

Предикторы рецидивов бронхиальной обструкции у детей раннего возраста

А.А. Мхитарян

Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Герацци; Республика Армения, г. Ереван

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Представить информацию о предикторах рецидивов бронхиальной обструкции у детей раннего возраста и вероятности развития у них бронхиальной астмы в будущем.

Основные положения. За прошедшие несколько лет опубликованы более 280 работ, подтверждающих важную роль HLA-G в регуляции иммунной системы человека, антигены HLA-G рассматриваются как прогностический фактор развития различных патологических состояний. Показано, что белки HLA-G участвуют в иммунной регуляции патогенеза аутоиммунных и аллергических заболеваний (желудочно-кишечных, кожных, неврологических и ревматологических), а также в возникновении патологии периода беременности.

Заключение. Уровень sHLA-G имеет особое значение в развитии воспалительных процессов аллергических заболеваний, в частности бронхиальной астмы, что открывает новые возможности для его использования в качестве важного маркера воспаления. Кроме того, sHLA-G как доступный диагностический показатель может быть эффективно внедрен в систему здравоохранения, он позволит решать задачи прогнозирования аллергических заболеваний и контроля поддерживающей терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, предикторы, аллергические заболевания, HLA-G, дети.

Для цитирования: Мхитарян А.А. Предикторы рецидивов бронхиальной обструкции у детей раннего возраста. Доктор.Ру. 2024;23(6):88–92. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-88-92

Predictors of Recurrent Wheezing in Young Children

A.A. Mkhitarian

Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi; 2 Koryun Str., Yerevan, Armenia 0025

ABSTRACT

Aim. To provide overview information on predictors of relapses of bronchial obstruction in young children and the likelihood of them developing bronchial asthma in the future.

Key points. Over the past few years, more than 280 papers have been published confirming the important role of HLA-G in the regulation of the human immune system, indicating HLA-G antigens as a prognostic factor in the development of various pathological conditions. HLA-G proteins have been shown to be involved in the immune regulation of the pathogenesis of autoimmune and allergic diseases, such as gastrointestinal, skin, neurological and rheumatological diseases, as well as in the pathology of pregnancy.

Conclusion. The level of sHLA-G is particularly significant in the development of inflammatory processes in allergic diseases, in particular bronchial asthma, which opens up new opportunities for its use as an important marker of inflammation. In addition, sHLA-G, as an accessible diagnostic indicator, can be effectively introduced into the healthcare system, thereby aiding in the prediction of allergic diseases and monitoring maintenance therapy.

Keywords: bronchial asthma, predictors, allergic diseases, HLA-G, children.

For citation: Mkhitarian A.A. Predictors of recurrent wheezing in young children. Doctor.Ru. 2024;23(6):88–92. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-88-92

Бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей¹.

Свистящее дыхание — одно из клинических проявлений бронхиальной обструкции, достаточно распространенной в раннем детском возрасте. У трети детей раннего возраста отмечается как минимум 1 эпизод свистящего дыхания в течение жизни, а примерно у 20% детей свистящее дыхание носит рецидивирующий характер [1].

Когортное исследование детей раннего возраста, проведенное F.D. Martinez и соавт., также показывает, что более 34% здоровых доношенных детей в возрасте до 3 лет имеют хотя бы 1 эпизод свистящего дыхания [2].

Согласно данным P.L. Brand и соавт., среди детей с персистирующей бронхиальной астмой примерно у 25% дебют эпизодов свистящего дыхания произошел в 6 месяцев, у 75% — в 3 года [3]. Доказано, что если в раннем детском возрасте был эпизод свистящего дыхания, то, по всей вероятности, до достижения 6 лет у ребенка будут повторные эпизоды [4].

Причины свистящего дыхания, как известно, разнообразны. В раннем возрасте первый эпизод свистящего дыхания чаще всего развивается на фоне острых респираторных вирусных инфекций, частота которых может достигать 6–8 раз в год [4, 5]². Однако в раннем детском возрасте не так легко определить, когда свистящее дыхание, возникшее на фоне респираторной инфекции, — единичный эпизод, а когда является клиническим симптомом рецидива астмы³.

