

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616.248-053.37-053.4-037-092
doi: 10.48612/agmu/2022.17.1.6.13

3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки)

ПРОБЛЕМА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

* Анвар Абдрашитович Джумагазиев, Наталья Дмитриевна Савенкова,
Дина Анваровна Безрукова, Наталья Юрьевна Отто, Тимур Дамирович Безруков
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Показаны различные подходы к построению прогноза возможного развития бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста. Определено, что валидных диагностических критериев для установления диагноза «бронхиальная астма» у детей раннего возраста, несмотря на то, что именно в этом возрастном интервале заболевание дебютирует в 70–80 % случаев, до сих пор нет. Особое внимание в качестве предикторов развития заболевания уделяется наличию синдрома бронхиальной обструкции. Фенотипирование рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции у детей с последующим развитием бронхиальной астмы только на основании клинической картины затруднительно. По данным когортных исследований в 2000 г. предложен индекс предрасположенности к астме (API), который был модифицирован в 2017 г. Для повышения эффективности прогноза в качестве прогностических критериев риска развития бронхиальной астмы, по данным различных исследований, предложено рассматривать: геномный профиль ребенка, курение родителей, перенесенные в раннем детстве риновирусные или риносинцитиальные вирусные инфекции, частоту и тяжесть эпизодов синдрома бронхиальной обструкции, эозинофильную активность (эозинофильный катионный белок), общий и специфические IgE, определение гиперреактивности бронхов и биомаркеров в конденсате выдыхаемого воздуха у детей в раннем детстве.

Ключевые слова: дети раннего и дошкольного возраста, бронхиальная астма, прогноз развития, предикторы, индекс предрасположенности к астме

Для цитирования: Джумагазиев А. А., Савенкова Н. Д., Безрукова Д. А., Отто Н. Ю., Безруков Т. Д. Проблема прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 1. С. 6–13.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

THE PROBLEM OF PREDICTING THE RISK OF DEVELOPING BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN OF EARLY AND PRESCHOOL AGE

Anvar A. Dzhumagaziev, Natal'ya D. Savenkova,
Dina A. Bezrukova, Natal'ya Yu. Otto, Timur D. Bezrukov
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The review article shows various approaches to predicting the possible development of bronchial asthma in children of early and preschool age. It is emphasized that there are still no valid diagnostic criteria for establishing the diagnosis of bronchial asthma in young children, despite the fact that it is in this age range that the disease debuts in 70–80 % of cases. Particular attention is paid to the presence of

* © Джумагазиев А.А., Савенкова Н.Д., Безрукова Д.А.,
Отто Н.Ю., Безруков Т.Д., 2022

bronchial obstruction syndrome as predictors of the development of the disease. Phenotyping of recurrent bronchial obstruction syndrome in children with subsequent development of bronchial asthma only on the basis of the clinical picture is difficult. According to cohort studies in 2000, the asthma predisposition index (API) was proposed, which was modified in 2017. To improve the effectiveness of the prognosis, it is proposed to consider as prognostic criteria for the risk of developing bronchial asthma according to various studies: the genomic profile of the child, smoking of parents, rhinovirus or rhinosyncytial viral infections suffered in early childhood, the frequency and severity of episodes of bronchial obstruction syndrome, eosinophilic activity (eosinophilic cationic protein), general and specific Ig E, determination of bronchial hyper-reactivity and biomarkers in exhaled air condensate in children in early childhood.

Keywords: children of early and preschool age, bronchial asthma, prognosis of development, predictors, index of predisposition to asthma

For citation: Dzhumagaziev A. A., Savenkova N. D., Bezrukova D. A., Otto N. Yu., Bezrukov T. D. The problem of predicting the risk of developing bronchial asthma in children of early and preschool age. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (1): 6–13. (In Russ.).

Период раннего детства и дошкольного возраста продолжает привлекать внимание педиатров относительно высокой заболеваемостью, особенностями физического и нервно-психического развития. Неудивительно, что многочисленные исследования в педиатрии посвящены оптимизации развития ребенка первых лет жизни, разработке методов ранней диагностики и прогнозирования болезней [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Прогнозированию как одному из элементов творческой деятельности врача еще с древних времен уделялось внимание в медицине и в педиатрии, в частности.

