



Уровень сывороточного периостина у детей с положительным и отрицательным предиктивным индексом астмы и у их здоровых сверстников

Н.В. Шахова¹, Е.М. Камалтынова², Т.С. Кашинская¹

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Барнаул

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Томск

Цель исследования: изучить уровень сывороточного периостина у детей с повторными эпизодами синдрома бронхиальной обструкции (БОС) с положительным и отрицательным индексом астмы (Asthma Predictive Index, API) и у здоровых детей 3–4 лет.

Дизайн: одномоментное исследование.

Материалы и методы. Проведено исследование уровня сывороточного периостина у детей 3–4 лет в трех независимых выборках: I выборка — дети с повторными эпизодами БОС и положительным индексом API; II выборка — дети с повторными эпизодами БОС и отрицательным индексом API; III выборка — здоровые дети. В исследовании принял участие 101 ребенок: 72 — с повторными эпизодами БОС (более 3 эпизодов за прошедшие 12 мес), 29 — здоровые дети контрольной группы. Из 72 детей с повторными эпизодами БОС у 39 был положительный индекс API, у 33 — отрицательный.

Результаты. Статистически значимые различия в уровне сывороточного периостина между тремя сравниваемыми группами не выявлены. Уровень сывороточного периостина составил 2,5 (1,8; 4,0) нг/мл у детей с положительным индексом API, 3,2 (1,9; 4,0) нг/мл — с отрицательным, 2,7 (1,7; 3,6) нг/мл — у здоровых. Площадь под ROC-кривой для сывороточного периостина — 0,56.

Заключение. Результаты нашего исследования согласуются с результатами ранее опубликованных работ. Полученные данные не позволяют рассматривать сывороточный периостин как потенциальный биомаркер — предиктор развития бронхиальной астмы (БА) у детей с повторными эпизодами БОС. Однако все исследования имеют одномоментный дизайн, что не позволяет дать точную оценку диагностической ценности содержания сывороточного периостина как предиктора развития БА при повторных эпизодах БОС, для изучения которой необходимо провести лонгитудинальное исследование.

Ключевые слова: сывороточный периостин, дети, астма, бронхиальная обструкция, биомаркер, риск.

Финансирование: исследование проведено на средства гранта ректора ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Приказ № 88-ПК от 12.02.2018 г.).

Вклад авторов: Шахова Н.В. — разработка дизайна исследования, отбор и обследование пациентов, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Камалтынова Е.М. — обследование пациентов, обработка данных; Кашинская Т.С. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашинская Т.С. Уровень сывороточного периостина у детей с положительным и отрицательным предиктивным индексом астмы и у их здоровых сверстников. Доктор.Ру. 2019; 9(164): 46–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-46-50



Serum Periostin Levels in Children with Positive or Negative Asthma Predictive Index and Healthy Age-Matched Subjects

N.V. Shakhova¹, E.M. Kamaltynova², T.S. Kashinskaya¹

¹ Altai State Medical University; Russian Ministry of Health, 40 Lenin Prospect, Barnaul, Russian Federation 656043

² Siberian State Medical University; Russian Ministry of Health, 2 Moscow Highway, Tomsk, Russian Federation 634050

Objective of the Study: To evaluate serum periostin levels in children with repeated episodes of bronchial obstruction and positive or negative Asthma Predictive Index (API), and in healthy three- and four-year-olds.

Study Design: This was a cross-sectional study.

Materials and Methods: Serum periostin levels were measured in three independent samples of children aged three to four. Group I consisted of children with repeated episodes of bronchial obstruction and positive API; Group II was made up of children with repeated episodes of bronchial obstruction and negative API; and Group III comprised healthy children. There were 101 children in all in the study: 72 with repeated bronchial obstruction (more than three episodes within the past 12 months) and 29 healthy children in the control group. Thirty-nine out of the 72 children with repeated episodes of bronchial obstruction had positive API and 33 had negative API.