Несмотря на наличие многочисленных исследований детей школьного возраста с бронхиальной астмой, в дошкольном

✉ Мхитарян Анна Арцруновна / Mkhitarian, A.A. — E-mail: annamkhitarian106@gmail.com

¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated May 2023. URL: www.ginasthma.org (дата обращения — 24.04.2024).

² Там же.

³ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated May 2023...

возрасте данных о свистящем дыхании и вероятности его рецидива, возможно обусловленных астмой, недостаточно [3]. Соответственно, не у всех пациентов дошкольного возраста с рецидивирующими эпизодами свистящего дыхания есть возможность диагностировать бронхиальную астму, вследствие чего они оказываются вне поля зрения [6].

Таким образом, полноценное прогнозирование или предикция частоты рецидивов свистящего дыхания, приводящего к значительному повышению числа обращений за неотложной помощью и госпитализаций, у детей раннего возраста продолжает оставаться важнейшей задачей здравоохранения во всем мире [7]. Например, 0,15% бюджета здравоохранения Великобритании ежегодно отводится на лечение рецидивирующих эпизодов бронхиальной обструкции у детей раннего возраста [3]. И на сегодняшний день нет международного консенсуса по лечению и профилактике рецидивирующих эпизодов свистящего дыхания [8].

A. Bush и соавт., анализируя литературные данные, задались вопросом: перерастут ли повторяющиеся эпизоды свистящего дыхания к школьному возрасту в бронхиальную астму и как это прогнозировать? [9]

Цель настоящей статьи — представить обзорную информацию о предикторах рецидивов бронхиальной обструкции у детей раннего возраста и вероятности развития у них бронхиальной астмы в будущем.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире астмой страдают более 339 млн человек⁴. Астма включена в Глобальный план действий ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними, а также в принятую Организацией Объединенных Наций «Повестку дня в области устойчивого развития» на период до 2030 г.⁵

В США, согласно данным 2016 г., в службу неотложной медицинской помощи обратились более 1,8 млн человек, из которых 189 000 были госпитализированы с диагнозом бронхиальной астмы [10]. В Российской Федерации в период 2014–2019 гг. наблюдался рост заболеваемости бронхиальной астмой среди взрослого населения [11]. В Республике Армения в группе диспансерного наблюдения находятся 672 ребенка в возрасте до 14 лет с диагнозом бронхиальной астмы [12].

Как известно, для детей дошкольного возраста не существует общепринятых стандартов диагностики астмы, таких как предлагает Global Initiative for Asthma (GINA) для взрослых. Спирометрия широко применяется в диагностике астмы у детей старшего возраста, а у детей младше 5 лет постановка диагноза значительно затруднена, и в большинстве случаев клиницисты опираются на семейный аллергологический анамнез и данные объективного осмотра. Имеются также методы исследования с низкой чувствительностью, например аллергологические тесты на выявление сенсибилизации (повышенной чувствительности), рентгенография органов грудной клетки, определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FENO) и пробная терапия⁶.

Пробная терапия короткодействующими β₂-агонистами по потребности и низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) регулярно проводится в течение как минимум 2–3 месяцев. Однако из-за вариабельного

характера бронхиальной астмы у детей раннего возраста может потребоваться повторное пробное лечение для точной верификации диагноза. В итоге дети многократно и длительно получают медикаментозную терапию, не всегда целесообразную, к тому же дающую многочисленные побочные эффекты. Так, согласно данным Кокрановского исследования, терапия ИГКС может привести у детей к задержке роста [13].

У большинства детей старше 3 лет, страдающих астмой, повышена чувствительность к аллергенам, и это играет одну из важнейших ролей в развитии персистирующей бронхиальной астмы. Для выявления сенсибилизации организма к различным аллергенам проводится аллергообследование (кожные прик-тесты, определение уровней специфических иммуноглобулинов Е в крови). Тем не менее отсутствие сенсибилизации к основным респираторным аллергенам не исключает наличие бронхиальной астмы. Кроме того, для постановки аллергопроб (кожного тестирования) имеются возрастные ограничения, значительно снижающие их диагностическую ценность в верификации астмы у детей раннего возраста.