Стремление обеспечить гармоничное развитие, высокий уровень здоровья ребенка поддерживает интерес педиатров к прогнозированию. В современном мире введение в медицину математических методов прогнозирования с использованием цифровых технологий привело к качественно более высокому уровню прогнозирования: от эмпирически субъективного подхода – к медицинской прогностике.

В медицинской прогностике выделяют прогнозы популяционные и индивидуальные. Возможность составления индивидуального прогноза представляет наибольший интерес для врача, поскольку понятия «здоровье» и «болезнь» индивидуальны для каждого человека. Можно утверждать, что каждый человек здоров по-своему и болеет по-своему. Известно, что до настоящего времени профилактика в педиатрии во многом носит декларативный характер, к ребенку порой относятся с должным вниманием лишь при возникновении заболевания. Вместе с тем аксиомой является и то, что профилактика должна начинаться задолго до возникновения болезни.

Прогноз не всегда дает возможность однозначно описать будущее развитие событий. Чем сложнее изучаемая система, тем труднее установить связь между параметрами, описывающими ее поведение. Поэтому при развитии таких сложных систем, каким является человеческий организм, применяют прогнозирование, основанное на вероятностно-статистических методах. Правильность выбора статистических методов имеет огромное значение для получения достоверного прогноза. В прогностике классифицируются также и сроки, на которые разрабатываются прогнозы. Чем больше срок прогноза, тем меньше его точность. Точность прогноза убывает обратно пропорционально квадрату времени упреждения. Правильный отбор исходной информации является краеугольным камнем всего прогнозирования.

Одна из актуальных проблем педиатрии у детей раннего и дошкольного возраста – рецидивирующий синдром бронхиальной обструкции (РСБО), который вызывает повышенный клинический и научный интерес у исследователей во многих странах. Узловым моментом научных поисков является исход данной патологии: у кого, когда и как РСБО трансформируется в бронхиальную астму (БА), каковы триггеры и предикторы данного процесса. Исследование факторов риска фенотипов бронхообструкции представляется важным и перспективным для понимания этиопатогенетических механизмов развития заболевания, прогноза риска развития БА. В современном представлении произошла переоценка значимости отдельных факторов в реализации РСБО. Не подвергается сомнению тот факт, что у детей с атопией и наследственной предрасположенностью возможно формирование БА, менее понятны и наиболее обсуждаемы причины развития заболевания у детей, не имеющих этих факторов риска.

Прогностические подходы с позиций современных статистических методов, с использованием цифровых технологий дают сегодня возможность проводить количественную многофакторную оценку риска развития отдельных заболеваний у детей [13, 14, 15]. В первые три года жизни ребенка наиболее частые заболевания связаны с дыхательной системой, которая нередко протекает с развитием синдрома бронхиальной обструкции (СБО). В одних случаях бронхиальная обструкция дает рецидивы, триггерами которых обычно являются респираторные инфекции; в анамнезе может формироваться бронхиальная гиперреактивность и как исход – развитие БА. В других случаях СБО у ребенка носит единичный характер с транзиторным течением, когда симптоматика нивелируется к младшему школьному возрасту. При этом с позиций персонализированной медицины при развитии СБО представляется важным прогнозировать возможное развитие БА, поскольку это позволит проводить своевременную целенаправленную профилактику. Строить такой прогноз у детей первых трех лет жизни с фенотипом рецидивирующего синдрома только с использованием клиники СБО не совсем убедительно. Во всем мире проводятся исследования, в том числе с наблюдением за большими когортами, по разработке валидных прогностических критериев БА именно в раннем возрасте, поскольку дебют этого заболевания в большинстве случаев (до 80 %) приходится на детей первых трех лет жизни. Поэтому актуальность поставленной проблемы, связанной с поисками различных прогностических маркеров по риску возникновения, развития и течения БА, сохраняется в течение ряда десятилетий [1, 7, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23].

Нередко исследовательская работа по этой проблематике проводится на больших группах (когортах), которые позволяют применять статистические подходы, основанные на методах доказательной медицины. Так, в течение ряда лет успешно применяется разработанный в начале XXI в. (2000 г.) способ прогнозирования БА, предложенный J.A. Castro-Rodriguez, по оценке анализа индекса предрасположенности к астме (API – Asthma Predictive Index). API для прогнозирования БА в школьном возрасте был составлен на основе факторов риска БА, выявленных у 1246 детей в первые три года жизни, во время амбулаторного наблюдения за ними, начиная с рождения и до 13 лет [15, 19, 22, 24, 25]. Ряд солидных руководств, в том числе «Руководство по диагностике и лечению астмы» в редакции 2007 г. (NHLBI), «Глобальная стратегия по лечению и профилактике БА (GINA)» в редакции 2008 г., представили в своем изложении этот API. В одной из последних редакций GINA от 2017 г. представлен Индекс предрасположенности к астме в модификации (mAPI) [15, 19, 21, 22, 23, 24, 25].