Камалтынова Елена Михайловна — д. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9835-1321. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2234-5355>. E-mail: eleant21@yandex.ru

Кашинская Татьяна Сергеевна — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. 656043, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 7151-6254. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8184-9230>. E-mail: ardatova_agmu@mail.ru

Шахова Наталья Викторовна — доцент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, врач аллерголог-иммунолог высшей квалификационной категории. 656043, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 3290-8520. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7143-8259>. E-mail: Natalia.shakhova@mail.ru

Study Results: There were no statistically significant differences in serum periostin levels among the three groups compared in the study. Serum periostin levels were 2.5 (1.8; 4.0) ng/mL in the children with positive API; 3.2 (1.9; 4.0) ng/mL in the children with negative API; and 2.7 (1.7; 3.6) ng/mL in the healthy children. The area under the ROC curve for serum periostin was 0.56.

Conclusion: Our findings are consistent with the data in previous publications. These data suggest that serum periostin cannot be viewed as a potential biomarker for predicting asthma in children with repeated episodes of bronchial obstruction. All of these studies, however, have been cross-sectional. This fact precludes an accurate assessment of the diagnostic value of serum periostin levels as a predictor of asthma in patients with repeated episodes of bronchial obstruction, which needs to be evaluated in a longitudinal study.

Keywords: serum periostin, children, asthma, bronchial obstruction, biomarker, risk.

Financing: The study was funded by a Rector's grant from the Altai State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health (Order No. 88-PK, dated February 12, 2018).

Contribution: Shakhova, N.V. created the study design, was responsible for the selection and examination of patients and for data processing, analysis, and interpretation, and wrote the manuscript. Kamaltynova, E.M. contributed to the examination of patients and data processing. Kashinskaya, T.S. participated in development of the study design and checked critically important content.

Conflict of interests: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Kashinskaya T.S. Serum Periostin Levels in Children with Positive or Negative Asthma Predictive Index and Healthy Age-Matched Subjects. Doctor.Ru. 2019; 9(164): 46–50. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-46-50

Синдром бронхиальной обструкции (БОС) на фоне инфекций нижних дыхательных путей распространен среди детей раннего возраста [1]. Около 30% детей в первые 3 года жизни имеют в анамнезе повторные эпизоды БОС, которые в большинстве случаев купируются к 6 годам [2–4]. Однако в школьном возрасте или во взрослой жизни БОС может вновь появиться после длительного периода ремиссии с последующим формированием бронхиальной астмы (БА) [5].

Известно, что повторные эпизоды БОС у детей, перенесших бронхиолит на первом году жизни, в 34–40% случаев сопровождаются развитием бронхиальной гиперреактивности и в 23–39% случаев — возникновением БА в дошкольном и школьном возрасте [6].

Для определения риска развития БА у детей раннего возраста с повторными эпизодами БОС созданы десятки клинических прогностических моделей, одной из которых является предиктивный индекс астмы (Asthma Predictive Index, API) [7, 8]. Чувствительность и специфичность индекса API как прогностической модели развития БА к 6-летнему возрасту составляют 27% и 96% соответственно [8].

Наряду с созданием клинических прогностических моделей идет поиск биомаркеров — предикторов появления БА. В качестве таких биомаркеров изучались эозинофилы крови, общий и специфические IgE, оксид азота в выдыхаемом воздухе [9]. Так, по данным систематического обзора, предикторами длительного персистирования бронхиальной обструкции, возникшей в раннем возрасте, являются эозинофилия, сенсibilизация к ингаляционным аллергенам, повышение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе [10].

Согласно исследованию Н.М. Anderson и соавт. [11], возрастание числа эозинофилов крови более 300 кл/мкл и сенсibilизация к ингаляционным аллергенам в 2-летнем возрасте в среднем втрое увеличивают шансы развития БА к 6 годам жизни.

В международном согласительном документе Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2017) отмечено, что повышение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у детей раннего возраста с повторными эпизодами бронхиальной обструкции может быть предиктором возникновения БА в школьном возрасте [12].