Рентгенография органов грудной клетки не является основным методом диагностики астмы, однако может помочь исключить у ребенка со свистящими хрипами или кашлем врожденные пороки развития (врожденную легочную эмфизему легких, сосудистое кольцо), хронические инфекции (например, туберкулез), инородное тело и другие патологии. Определение уровня FENO находится на этапе исследований, следовательно, этот метод диагностики астмы не находит широкого применения у детей раннего возраста.

Согласно GINA, можно оценить вероятность развития астмы у детей раннего возраста, опираясь на проявляющуюся в период острого респираторного заболевания или не связанную с ним клиническую картину (повторные эпизоды свистящего дыхания, кашель, одышку, снижение активности, симптомы, возникающие преимущественно ночью и/или утром при пробуждении), на факторы риска (атопию, сенсибилизацию, отягощенный семейный анамнез по астме или аллергии), эффективность проведенной терапии и при исключении других возможных диагнозов. Все перечисленное помогает избежать гипо- и гипердиагностики⁷.

Для оценки факторов риска бронхиальной астмы у детей раннего возраста разработан предиктивный индекс астмы (Asthma Prediction Index, API), в основе которого — наличие больших и малых критериев и частота рецидивов свистящего дыхания в течение года. На данный момент используется модифицированный API, в него входят более объективные критерии, чем в оригинальный API. Положительным результатом считается наличие 1 большого критерия (диагноз бронхиальной астмы у одного из родителей, диагностированный врачом-аллергологом и дерматитом) или 2 малых критериев (эпизод свистящего дыхания, не связанный с инфекцией дыхательных путей, уровень эозинофилов в крови $\geq 4\%$ и сенсибилизация к куриному яйцу, молоку, арахису) в сочетании с 4 эпизодами свистящего дыхания в течение года [14]⁸.

Согласно данным J.A. Castro-Rodriguez и соавт., сравнительный анализ семи наиболее часто используемых моделей в прогнозировании астмы (original API, Isle of Wight, PIAMA,

⁴ Asher I., Ellwood P., Gilchrist C.; Global Asthma Network Steering Group, eds. *The Global Asthma Report 2022*. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network. URL: www.globalasthma-report.org (дата обращения — 25.04.2024).

⁵ Всемирная организация здравоохранения. Астма. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (дата обращения — 24.04.2024).

⁶ Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2023. Updated May 2023...

⁷ Там же.

⁸ Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2023. Updated May 2023...

modified API, ucAPI, APT Leicesterscher и ademAPI) показал, что оригинальный API с отношением правдоподобия для положительного результата (likelihood ratio) ~ 7,4 прост в использовании, а значит, предпочтителен, в том числе для регионального уровня системы здравоохранения. Однако API имеет низкую чувствительность, и его отрицательный likelihood ratio не исключает вероятность развития астмы [15].

Диагностика астмы у детей раннего возраста остается сложной задачей из-за обязательного присутствия 4 эпизодов свистящего дыхания в перечне критериев API. К тому же установлено, что выявленная эозинофилия (увеличение числа эозинофилов в периферической крови), также входящая в перечень критериев API, имеет низкое диагностическое значение [3]. Шкала оценки риска развития бронхиальной астмы у детей (The pediatric Asthma Risk score), созданная на основе данных исследования, проведенного в Цинциннати, по детской аллергии и загрязнению воздуха считается более чувствительной для предикции развития астмы легкой или средней тяжести, чем API [16].

Согласно японской модели ведения детей с астмой, в клинической практике ее диагностика опирается на оценку факторов риска: возраст дебюта астмы, пол, частоту и степень тяжести эпизодов свистящего дыхания, отклонения в показателях функции внешнего дыхания, наличие у ребенка и в семье атопических заболеваний [17, 18]. Табачный дым, присутствие домашних животных значительно повышают риск рецидива свистящего дыхания. В перечень факторов риска входят также родоразрешение путем кесарева сечения, масса тела при рождении более 4 кг (крупный плод) и наличие в семье двух и более детей. У детей с более поздним дебютом свистящего дыхания, вероятнее всего, в дальнейшем сформируется астма [18, 19].