При более подробном рассмотрении API предлагается применять у детей, которые в анамнезе имели 4 и более эпизодов СБО за текущий год. Отмечается, что вероятность реализации БА в школьном возрасте относительно высокая (76 %), если был выявлен один из больших критериев: БА у матери, атопический дерматит (экзема), доказанная сенсибилизация к аэроаллергенам, и/или 2 малых критерия: доказанная пищевая аллергия, аллергический ринит, эозинофилия (4 % и более эозинофилов в крови), СБО, не связанный с респираторными инфекциями [14, 19, 22, 26, 27, 28, 29].

В mAPI, разработанный с учетом новых доказательных исследований за период с 2000 до 2017 г., для большей объективности и повышения чувствительности этого метода прогнозирования были добавлены дополнительные предикторы БА [15, 23, 28, 30, 31, 32, 33]. По основным (большим) критериям риска БА были даны дополнения, по которым следует учитывать верифицированную БА по линии не только матери, но и отца, и сибсов (братьев, сестер), придавая им одинаковое прогностическое значение по риску реализации заболевания. К основным критериям добавили, помимо сенсибилизации к ингаляционному аллергену, верифицированную пищевую аллергию у ребенка. По малым критериям риска БА были даны уточнения, по которым из этого перечня исключили СБО, связанный с респираторной синцитиальной вирусной инфекцией [19, 24, 28].

Некоторые исследователи с учетом собственных данных для повышения чувствительности API предлагали свои коррективы. Так, F. Singer с соавторами в 2013 г. [34] вместо малого критерия – оценки эозинофилов в периферической крови, предложили использовать неинвазивный тест – оценку фракционного выдыхаемого оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе. P. Amin и соавторы, будучи сотрудниками Университета в Цинциннати, в 2014 г. [24] предложили для оценки исходного индекса предрасположенности к астме – API, для выявления гиперреактивности бронхов – проведение теста с метахолином [15, 35]. Поэтому модификацию, которую авторы рекомендовали применять для более точной характеристики фенотипов в школьном возрасте, стали именовать как Индекс API Университета Цинциннати (ис API).

Отдельно следует отметить работы по оценке предложенных критериев риска развития БА с учетом их прогностической ценности, чувствительности и специфичности. Так, С.Е. Rodriguez-Martinez [33] считает, что индекс API в оригинале является единственным методом на современном

этапе который удовлетворяет всем требованиям клинического прогнозирования, отмечая вместе с тем высокое прогностическое значение модифицированного индекса mAPI.

Продолжая работу по изучению механизма прогнозирования БА у детей раннего и дошкольного возраста, интересные данные приводят R.J. Kurukulaaratchy с соавторами [36], которые изучали, начиная с рождения, большую когорту в количестве 1456 детей. С учетом верифицированного фенотипа бронхообструкции по дебюту заболевания и возрастной эволюции симптомов авторы исследования ранжировали всех пациентов в когорте на 4 группы: 1) дети без эпизодов СБО; 2) дети с ранним транзиторным СБО; 3) дети с персистирующим СБО; 4) поздно стартующие дети с признаками СБО после 10 лет наблюдения.

Проведя анализ всех наиболее значимых факторов риска для каждого фенотипа, ученые выделили предикторы, влияющие на персистенцию СБО. По данным авторов, такие предикторы, как пищевая аллергия, атопический дерматит, БА у кровных родственников (родителей, братьев и сестер), сенсibilизация к аллергенам, формирование аллергического ринита в 4 года, связаны с существенным риском персистирования СБО в школьном возрасте [32, 36].

C.S. Devulapalli с соавторами [37] методом «случай-контроль» выполнили исследование 449 детей двухлетнего возраста, у которых с учетом 10-летнего анамнеза наблюдалось не менее двух эпизодов СБО. Была составлена прогностическая программа, в которой к оценке предикторов раннего возраста были добавлены тест с физической нагрузкой (бег на беговой дорожке в течение 6–8 мин) и исследование бронхиальной гиперреактивности с метахолином у детей в возрасте 10 лет.