В качестве нового биомаркера — предиктора развития БА у детей — изучается сывороточный периостин, экспрессируемый эпителиальными клетками, фибробластами и клетками гладкой мускулатуры бронхов под влиянием

Th2-опосредованных цитокинов — ИЛ-4 и ИЛ-13 [13, 14]. Обнаружена связь между уровнем сывороточного периостина и риском формирования БА: двукратное повышение шансов развития в 6-летнем возрасте при содержании сывороточного периостина в первые 2 года жизни > 140 нг/мл [11]. Исследования возможности использования концентрации сывороточного периостина для оценки риска появления БА у детей с повторными эпизодами БОС единичны.

Цель исследования: изучить уровень сывороточного периостина у детей с повторными эпизодами БОС с положительным и отрицательным индексом API и у здоровых детей 3–4 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное исследование уровня сывороточного периостина с формированием трех независимых выборок: I выборка — дети с повторными эпизодами БОС и положительным индексом stringent API; II выборка — дети с повторными эпизодами БОС и отрицательным индексом stringent API; III выборка — здоровые дети.

Исследование проведено с июля по ноябрь 2018 г. на клинической базе ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России в отделении аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» (Барнаул).

Критерии включения:

- возраст 3–4 года;
- > 3 эпизодов БОС за прошедшие 12 мес (основная группа);
- I или II группа здоровья (контрольная группа);
- информированное добровольное согласие родителей/законных представителей на участие детей в исследовании.

Критерии исключения:

- любое острое заболевание;
- любое заболевание сердца, почек, костей.

Повторные эпизоды БОС диагностировались на основании зафиксированных в истории развития ребенка (форма 112/у) более 3 эпизодов острого обструктивного бронхита за прошедшие 12 месяцев (с июля 2017 г. по июль 2018 г.).

Информацию о группе здоровья участников контрольной группы подтверждали на основании сведений из истории развития ребенка (форма 112/у).

В исследование включали детей 3–4 лет с более чем тремя эпизодами БОС за прошедшие 12 мес, которые наблюдались

у городского пульмонолога О.Ю. Беловой (КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 1»). При формировании группы детей с БОС был применен метод простой случайной выборки. В список БОС вошли 135 детей, из которых на основании последовательности случайных чисел, сгенерированных на компьютере, произведен случайный отбор 100 детей. Их родители/законные представители были приглашены по телефону принять участие в исследовании, из них 94 дали согласие на участие. Во время визита после сбора анамнеза и осмотра из 94 детей 72 включили в исследование, 24 не включили в связи с несоответствием критериям включения или наличием критериев исключения.

Положительный индекс stringent API устанавливали на основании наличия одного большого критерия (врачебно-верифицированного атопического дерматита у ребенка, врачебно-верифицированной БА у матери и/или отца) или двух малых критериев (врачебно-верифицированного аллергического ринита у ребенка, эпизодов БОС вне острой респираторной инфекции, эозинофилии > 4%) [8].

Диагноз атопического дерматита верифицировали на основании модифицированных диагностических критериев J.M. Hanifin и G. Rajka [15]. Наличие БА у родителей выявляли в результате их опроса во время первого визита в отделение аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7». Диагноз аллергического ринита ставили при наличии двух симптомов заболевания (ринореи, затруднения носового дыхания, зуда в полости носа, повторяющегося чихания) продолжительностью ≥ 1 ч при уровнях специфических IgE в крови > 0,35 кЕ/л как минимум к одному из ингаляционных аллергенов: клещу домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, перхоти кошки, перхоти собаки, пыльце березы, тимофеевки, полыни [16].

С целью формирования выборки здоровых детей на информационном стенде поликлиники ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» было размещено объявление с приглашением принять участие в исследовании здоровых детей в возрасте 3–4 лет без хронических заболеваний (I или II группы здоровья) с указанием телефона контактных лиц. С ответственным исследователем связались родители/законные представители 31 ребенка. Во время визита после сбора анамнеза и осмотра отобраны 29 детей, соответствовавших критериям включения, 2 ребенка не были включены в связи с наличием критериев исключения.

