, абс. (%)	
• легкая*	14 (48)
• среднетяжелая	15 (52)
• тяжелая	0
Контроль БА**, абс. (%)	
• контролируемая	20 (69)
• неконтролируемая	9 (31)

Примечание. БА – бронхиальная астма. * – дети с интермиттирующим или персистирующим течением заболевания; ** – контроль над симптомами бронхиальной астмы оценивали с помощью критериев международного согласительного документа Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, updated 2017).

Таблица 3. Биомаркеры воспаления и частота сенсибилизации у детей с бронхиальной астмой и без таковой

Table 3. Biomarkers of inflammation and the frequency of sensitization in children with and without bronchial asthma

Показатель	Дети с БА ($n=29$)	Дети без БА ($n=32$)	p
Сывороточный периостин, нг/мл	3,0 [1,8; 4,0]	2,2 [1,5; 3,0]	0,194
Эозинофилы крови, кл/мкл	400 [200; 800]	300 [200; 300]	0,071
Эозинофилы крови, %	4,5 [3,0; 7,6]	4,0 [3,0; 4,6]	0,074
Общий IgE, МЕ/мл	150 [51; 625]	74 [38; 573]	0,269
Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам, абс. (%)	15 (51)	5 (15)	0,033
Аллергический ринит, абс. (%)	12 (41)	4 (12)	0,011
Отягощенный семейный аллергологический анамнез	12 (41)	5 (16)	0,026

Примечание. БА – бронхиальная астма.

зация к ингаляционным аллергенам, к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus*, наличие аллергического ринита, отягощенный семейный аллергологический анамнез. В финальное уравнение логистической регрессии вошли лишь 4 предиктора (табл. 4).

Согласно стандартизованным коэффициентам наибольшее влияние на риск развития бронхиальной астмы у детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом оказывают аллергический ринит и отягощенный семейный аллергологический анамнез. Менее выраженное влияние оказывают сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* и эозинофилия. Конкорданция для полученного уравнения составила 73,3%, т.е. в 73,3% случаев полученная прогностическая модель правильно классифицирует детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом, у которых сформируется либо не сформируется бронхиальная астма к 5–6 годам жизни. Коэффициента D-Зомера – 0,609. Вероятность развития бронхиальной астмы у детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом увеличивается в 4 раза при наличии отягощенного семейного аллергологического анамнеза (отношение шансов – ОШ 3,81; 95% доверительный интервал – ДИ 1,14–12,74) и наличии аллергического (ОШ 4,94; 95% ДИ 1,37–7,80), в 2 раза при наличии сенсibilизации к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* (ОШ 1,80; 95% ДИ 1,36–1,13) и эозинофилии (ОШ 2,10; 95% ДИ 1,23–4,83).

Для полученного уравнения логистической регрессии проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой (AUC) для полученной логистической модели составила 0,730 (рис. 2).

Обсуждение

Согласно результатам нашего исследования предикторами развития бронхиальной астмы к 5–6 годам жизни у детей 3–4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом служат эозинофилия, наличие аллергического ринита, сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* и отягощенный семейный аллергологический анамнез. Не обнаружено ассоциа-

ции уровня сывороточного периостина и общего IgE у детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом с риском развития бронхиальной астмы.

Опубликованные данные о влиянии сывороточного периостина в дошкольном возрасте на риск развития бронхиальной астмы противоречивы. По данным Н.М. Anderson и соавт. [17], при концентрации сывороточного периостина в первые 2 года жизни более 150 нг/мл шанс развития бронхиальной астмы к 6 годам жизни повышается в 2 раза. В то же время опубликованные в 2021 г. результаты проспективного когортного исследования свидетельствуют об отсутствии ассоциации между уровнем сывороточного периостина у детей