Проведя лонгитудинальные исследования 3963 детей с периода новорожденности до 8 лет (коhorta PIAMA (Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy)), D. Caudri [14] для своей модели прогнозирования БА предложили 8 основных предикторов: аллергические заболевания у родителей, атопический дерматит/сенсibilизация к пищевым аллергенам, аллергический ринит/сенсibilизация к аэроаллергенам, мужской пол, образование родителей, СБО не индуцированные респираторной инфекцией, гестационный возраст, частые респираторные инфекции.

K.D. van de Kant и соавторы [22] в обследовании детей 5-летнего возраста, оценив предикторы персистирования СБО и маркеры воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха, ретроспективно верифицировали 3 фенотипа бронхообструкции: транзиторный фенотип СБО, персистирующий фенотип СБО, фенотип без СБО.

На современном этапе для повышения эффективности прогностических критериев в качестве дополнительных факторов риска БА предлагается рассматривать: геномный профиль ребенка, курение родителей (особенно матери во время беременности), перенесенные в раннем детстве риновирусные или респираторно-синцитиальные вирусные инфекции, частоту и тяжесть эпизодов СБО, эозинофильную активность (эозинофильный катионный белок), общие и специфические IgE, определение функции легких, гиперреактивности бронхов, а также оценку биомаркеров в конденсате выдыхаемого воздуха у детей в раннем детстве [24, 25, 27, 31, 33].

Высказывается версия о том, что у детей раннего и дошкольного возраста в патогенезе рецидивирующего синдрома СБО принимают участие разные механизмы и предикторы, которые по времени могут меняться и потенцировать действие друг друга, при этом считая ранее предложенные прогностические модели малоинформативными [33, 38].

Интересно построено исследование Н.Д. Савенковой [39], в которой у детей с РСБОи исходно низким API на основании пролонгированного шестилетнего катamnестического анализа были выделены фенотипы бронхообструкции и частота их встречаемости. Путем оценки клинико-прогностического значения факторов риска для фенотипов бронхообструкции, с использованием логистического регрессионного анализа была разработана обладающая высокой чувствительностью и специфичностью новая прогностическая модель риска развития БА.

Таким образом, с предложением оригинальных подходов по изучению механизмов риска возникновения, развития и течения бронхиальной астмы при наличии синдрома бронхиальной обструкции в раннем детстве появляются новые модели построения прогноза. Для совершенствования прогноза возникновения бронхиальной астмы необходимы дальнейшие исследования предикторов, являющихся основой развития этого заболевания в раннем детстве с элиминацией управляемых предикторов риска бронхиальной астмы.