Согласно данным Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, наиболее частым фактором риска рецидива астмы является короткий промежуток времени между предыдущим и последующим приступом. Известно, что 79% детей подвергаются повторным госпитализациям в течение одного года⁹.

Односторонний и многосторонний логистические регрессионные анализы факторов риска рецидивирующих эпизодов свистящего дыхания показали, что мужской пол, отягощенный анамнез по заболеваниям респираторной и сердечно-сосудистой систем, низкая масса при рождении, перенесенные тяжелые пневмонии, госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии непосредственно связаны с рецидивами свистящего дыхания [8].

Таким образом, вопрос о том, какие факторы связывают рецидивы свистящего дыхания и высокий риск развития астмы у детей до 5 лет, остается открытым и требует дальнейших исследований¹⁰. Разные страны предлагают свои рекомендации по ведению детей дошкольного возраста с астмой, при этом общепринятого метода диагностики до сих пор нет¹¹.

Британские исследователи, проводившие анализ нескольких основных национальных руководств по ведению детей раннего возраста с астмой, пришли к выводу, что, несмотря на схожие критерии диагностики, отсутствует общепризнанный и доступный «золотой стандарт» в постановке диагноза, что часто приводит к минимально эффективному или избыточному лечению [20].

Проведенные Y.J. Lee и соавт. обзор и анализ литературы свидетельствуют, что неинвазивные методы определения биомаркеров, используемые в диагностике астмы у дошкольников, особенно важны, так как показывают степень эозинофильного воспаления дыхательных путей, например число эозинофилов в сыворотке крови, уровни эозинофильного катионного белка и эозинофильного нейротоксина [6].

Последние результаты проведенных исследований показывают возможность применения уровня эозинофилов индуцированной мокроты $\geq 5\%$ в качестве биомаркера ранней диагностики бронхиальной астмы у детей. Специфичность и чувствительность данного метода достигают 94,4%. При результатах от $\geq 2,5$ до $< 5\%$ необходимо сочетанное применение данного параметра и положительного API.

Определение уровня эозинофилов в мокроте все еще широко используется в диагностике астмы во взрослой популяции и у детей старшего возраста, однако этот метод затруднителен для детей раннего возраста. Такой достаточно изученный биомаркер, как эозинофильный катионный белок, не имеет особых преимуществ перед оценкой числа эозинофилов в сыворотке крови [21, 22].

То же самое можно сказать и об эозинофильном нейротоксине; существуют большие перспективы применения этих биомаркеров в будущем для контроля и лечения астмы, но данных по-прежнему недостаточно.

Из ряда соединений, содержащихся в выдыхаемом воздухе, были выделены оксид азота и некоторые летучие органические вещества. Измерение уровня FENO играет важную роль, так как оксид азота участвует не только в регуляции физиологических процессов дыхательных путей, но и в патогенезе острого и хронического аллергического воспаления. Метод оценки степени эозинофильного воспаления дыхательных путей является вполне доступным и неинвазивным и, соответственно, повышает вероятность диагноза астмы во взрослой популяции и у детей старшего возраста. Но исследования применения данного метода у детей раннего возраста не проводились.

В дополнение к API определение концентраций летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе у детей раннего возраста увеличит достоверность диагноза астмы в возрасте 6 лет, но и здесь данных недостаточно [6].

Как известно, астма — гетерогенное заболевание, возникновение и развитие которого связаны с различными факторами (генетикой, окружающей средой, уровнем экономического развития и др.) [19]. Многочисленные исследования подтверждают роль генетических факторов в патогенезе бронхиальной астмы, по различным оценкам, задействованы более 100 генов. К ним относятся и гены человеческого лейкоцитарного антигена G (HLA-G), генетический полиморфизм которых повышает гиперреактивность дыхательных путей и вероятность развития бронхиальной астмы.