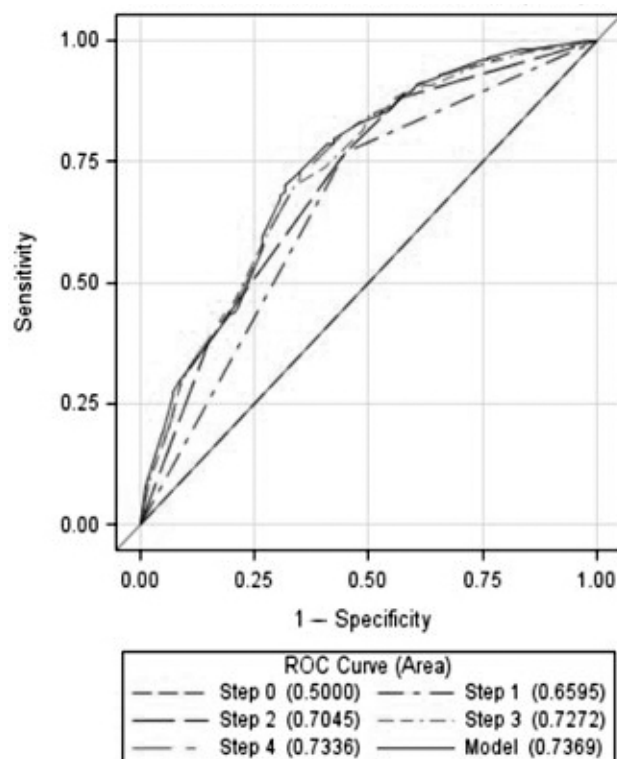


Рис. 2. ROC-анализ для логистической модели. Объяснения в тексте.

Fig. 2. ROC analysis for the logistic model.

Таблица 4. Основные параметры уравнения логистической регрессии

Table 4. The main parameters of the logistic regression model

Предиктор	K*	χ^2	сK**	% верного прогнозирования	p
Константа	–	–	–	–	0,001
Аллергический ринит	1,504	18,199	0,799	65,0	<0,0001
Отягощенный семейный анамнез	1,300	6,918	0,768	70,0	0,008
Эозинофилия	0,730	3,679	0,624	72,7	0,055
Сенсibilизация к <i>D. pteronyssinus</i>	0,603	3,391	0,777	73,3	0,045

Примечание. * – коэффициент; ** – стандартизованный коэффициент.

с рекуррентным бронхообструктивным синдромом и риском развития бронхиальной астмы [18].

Полученные нами данные о повышении риска развития бронхиальной астмы при эозинофилии, отягощенном аллергологическом анамнезе, сенсibilизации к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* и наличии аллергического ринита подтверждаются ранее опубликованными исследованиями. Н. Pite и соавт. [21], продемонстрировали повышение риска развития бронхиальной астмы в 10 и 11 раз при наличии аллергического ринита и атопии у детей дошкольного возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом. По данным R. Barros de Sousa и соавт. [22], сенсibilизация к аллергенам у детей первых 2 лет жизни повышает риск персисти-

рования бронхообструктивного синдрома в 12 раз, а по данным С.С. Aganda и соавт. [23], отягощенный семейный аллергологический анамнез повышает риск персистирования бронхообструктивного синдрома в 3 раза.