Из 101 участника исследования 57 (56,4%) — мальчики, 44 (43,6%) — девочки. Статистически значимых различий по полу и возрасту между детьми с повторными эпизодами БОС и здоровыми не было.

Средний возраст детей с повторными эпизодами БОС составил $3,6 \pm 0,3$ года, контрольной группы — $3,8 \pm 0,4$ года ($p > 0,05$), мальчиков в группе детей с обструкцией было 40 (55,5%), в контрольной группе — 17 (58,6%) ($p > 0,05$). Из 72 детей с БОС у 39 отмечен положительный индекс stringent API, у 33 — отрицательный. Клиническая характеристика участников с БОС представлена в таблице.

Взятие крови из вены для определения уровня сывороточного периостина, специфических IgE и эозинофилов проводилось однократно в объеме 5 мл в 3 пробирки (1 мл — для общего анализа крови, 3 мл — специфических IgE, 1 мл — периостина) в отделении аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» (Барнаул).

Определение уровня сывороточного периостина. Кровь после взятия в течение 2 ч выдерживали при комнатной

температуре (18–25 °С), далее образцы центрифугировали в течение 20 мин при 1000 об/мин. Полученную сыворотку хранили при –20 °С в течение месяца. Определение уровня сывороточного периостина проводили в лаборатории поликлиники ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (Барнаул) методом твердофазного ИФА (ELISA) с использованием реагентов (каталог НПО «Иммунотэкс», Россия; номер в каталоге — 9E338A6327) и по протоколам Cloud-Clone Corp. (США). Аналитическая чувствительность метода < 0,056 нг/мл, коэффициент вариации, заявленный производителем, < 10%.

Определение специфических IgE. Кровь после забора центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. Полученную сыворотку хранили при 2–8 °С в течение не более 2 ч и затем транспортировали (в течение 20 мин) при 2–8 °С в вертикальном положении в офис лаборатории «Гемотест» (Барнаул), последующая транспортировка образцов в лабораторию «Гемотест» (Москва) осуществлялась самолетом в течение суток. Специфические IgE к шести ингаляционным аллергенам (клещу домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, перхоти кошки, перхоти собаки, пыльце березы, тимофеевки, полыни) определяли методом иммунофлюоресценции с реагентами серии ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Швеция) на автоматическом анализаторе Phadia ImmunoCAP 250 (Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция).

Число эозинофилов в венозной крови оценивали на гематологическом анализаторе Mindray BC-5800 в лаборатории КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» (Барнаул).

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью пакета статистических программ SAS Statistical Software, версия 9.4 (SAS Institute Inc., США). Нормальность распределения количественных признаков в группах сравнения проверяли с использованием критерия Шапиро — Уилка. Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля), за исключением возраста, который представлен как среднее и стандартное отклонение.

Для сравнения центральных параметров групп с нормальным распределением признаков применяли t-критерий Стьюдента (возраст), для сравнения параметров с асимметричным распределением (результаты лабораторных исследований) — непараметрический критерий (U-критерий Манна — Уитни). Для сравнения частотных признаков в группах использовали критерий χ^2 Пирсона.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с повторными эпизодами синдрома бронхиальной обструкции (БОС), n (%)

| Показатели | Количество пациентов (n = 72) |
|---|-------------------------------|
| Бронхиальная астма у родителей | 13 (18,0) |
| Атопический дерматит | 12 (16,7) |
| Аллергический ринит | 16 (22,2) |
| БОС вне острой респираторной инфекции | 41 (56,9) |
| Эозинофилия (> 4%) | 27 (37,5) |
| Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам | 16 (22,2) |

Диагностическую ценность сывороточного периостина определяли путем ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой (area under curve, AUC) 0,5–0,6 считали критерием неудовлетворительной информативности исследуемого показателя, 0,6–0,7 — слабой, 0,7–0,8 — удовлетворительной, 0,8–0,9 — хорошей, 0,9–1,0 — отличной информативности [17].