HLA-G является неклассическим антигеном главного комплекса гистосовместимости класса I, его гены расположены на коротком плече шестой хромосомы (6p21) [23, 24]. HLA-G отличается от классических антигенов класса I низким полиморфизмом и ограниченной тканевой экспрессией [25]. Среди антигенов класса I HLA-G уникален благодаря своей способности подвергаться альтернативному сплайсингу. Существуют 7 различных транскриптов, образовавшихся

⁹ Global Atlas of Asthma. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2021. 2nd ed. URL: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://eaaci.org/documents/focusmeetings/ISAF2021/AsthmaAtlas%20II%20v1.pdf> (дата обращения — 24.04.2024).

¹⁰ British Guideline on the Management of Asthma. 2019. 150 p.

¹¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated May 2023...

в результате альтернативного сплайсинга (alternatively spliced transcripts), 4 из которых (HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4) кодируют мембраносвязанные протеины, оставшиеся 3 (HLA-G5, HLA-G6, HLA-G7) — растворимые [26].

За прошедшие несколько лет опубликованы более 280 статей, подтверждающих важную роль HLA-G в регуляции иммунной системы человека, антигены HLA-G рассматриваются как прогностический фактор развития различных патологических состояний [27]. Показано, что белки HLA-G участвуют в иммунной регуляции патогенеза аутоиммунных и аллергических заболеваний (желудочно-кишечных, кожных, неврологических и ревматологических), а также в возникновении патологии периода беременности [25, 28]. J. LeMaoult и W.H. Yap показали значение белков HLA-G в иммунной толерантности матери и плода, предрасположенности к заболеваниям, а также в нео- и гетерогенной экспрессии при раке [29].

Молекулы HLA-G как в мембраносвязанной, так и в растворимой форме играют ключевую иммунорегуляторную роль, и их участие в патогенезе аллергических заболеваний подтверждается растущим количеством опубликованных данных [30]. Известно также, что HLA-G экспрессируется в ограниченном количестве типов клеток, в том числе в эпителиальных клетках бронхов [31].

Бронхиальная астма — хроническое заболевание дыхательной системы, характеризуется персистирующим воспалением респираторного тракта, гиперреактивностью бронхов и ремоделированием дыхательных путей, они в основном обусловлены повышенной экспрессией цитокинов второго типа (Th2-клеток), а продуцируемые ими интерлейкины (ИЛ) 4 и 13 являются главными цитокинами, регулирующими воспалительные процессы [32]. Низкий уровень HLA-G усиливает экспрессию цитокинов Th1-типа, тогда как высокий уровень HLA-G вызывает выброс цитокинов клеточного ответа Th2-типа. Таким образом, молекулы HLA-G могут напрямую взаимодействовать с клетками иммунной системы или регулировать баланс между Th1- и Th2-цитокинами [25]. Наконец, многочисленные исследования выявили корреляцию между коротким плечом шестой хромосомы (6p21) и астмой, что подтверждает выраженное воздействие данного локуса в генезе atopических заболеваний [23]. Тем не менее полностью очертить границы действия молекул HLA-G в патогенезе аллергических заболеваний достаточно затруднительно.

В работе S.R. White и соавт. исследованы концентрации sHLA-G бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у 15 человек с персистирующим течением астмы и 12 здоровых взрослых контрольной группы. В БАЛ больных бронхиальной астмой выявлен значительно более высокий уровень sHLA-G, что подтверждает его участие в патогенезе астмы. Однако небольшое количество испытуемых не позволило провести более детальный анализ, соответственно, практическое применение концентрации sHLA-G в БАЛ ограничено [33].

В другом исследовании приняли участие 168 взрослых, из которых у 94 человек был сезонный аллергический ринит и у 74 человек — круглогодичный (КАР), а также здоровые лица контрольной группой. Значимо более высокое содержание sHLA-G наблюдалось в группе КАР. Согласно анализу данных, уровень sHLA-G был непосредственно связан с типом аллергии и концентрациями сывороточных аллерген-специфических иммуноглобулинов Е, что подчеркивает важную роль sHLA-G в аллергическом воспалении и предполагает применение sHLA-G в качестве биомаркера аллергических реакций. Однако в этой работе обследовались только взрослые [34].