Список источников

1. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Джумагазиев А. А., Безрукова Д. А. Разработка новых методов диагностики бронхиальной астмы у детей // Астраханский медицинский журнал. 2010. Т. 5, № 2. С. 72–76.
2. Баранов А. А., Джумагазиев А. А., Безрукова Д. А. Патогенетические основы формирования атопической патологии у детей // Астраханский медицинский журнал. 2010. Т. 5, № 1. С. 7–11.
3. Геппе Н. А., Иванова Н. А., Камаев А. В., Колосова Н. Г. и др. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика. М.: МедКом-Про, 2019. 78 с.
4. Джумагазиев А. А. Особенности состояния здоровья детей раннего возраста в зависимости от иммуногенетического и иммунного статуса при рождении: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992. 35 с.
5. Джумагазиев А. А., Намазова-Баранова Л. С., Безрукова Д. А., Шелкова О. А. Влияние бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита на качество жизни детей // Педиатрическая фармакология. 2009. Т. 6, № 2. С. 40–42.
6. Джумагазиев А. А., Савенкова Н. Д., Безрукова Д. А., Богданьянц М. В. Риск развития бронхиальной астмы у детей с бронхообструктивным синдромом и исходно низким индексом предрасположенности к астме // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2020. № 2 (74). С. 36–40.
7. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / под ред. Геппе Н. А., Колосова Н. Г., Кондюрина Е. Г., Малахов А. Б., Мизерницкий Ю. Л., Ревякина В. А.. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с.
8. Савенкова Н. Д., Джумагазиев А. А., Безрукова Д. А., Рубальский О. В., Голубкина С. А. Пат. 2676477 Рос. Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01) Способ прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей. Заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. № 2018124076; заяв. 02.07.2018; опубл. 29.12.2018. Бюл. № 1.
9. Савенкова Н. Д., Джумагазиев А. А., Безрукова Д. А. Прогнозирование риска развития бронхиальной астмы у детей раннего и младшего дошкольного возраста с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции // Актуальные вопросы современной медицины: мат-лы III Международной конференции Прикаспийских государств (Астрахань, 4–5 октября 2018 г.) / под ред. Галимзянова Х. М., Башкиной О. А.. Астрахань: Издательство Астраханского ГМУ, 2018. С. 153–155.
10. Селиверстова Е. Н., Сергиенко Д. Ф., Башкина О. А., Стройкова Т. Р., Гапархоева З. М. Клинико-диагностическое и прогностическое значение гена ИЛ-4 при рецидивирующем течении синдрома бронхиальной обструкции у детей // Астраханский медицинский журнал. 2019. Т. 14, № 2. С. 59–66.
11. Стройкова Т. Р., Башкина О. А., Мизерницкий Ю. Л. Критерий контроля при прогнозировании бронхиальной астмы. // Актуальные вопросы современной медицины: мат-лы III Международной конференции Прикаспийских государств (Астрахань, 4–5 октября 2018 г.) / под ред. Галимзянова Х. М., Башкиной О. А.. Астрахань: Издательство Астраханского ГМУ, 2018. С. 175–176.
12. Стройкова Т. Р., Башкина О. А., Мизерницкий Ю. Л., Селиверстова Е. Н. Тяжелая бронхиальная астма у детей // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22, № 3. С. 302–307.
13. Стройкова Т. Р., Башкина О. А. Возрастная динамика фенотипов бронхиальной астмы у детей // Аллергология и иммунология. 2017. Т. 18, № 1. С. 52–53.
14. Caudri D. Multi-trigger and viral wheeze: describing symptoms or defining diseases? European Respiratory Journal. 2017. Vol. 50. P. 1701283. doi: 10.1183/13993003.01283-2017.
15. 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 Medical Informatics and Decision Making. 2015. Vol. 15. P. 99.
16. Хайтов Р. М., Ильина Н. И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 640 с.
17. Bisgaard H., Szeftler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children // Pediatric pulmonology. 2007. Vol. 42, no. 9. P. 723–728.
18. Deiuliis J. A., Kampfrath T., Zhong J., Oghumu S., Maisseyu A., Chen L. C., Sun Q., Satoskar A. R., Rajagopalan S. Pulmonary T cell activation in response to chronic particulate air pollution // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2012. Vol. 302, no. 4. P. 399–409. doi: 10.1152/ajplung.00261.2011.
19. Kim H., Ellis A. K., Fischer D., Noseworthy M., Olivenstein R., Chapman K. R., Lee J. Asthma biomarkers in the age of biologics // Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2017. Vol. 13. P. 48–65.
20. Menzel M., Akbarshahi H., Mahmutovic Persson I., Puthia M., Bjermer L., Uller L. Caspase-1 deficiency reduces eosinophilia and interleukin-33 in an asthma exacerbation model // European Respiratory Journal. Open Res. 2017. Vol. 3, no. 4. P. 00047-2017.
21. Pattemore P. K. Infant wheeze: is asthma a possibility? // Paediatr Child Health. 2013. Vol. 49. P. 991–994.
22. van de Kant K. D., Klaassen E. M., Jöbsis Q., Nijhuis A. J., van Schayck O. C., Dompeling E. Early diagnosis of asthma in young children by using non-invasive biomarkers of airway inflammation and early lung function measurements: study protocol of a case-control study // BMC Public Health. 2009. Vol. 9. P. 210. doi: 10.1186/1471-2458-9-210.