Исследование одобрено локальным независимым комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 11 от 17.10.2017 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистически значимые различия в уровне сывороточного периостина между детьми с повторными эпизодами БОС и здоровыми не выявлены (рис. 1). Он составил 3,0 (1,8; 4,0) нг/мл у детей с БОС и 2,7 (1,7; 3,6) нг/мл у здоровых детей ($p = 0,29$).

Для оценки диагностической эффективности концентрации сывороточного периостина проведен ROC-анализ (рис. 2). AUC — 0,56 (95%-ный ДИ: 0,41–0,68).

Рис. 1. Уровень сывороточного периостина у детей с повторными эпизодами синдрома бронхиальной обструкции (БОС) и здоровых детей (медiana, 1-й и 3-й квартили)

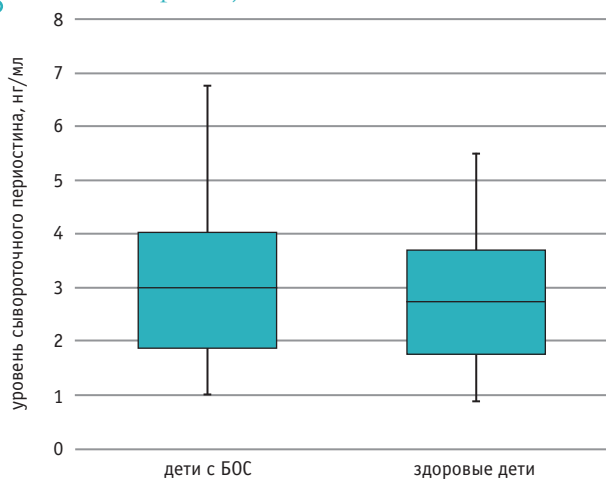
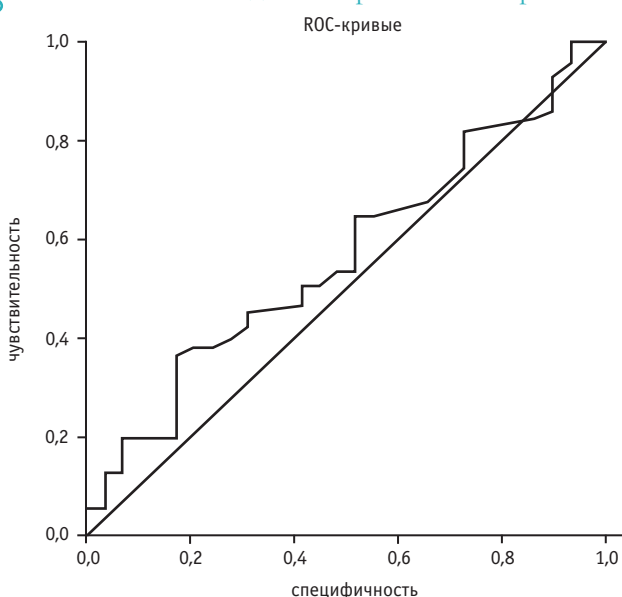


Рис. 2. ROC-анализ для сывороточного периостина



При сравнении содержания сывороточного периостина у участников с положительным и отрицательным индексом stringent API и у здоровых детей статистически значимые различия также не найдены (рис. 3). Уровень сывороточного периостина составил 2,5 (1,8; 4,0) нг/мл у детей с положительным индексом API, 3,2 (1,9; 4,0) нг/мл — с отрицательным, 2,7 (1,7; 3,6) нг/мл — у здоровых детей.