В исследование F. Tahan и T. Patiroglu включены 53 страдающих астмой и 16 здоровых детей в возрасте от 6 до 17 лет. Различий в уровне HLA-G в сыворотке крови между детьми с астмой и здоровыми не было, но при сравнении детей с atopической астмой и здоровых выявлена значительно более высокая концентрация sHLA-G при астме, что указывает на его возможную роль в развитии atopических заболеваний. Но исследование проводилось у детей старше 5 лет с диагностированной астмой, соответственно, верификация астмы у детей раннего возраста остается под вопросом [35].

M.B. Manini и соавт. в своей работе подтверждают, что генетические факторы, связанные с atopией, могут играть важную роль предикторов развития повторных эпизодов свистящего дыхания у детей до 2 лет [36].

В продолжение вышеупомянутого исследования F. Tahan и T. Patiroglu 2006 г. включены 47 детей в возрасте 9–44 месяцев, которые были разделены на две группы в зависимости от типа свистящего дыхания (транзиторного и рецидивирующего), определенного по модифицированному API. Результаты показали, что уровень sHLA-G был значимо выше в группе детей с рецидивирующим свистящим дыханием, на основании чего предложено использовать увеличенную концентрацию sHLA-G в качестве предиктивного фактора риска рецидивирующего свистящего дыхания. Однако исследование проводилось с небольшим количеством участников и в отсутствие контрольной группы [37].

В отличие от авторов, перечисленных выше, R. Rizzo и соавт., изучая группы из 20 человек с астмой и 24 здоровых взрослых, обнаружили, что у пациентов с тяжелой астмой наблюдается выраженный дефицит секреции ИЛ-10, который приводит к снижению уровня sHLA-G (sHLA-G1/HLA-G5). Высказано предположение, что недостаточная секреция ИЛ-10 у больных астмой способна подавлять образование молекул sHLA-G1/HLA-G5. Авторы пришли к выводу, что уменьшение иммуносупрессивной активности HLA-G может способствовать персистенции хронического воспаления дыхательных путей при астме [38].

В результате возникают разногласия в понимании и подтверждении связи между молекулой sHLA-G и аллергическими заболеваниями. Несмотря на то что молекула HLA-G является важным иммуномодулирующим фактором, регулирующим активность и функционирование иммунных клеток, 40-летний опыт исследований, направленных на выявление связи классической молекулы HLA-G с различными заболеваниями, механизм его действия до сих пор не до конца понятен, и необходимо провести более углубленные исследования [39, 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, можно сделать вывод об особой роли и механизме действия sHLA-G в развитии воспалительных процессов аллергических заболеваний, в частности бронхиальной астмы, что открывает новые возможности для его использования в качестве важного маркера воспаления. Кроме того, sHLA-G как доступный диагностический показатель может быть эффективно внедрен в систему здравоохранения, он позволит решать задачи прогнозирования аллергических заболеваний и контроля поддерживающей терапии.

Однако в большинстве исследований участвовали дети старше 5 лет и взрослые, а количество работ с обследованием детей раннего возраста недостаточно. Данный факт указывает на необходимость проведения дальнейших исследований именно в этой возрастной группе с целью раннего прогноза рецидивов свистящего дыхания и организации соответствующего ведения больных детей и контроля заболевания.

Конфликт интересов / Disclosure

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The author declares no conflict of interests.