Таким образом, предикторами развития бронхиальной астмы к 5–6 годам жизни у детей 3–4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом служат эозинофилия, аллергический ринит, сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* и отягощенный семейный аллергологический анамнез. Не обнаружено ассоциации уровня сывороточного периостина и общего IgE у детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом с риском развития бронхиальной астмы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Uphoff E.P., Bird P.K., Antó J.M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A. et al. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *ERJ Open Res* 2017; 3(3): 00150–2016. DOI: 10.1183/23120541.00150-2016
2. Alvarez-Alvarez I., Niu H., Aguinaga-Ontoso I., Guillen-Grima F. Prevalence and risk factors for wheezing in infants in the region of Pamplona, Spain. *Allergo Immunopathol (Madr)* 2016; 44(5): 415–421. DOI: 0.1016/j.aller.2015.08.002.
3. Dawood F.S., Fry A.M., Goswami D., Sharmeen A., Nahar K., Anjali B.A. et al. Incidence and characteristics of early childhood wheezing, Dhaka, Bangladesh. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51(6): 588–595. DOI: 10.1002/ppul.23343.
4. D'Elia C., Mallol J., Solé D. Prevalence of recurrent wheezing during the first year of life in Setúbal District, Portugal. *Allergo Immunopathol (Madr)* 2019; 47(2): 122–127. DOI: 10.1016/j.aller.2018.04.006.
5. Mallol J., Solé D., Aguirre V., Chong H., Rosario N, García-Marcos L., EISL Study Group. Changes in the prevalence and severity of recurrent wheezing in infants: the results of two surveys administered 7 years apart. *J Asthma* 2018; 55(11): 1214–1222. DOI: 10.1080/02770903.2017.1403625.
6. Soh J.E., Kim K., Kwon J., Kim H.Y., Seo J., Kim H. et al. Recurrent wheeze and its relationship with lung function and airway inflammation in preschool children: a cross-sectional study in South Korea. *BMJ Open* 2017; 7: e018010. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018010
7. Alvarez-Alvarez I., Niu H., Guillen-Grima F., Aguinaga-Ontoso I. Meta-analysis of prevalence of wheezing and recurrent wheezing in infants. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018; 46(3): 210–217. DOI: 10.1016/j.aller.2016.08.011.
8. Arshad S.H., Holloway J.W., Karmaus W., Zhang H., Ewart S., Mansfield L. et al. Cohort profile: the Isle Of Wight Whole Population Birth Cohort (IOWBC). *Int J Epidemiol* 2018; 47(4): 1043–1044i. DOI: 10.1093/ije/dyy023
9. Burbank A.J., Szefler S.J. Current and future management of the young child with early onset wheezing. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017; 17:146–152. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000341
10. Luo G., Nkoy F.L., Stone B.L., Schmick D., Johnson M.D. A systematic review of predictive models for asthma development in children. *BMC Med Inform Decis Mak* 2015; 15: 99. DOI: 10.1186/s12911-0150224-9
11. Mikeladze T., Zhorzholiani L., Saginadze L., Arveladze G., Sulaberidze I. Asthma predictive index and nitric oxide prognostic value in young children with recurrent wheezing. *Georgian Med News* 2018; 280–281: 104–107
12. Пампура А.Н. Проблемы и перспективы развития детской аллергологии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015; 60(1): 7–15. [Pampura A.N. Development of pediatrics allergology: problems and prospects. *Russ Vestn Perinatol Pediat (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2015; 60(1): 7–15. (in Russ.)]
13. Srisingh K., Weerakul J., Srijuntingsiri S., Ngoenmak T. Risk Factors of Recurrent Wheezing in Children Under 5 Years of Age. *J Med Assoc Thai* 2017; 100(2): 183–189
14. Hou W.P., Wang Y.J., Qiao L.H., Shen H.L. Clinical Significance of Fractional Exhaled Nitric Oxide Combined With in Vitro Allergen Test in Identifying Children at a High Risk of Asthma Among Those With Recurrent Wheezing. *Chin J Contemp Pediatr* 2017; 19(9): 979–982. [Article in Chinese]
15. Sánchez-García S., Habernau Mena A., Quirce S. Biomarkers in inflammometry pediatric asthma: utility in daily clinical practice. *Eur Clin Respir J* 2017; 4(1): 1356160. DOI: 10.1080/20018525.2017.1356160
16. Rodríguez-Martínez C.E., Sossa-Briceño M.P., Castro-Rodríguez J.A. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *J Asthma Allergy* 2017; 10: 83–98. DOI: 10.2147/JAA.S128319
17. Anderson H.M., Lemanske R.F. Jr., Arron J.R., Holweg C.T.J., Rajamanickam V., Gangnon R.E. et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(3): 790–796. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.033
18. Guvenir H., Buyuktiryaki B., Kulhas Celik I. 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. DOI: 10.1111/pai.13329.
19. Аллергический ринит. Клинические рекомендации [Интернет]. М., 2018. [Allergic rhinitis. Clinical recommendations. Moscow, 2018. (in Russ.)] Доступно по: https://nrcii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf Ссылка активна на 16.04.2021
20. Global Initiative for Asthma [updated 2018]. Global strategy for asthma management and prevention. 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>

21. *Pité H., Gaspar Á., Morais-Almeida M.* Preschool-age wheezing phenotypes and asthma persistence in adolescents. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37(3): 231–241. DOI: 10.2500/aap.2016.37.3955
22. *de Sousa R.B., Medeiros D., Sarinho E., Rizzo J.Á., Silva A.R., Bianca A.C.* Risk factors for recurrent wheezing in infants: a case-control study. *Rev Saude Publica* 2016; 50: 15. DOI: 10.1590/S1518-8787.2016050005100.
23. *Aranda C.S., Wandalsen G., Fonzar L., Bianca A.C., Mallol J., Solé D.* Risk factors for recurrent wheezing – International Study of Wheezing in Infants (EISL) phase 3. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44(1): 3–8. DOI: 10.1016/j.aller.2015.05.011

Поступила: 03.06.20

Received on: 2020.03.06

Источник финансирования

Исследование проведено на средства гранта ректора ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (Приказ № 88-ПК от 12.02.2018).

Financing source

The study was funded with a grant from the Rector of the Altai State Medical University (Order «№ 88-ПК» dated February 12, 2018).

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.