23. Yao W., Barbé-Tuana F. M., Llapur C. J., Jones M. H., Tiller C., Kimmel R., Kisling J., Nguyen E. T., Nguyen J., Yu Z., Kaplan M. H., Tepper R. S. Evaluation of Airway Reactivity and Immune Characteristics as Risk Factors for Wheezing Early in Life // *Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 126, no. 3. P. 483–488. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.028.
24. Amin P., Levin L., Epstein T., Ryan P., LeMasters G., Khurana-Hershey G., Reponen T., Villareal M., Lockey J., Bernstein D. I. Optimum predictors of childhood asthma: persistent wheeze or the asthma predictive index? // *Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014. Vol. 2, no. 6. P. 709–715. doi: 10.1016/j.jaip.2014.08.009.
25. Castro-Rodriguez J. A. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma / J. A. Castro-Rodriguez // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2011. Vol. 11, no. 3, P. 157–161.
26. Ng Wai M. C., How C. Recurrent wheeze and cough in young children: is it asthma? // *Singapore Med. J.* 2014. Vol. 55, no. 5. P. 236–241. doi: 10.11622/smedj.2014064.
27. Savenije O. E. M., Kerkhof M., Koppelman G. H., Postma D. S. Predicting who will have asthma at school age among preschool children // *Allergy and Clinical Immunology.* 2012. Vol. 130, no. 2. P. 325–331.
28. Wi C.-I., Park M. A., Juhn Y. J. Development and Initial Testing of Asthma Predictive Index for a Retrospective Study: An Exploratory Study // *Asthma.* 2015. Vol. 52, no. 2. P. 183–190. doi: 10.3109/02770903.2014.952438.
29. Wi C.-I., Krusemark E. A., Voge G., Sohn S., Liu H., Ryu E., Park M. A., Castro-Rodriguez J. A., Juhn Y. J. Usefulness of asthma predictive index in ascertaining asthma status of children using medical records: An explorative study // *Allergy.* 2018. Vol. 736. P. 54. doi: 10.1111/all.13403.
30. Guilbert T. W., Mauger D. T., Lemanske R. F. Childhood asthma-predictive phenotype // *Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014. Vol. 2, no. 6. P. 664–670. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.010.
31. Hallit S., Leynaert B., Delmas M. C., Rocchi S., De Blic J., C Marguet., Scherer E., Dufourg M. N., Bois C., Reboux G., Millon L., Charles M. A., Raherison C. Wheezing phenotypes and risk factors in early life: The ELFE cohort // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, no. 4. P. 0196711.
32. Pité H., Gaspar A., Morais-Almeida M. Preschool-age wheezing phenotypes and asthma persistence in adolescents // *Allergy Asthma Proc.* 2016. Vol. 37, no. 3. P. 231–241. doi: 10.2500/aap.2016.37.3955.
33. Rodriguez-Martínez C. E., Sossa-Briceño M. P., Castro-Rodriguez J. A. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature // *Asthma Allergy.* 2017. Vol. 10. P. 83–98. doi: 10.2147/JAA.S128319.
34. Singer F., Luchsinger I., Inci D., Knauer N., Latzin P., Wildhaber J. H., Moeller A. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma // *Allergy.* 2013. Vol. 68, no. 4. P. 531–538.
35. Castro-Rodriguez J. A. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children // *Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. P. 212–216.
36. Kurukulaarachy R. J., Matthews S., Holgate S. T., Arshad S. H. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 22, no. 5. P. 767–771.
37. Devulapalli C. S., Carlsen K. C., Håland G., Munthe-Kaas M. C., Pettersen M., Mowinckel P., Carlsen K. H. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age // *Thorax.* 2008. Vol. 63, no. 1. P. 8–13.
38. Deng Y., Gu X., Zhao X., Luo J., Luo Z., Wang L., Fu Z., Yang X., Liu E. High Viral Load of Human Bocavirus Correlates with Duration of Wheezing in Children with Severe Lower Respiratory Tract Infection // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, no. 3. P. 34353. doi: 10.1371/journal.pone.0034353.
39. Савенкова Н. Д. Прогноз риска развития бронхиальной астмы у детей с бронхообструктивным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань, 2020. 23 с.

References

1. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A. The working – out of new methods of diagnostics of bronchial asthma in children. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal.* 2010; 5 (2): 72–76. (In Russ.).
2. Baranov A. A., Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A. Pathogenetic basis of formation of atopic pathology in children. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal.* 2010; 5 (1): 7–11. (In Russ.).
3. Geppe N. A., Ivanova N. A., Kamaev A. V., Kolosova N. G. et al. Bronchial obstruction against the background of acute respiratory infection in preschool children: diagnosis, differential diagnosis, therapy and prevention. Moscow : MedKom-Pro; 2019. 78 p. (In Russ.).
4. Dzhumagaziev A. A. Features of the health status of young children depending on the immunogenetic and immune status at birth. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011. 38 p. (In Russ.).
5. Dzhumagaziev A. A., Namazova-Baranova L. S., Bezrukova D. A., Shelkova O. A. Influence of the bronchial asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis on the quality of the childrens life. *Pediatriceskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology.* 2009; 6. (2): 40–42. (In Russ.).
6. Dzhumagaziev A. A., Savenkova N. D., Bezrukova D. A., Bogdan'yants M. V. Risk of bronchial asthma development in children with bronch-obstructive syndrome and an initially low asthma predictive index *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University.* 2020; (2 (74)): 36–40. (In Russ.).