Об авторе / About the author

Мхитарян Анна Арцруновна / Mkhitarian, A.A. — ассистент кафедры педиатрии № 1, врач-педиатр Университетского больничного комплекса «Мурацан» Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци. 0025, Республика Армения, г. Ереван, ул. Корюна, д. 2. <https://orcid.org/0009-0009-4208-1789>. E-mail: annamkhitarian106@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alvarez-Alvarez I., Niu H., Guillen-Grima F., Aguinaga-Ontoso I. Meta-analysis of prevalence of wheezing and recurrent wheezing in infants. *Allergol. Immunopathol.* 2018;46(3):210–7. DOI: 10.1016/j.aller.2016.08.011
- Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M., Holberg C.J. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N. Engl. J. Med.* 1995;332(3):133–8. DOI: 10.1056/NEJM199501193320301
- Brand P.L., Baraldi E., Bisgaard H., Boner A.L. et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur. Respir. J.* 2008;32(4):1096–110. DOI: 10.1183/09031936.00002108
- Stokes J.R., Bacharier L.B. Prevention and treatment of recurrent viral-induced wheezing in the preschool child. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(2):156–62. DOI: 10.1016/j.anaai.2020.05.018
- Alfonso J., Perez S., Bou R., Amat A. et al. Asthma prevalence and risk factors in school children: the RESPIR longitudinal study. *Allergol. Immunopathol. (Madr).* 2020;48(3):223–31. DOI: 10.1016/j.aller.2019.06.003
- Lee Y.J., Fujisawa T., Kim C.K. Biomarkers for recurrent wheezing and asthma in preschool children. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2019;11(1):16–28. DOI: 10.4168/aaair.2019.11.1.16
- Soh J.E., Kim K.M., Kwon J.W., Kim H.Y. 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(10):e018010. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018010
- Zhu Y., Chen L., Miao Y., Chen J. et al. An analysis of risk factors associated with recurrent wheezing in the pediatric population. *Ital. J. Pediatr.* 2023;49(1):31. DOI: 10.1186/s13052-023-01437-4
- Bush A., Grigg J., Saglani S. Managing wheeze in preschool children. *BMJ.* 2014;348:g15. DOI: 10.1136/bmj.g15
- Stern J., Pier J., Litonjua A.A. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin. Immunopathol.* 2020;42:5–15. DOI: 10.1007/s00281-020-00785-1
- Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой. *Пульмонология.* 2022;32(5):651–60. Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation. *Pulmonologiya.* 2022;32(5):651–60. (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660
- Andreasyan D., Bazarchyan A., Simonyan S., Muradyan G. et al. “Health and health care” yearbook. Yerevan: National Institute of Health Named after academician S. Avdalybekyan, MoH; 2022; 298 p. (in Armenian)
- Axelsson I., Naumburg E., Prietsch S.O.M., Zhang L. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;6(6):CD010126. DOI: 10.1002/14651858.CD010126.pub2
- Guilbert T.W., Morgan W.J., Zeiger R.S., Strunk R.C. et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2004;114(6):1282–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.09.020
- Castro-Rodriguez J.A., Cifuentes L., Martinez F.D. Predicting asthma using clinical indexes. *Front. Pediatr.* 2019;7:320. DOI: 10.3389/fped.2019.00320
- Biagini Myers J.M., Schaubberger E., He H., Martin L.J. et al. A Pediatric Asthma Risk Score to better predict asthma development in young children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;143(5):1803–10.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.037
- Arakawa H., Adachi Y., Ebisawa M., Fujisawa T. Japanese guidelines for childhood asthma 2020. *Allergol. Int.* 2020;69(3):314–30. DOI: 10.1016/j.alit.2020.02.005
- Simoes M.C.R.D.S., Inoue Y., Matsunaga N.Y., Carvalho M.R.V. et al. Recurrent wheezing in preterm infants: prevalence and risk factors. *J. Pediatr. (Rio J).* 2019;95(6):720–7. DOI: 10.1016/j.jpmed.2018.06.007
- Zhou Y., Tong L., Li M., Wang Y. et al. Recurrent wheezing and asthma after respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Front. Pediatr.* 2021;9:649003. DOI: 10.3389/fped.2021.649003
- Martin J., Townshend J., Brodie M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr. Open.* 2022;6(1):e001277. DOI: 10.1136/bmjpo-2021-001277
- Garcia-Marcos L., Edwards J., Kennington E., Aurora P. et al. Priorities for future research into asthma diagnostic tools: a PAN-EU consensus exercise from the European asthma research innovation partnership (EARIP). *Clin. Exp. Allergy.* 2018;48(2):104–20. DOI: 10.1111/cea.13080
- Рыбакова О.Г., Фёдоров И.А. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста. *Доктор.Ру.* 2019;9(164):43–5. Rybakova O.G., Fedorov I.A. Diagnosing asthma in young children. *Doctor.Ru.* 2019;9(164):43–5. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-43-45
- Nicolae D., Cox N.J., Lester L.A., Schneider D. et al. Fine mapping and positional candidate studies identify HLA-G as an asthma susceptibility gene on chromosome 6p21. *Am. J. Hum. Genet.* 2005;76(2):349–57. DOI: 10.1086/427763
- Tan Z., Shon A.M., Ober C. Evidence of balancing selection at the HLA-G promoter region. *Hum. Mol. Genet.* 2005;14(23):3619–28. DOI: 10.1093/hmg/ddi389
- Bortolotti D., Gentili V., Rotola A., Cassai E. et al. Impact of HLA-G analysis in prevention, diagnosis and treatment of pathological conditions. *World J. Methodol.* 2014;4(1):11–25. DOI: 10.5662/wjm.v4.i1.11
- Fujii T., Ishitani A., Geraghty D.E. A soluble form of the HLA-G antigen is encoded by a messenger ribonucleic acid containing intron 4. *J. Immunol.* 1994;153(12):5516–24.
- Morandi F., Rizzo R., Fainardi E., Rouas-Freiss N. et al. Recent advances in our understanding of HLA-G biology: lessons from a wide spectrum of human diseases. *J. Immunol. Res.* 2016;2016: 4326495. DOI: 10.1155/2016/4326495
- Zaborek-Lyczba M., Lyczba J., Mertowska P., Mertowski S. et al. The HLA-G immune checkpoint plays a pivotal role in the regulation of immune response in autoimmune diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(24):13348. DOI: 10.3390/ijms222413348
- LeMaout J., Yan W.H. Editorial: the biological and clinical aspects of HLA-G. *Front. Immunol.* 2021;12:649344. DOI: 10.3389/fimmu.2021.649344
- Negrini S., Contini P., Murdaca G., Puppo F. HLA-G in allergy: does it play an immunoregulatory role? *Front. Immunol.* 2022;12:789684. DOI: 10.3389/fimmu.2021.789684
- Ribeyre C., Carlini F., Rene C., Jordier F. et al. HLA-G haplotypes are differentially associated with asthmatic features. *Front. Immunol.* 2018;9:278. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00278
- Hamid Q., Tulic M. Immunobiology of asthma. *Annu Rev. Physiol.* 2009;71:489–507. DOI: 10.1146/annurev.physiol.010908.163200
- White S.R., Loisel D.A., McConville J.F., Stern R. et al. Levels of soluble human leukocyte antigen-G are increased in asthmatic airways. *Eur. Respir. J.* 2010;35(4):925–7. DOI: 10.1183/09031936.00164809
- Ciprandi G., DeAmici M. Soluble HLA-G serum levels depend on allergy type and IgE levels. *Allergy Rhinol.* 2014;5(1):9–11. DOI: 10.2500/ar.2014.5.0076
- Tahan F., Patisroglu T. Plasma soluble human leukocyte antigen G levels in asthmatic children. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006;141(3):213–6. DOI: 10.1159/000095290
- Manini M.B., Matsunaga N.Y., Gianfrancesco L., Oliveira M.S. et al. Risk factors for recurrent wheezing in preterm infants who received prophylaxis with palivizumab. *J. Bras. Pneumol.* 2021;47(5):e20210157. DOI: 10.36416/1806-3756/e20210157
- Tahan F., Eke Gungor H., Akar H.H., Saraymen B. Increased plasma soluble human leukocyte antigen G in persistent wheezy infants. *Pediatr. Int.* 2017;59(5):530–3. DOI: 10.1111/ped.13207
- Rizzo R., Mapp C.E., Melchiorri L., Maestrelli P. et al. Defective production of soluble HLA-G molecules by peripheral blood monocytes in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005;115(3):508–13. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.11.031
- Arnaiz-Villena A., Juarez I., Suarez-Trujillo F., López-Nares A. et al. HLA-G: function, polymorphisms and pathology. *Int. J. Immunogenet.* 2021;48(2):172–92. DOI: 10.1111/iji.12513
- Li J., Hao Y., Li W., Lv X. et al. HLA-G in asthma and its potential as an effective therapeutic agent. *Allergol. Immunopathol. (Madr).* 2023;51(1):22–9. DOI: 10.15586/aei.v51i1.650

Поступила / Received: 16.10.2023

Принята к публикации / Accepted: 01.02.2024