7. National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention» / eds. Geppe N. A., Kolosova N. G., Kondyurina E. G., Malakhov A. B., Mizernitskiy Yu. L., Revyakina V. A.. Moscow : Original-maket; 2017. 160 p. (In Russ.).
8. Savenkova N. D., Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A., Rubal'skiy O. V., Golubkina S. A. A method for predicting the risk of developing bronchial asthma in children. Patent RF, no. 2676477. 2018. (In Russ.).
9. Savenkova N. D., Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A. Forecasting the risk of developing bronchial asthma in children of early and younger preschool age with a recurrent bronchial obstruction syndrome. Materials of III International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine". 4–5 October 2018. Astrakhan' : Astrakhan State Medical University; 2018: 153–155. (In Russ.).
10. Seliverstova E. N., Sergienko D. F., Bashkina O. A., Stroykova T. R., Gaparkhoeva Z. M. Clinical, diagnostic and prognostic value of the il-4 gene in recurrent wheezing in children. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2019; 14 (2): 59–66. (In Russ.).
11. Stroykova T. R., Bashkina O. A., Mizernitskiy Yu. L. The criterion of control in predicting bronchial asthma. Materials of III International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine". 4–5 October 2018. Astrakhan' : Astrakhan State Medical University; 2018: 175–176. (In Russ.).
12. Stroykova T. R., Bashkina O. A., Mizernitskiy Yu. L., Seliverstova E. N. Severe asthma in children. Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine. 2018; 22 (3): 302–307 (In Russ.).
13. Stroykova T. R., Bashkina O. A. Age dynamics of bronchial asthma phenotypes in children. Allergologiya i immunologiya = Allergy and Immunology. 2017; 18 (1): 52–53. (In Russ.).
14. Caudri D. Multi-trigger and viral wheeze: describing symptoms or defining diseases? European Respiratory Journal. 2017; 50: 1701283. doi: 10.1183/13993003.01283-2017.
15. 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 Medical Informatics and Decision Making. 2015; 15: 99.
16. Haitov R. M., Il'ina N. I. Allergology and Immunology. National leadership. Moscow.: GEOTAR-Media; 2013. 640 p. (In Russ.).
17. Bisgaard H., Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. Pediatric pulmonology. 2007; 42 (9): 723–728.
18. Deiluiis J. A., Kampfrath T., Zhong J., Oghumu S., Maiseyeu A., Chen L. C., Sun Q., Satoskar A. R., Rajagopalan S. Pulmonary T cell activation in response to chronic particulate air pollution. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2012; 302 (4): 399–409. doi: 10.1152/ajplung.00261.2011.
19. Kim H., Ellis A. K., Fischer D., Noseworthy M., Olivenstein R., Chapman K. R., Lee J. Asthma biomarkers in the age of biologics. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2017; 13: 48–65.
20. Menzel M., Akbarshahi H., Mahmutovic Persson I., Puthia M., Bjermer L., Uller L. Caspase-1 deficiency reduces eosinophilia and interleukin-33 in an asthma exacerbation model. European Respiratory Journal. Open Res. 2017; 3: 00047-2017.
21. Pattemore P. K. Infant wheeze: is asthma a possibility? Paediatr. Child Health. 2013; 49: 991–994.
22. van de Kant K. D., Klaassen E. M., Jöbsis Q., Nijhuis A. J., van Schayck O. C., Dompeling E. Early diagnosis of asthma in young children by using non-invasive biomarkers of airway inflammation and early lung function measurements: study protocol of a case-control study. BMC Public Health. 2009; 9: 210. doi: 10.1186/1471-2458-9-210.
23. Yao W., Barbé-Tuana F. M., Llapur C. J., Jones M. H., Tiller C., Kimmel R., Kisling J., Nguyen E. T., Nguyen J., Yu Z., Kaplan M. H., Tepper R. S. Evaluation of Airway Reactivity and Immune Characteristics as Risk Factors for Wheezing Early in Life. Allergy Clin Immunol. 2010; 126 (3): 483–488. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.028.
24. Amin P., Levin L., Epstein T., Ryan P., LeMasters G., Khurana- Hershey G., Reponen T., Villareal M., Lockey J., Bernstein D. I. Optimum predictors of childhood asthma: persistent wheeze or the asthma predictive. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2014; 2 (6): 709–715. doi: 10.1016/j.jaip.2014.08.009.
25. Castro-Rodriguez J. A. The Asthma Predictive Index. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2011; 11 (3): 157–161.
26. Ng Wai M. C., How C. Recurrent wheeze and cough in young children: is it asthma? Singapore Med. J. 2014; 55 (5): 236–241. doi: 10.11622/smedj.2014064.
27. Savenije O. E. M., Kerkhof M., Koppelman G. H., Postma D. S. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. Allergy and Clinical Immunology. 2012; 130 (2): 325–331.
28. Wi C.-I., Park M. A., Juhn Y. J. Development and Initial Testing of Asthma Predictive Index for a Retrospective Study: An Exploratory Study. Asthma. 2015; 52 (2): 183–190. doi: 10.3109/02770903.2014.952438.
29. Wi C.-I., Krusemark E. A., Voge G., Sohn S., Liu H., Ryu E., Park M. A., Castro-Rodriguez J. A., Juhn Y. J. Usefulness of asthma predictive index in ascertaining asthma status of children using medical records: An explorative study. Allergy. 2018; 736: 54. doi: 10.1111/all.13403.
30. Guilbert T. W., Mauger D. T., Lemanske R. F. Childhood asthma-predictive phenotype. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2014; 2 (6): 664–670. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.010.
31. Hallit S., Leynaert B., Delmas M. C., Rocchi S., De Blic J., C Marguet., Scherer E., Dufourg M. N., Bois C., Reboux G., Millon L., Charles M. A., Raherison C. Wheezing phenotypes and risk factors in early life: The ELFE cohort. PLoS One. 2018; 13 (4): 0196711.

32. Pité H., Gaspar A., 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.
33. 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. *Asthma Allergy.* 2017; 10: 83–98. doi: 10.2147/JAA.S128319.
34. Singer F., Luchsinger I., Inci D., Knauer N., Latzin P., Wildhaber J. H., Moeller A. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy.* 2013; 68 (4): 531–538.
35. Castro-Rodríguez J. A. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 212–216.
36. Kurukulaaratchy R. J., Matthews S., Holgate S. T., Arshad S. H. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (5): 767–771.
37. Devulapalli C. S., Carlsen K. C., Håland G., Munthe-Kaas M. C., Pettersen M., Mowinkel P., Carlsen K. H. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax.* 2008; 63 (1): 8–13.
38. Deng Y., Gu X., Zhao X., Luo J., Luo Z., Wang L., Fu Z., Yang X., Liu E. High Viral Load of Human Bocavirus Correlates with Duration of Wheezing in Children with Severe Lower Respiratory Tract Infection. *PLoS One.* 2012; 7 (3): 34353. doi: 10.1371/journal.pone.0034353.
39. Savenkova, N. D. Prediction of the risk of developing bronchial asthma in children with broncho-obstructive syndrome. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences. Astrakhan'; 2020. 23 p. (In Russ.).

Информация об авторах

А.А. Джумагазиев, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: anver_d@mail.ru.

Н.Д. Савенкова, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: savenkova.natasha@mail.ru.

Д.А. Безрукова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru.

Н.Ю. Отто, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: natalia.otto@yandex.ru.

Т.Д. Безруков, студент 6 курса, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: pockeymon@mail.ru.

Information about the authors

A.A. Dzhumagaziev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: anver_d@mail.ru.

N.D. Savenkova, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: savenkova.natasha@mail.ru.

D.A. Bezrukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru.

N.Yu. Otto, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: natalia.otto@yandex.ru.

T.D. Bezrukov, 6th year student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: pockeymon@mail.ru.*

*Статья поступила в редакцию 11.11.2021; одобрена после рецензирования 26.01.2022; принята к публикации 21.03.2022.

The article was submitted 11.11.2021; approved after reviewing 26.01.2022; accepted for publication 21.03.2022.