ОБСУЖДЕНИЕ

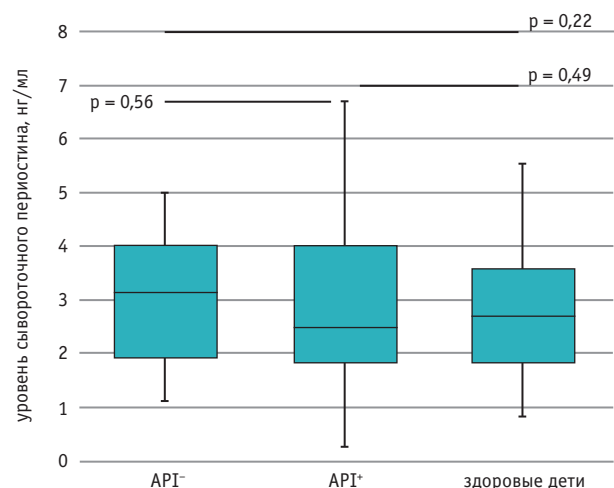
Уровень сывороточного периостина у детей с повторными эпизодами БОС с положительным и отрицательным индексом stringent API и здоровых сверстников статистически значимо не отличается.

Согласно исследованию J.A. Castro-Rodríguez и соавт. [8], почти у трети детей дошкольного возраста с повторными эпизодами БОС и положительным индексом stringent API к 6-летнему возрасту развивается БА, в связи с чем нами была выдвинута гипотеза о возможном увеличении содержания сывороточного периостина у детей этой категории. В случае его повышения можно было бы рассматривать сывороточный периостин как биомаркер — предиктор развития БА у детей с повторными эпизодами БОС. Однако наша гипотеза не подтвердилась. Статистически значимых различий в уровне сывороточного периостина между сравниваемыми группами не было.

При анализе базы данных Medline нами найдены лишь две публикации, посвященные определению уровня сывороточного периостина у детей дошкольного возраста с повторными эпизодами БОС. J.A. Castro-Rodríguez и соавт. сравнили уровень сывороточного периостина у детей с положительным и отрицательным индексом API [18]. Здоровые дети в качестве контрольной группы в этом исследовании участия не принимали. Статистически значимые различия в концентрации сывороточного периостина между двумя группами не обнаружены ($p = 0,9$). При проведении ROC-анализа для сывороточного периостина AUC составила 0,50.

V. Koksai и соавт., как и мы, сравнили уровень сывороточного периостина у детей с повторными эпизодами БОС

Рис. 3. Уровень сывороточного периостина у детей с повторными эпизодами синдрома бронхиальной обструкции с положительным и отрицательным Asthma Predictive Index (API) и у здоровых детей (медiana, 1-й и 3-й квартили)



с положительным и отрицательным индексом API и у здоровых детей младше 4 лет [19]. Статистически значимые различия также не выявлены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования согласуются с результатами ранее опубликованных работ. Полученные данные не позволяют рассматривать сывороточный периостин как потенци-

альный биомаркер — предиктор развития бронхиальной астмы (БА) у детей с повторными эпизодами синдрома бронхиальной обструкции (БОС). Однако все три исследования имеют одномоментный дизайн, что не позволяет дать точную оценку диагностической ценности содержания сывороточного периостина как предиктора развития БА при повторных эпизодах БОС, для изучения которой необходимо провести лонгитудинальное исследование.

Благодарности: коллектив авторов благодарит Леонова В.П., к. т. н., и сотрудников Центра «Биостатистика» за проведение статистического анализа данных, а также Белову О.Ю., пульмонолога КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 1» (Барнаул), за оказанную помощь в проведении исследования.

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): pii: 00150-2016. DOI: 10.1183/23120541.00150-2016
2. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M., Holberg C.J., Halonen M., Morgan W.J. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. N. Engl. J. Med.* 1995; 332(3): 133–8. DOI: 10.1056/NEJM199501193320301
3. Henderson J., Granell R., Heron J., Sherriff A., Simpson A., Woodcock A. et al. Associations of wheeze phenotypes in the first six years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid childhood. *Thorax.* 2008; 63(11): 974–80. DOI: 10.1136/thx.2007.093187
4. 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): 1043–4i. DOI: 10.1093/ije/dyy023
5. Pike K., Rose-Zerilli M.J., Osvald E.C., Inskip H.M., Godfrey K.M., Crozier S.R. et al. The relationship between infant lung function and the risk of wheeze in the preschool years. *Pediatr. Pulmonol.* 2011; 46(1): 75–82. DOI: 10.1002/ppul.21327
6. Sigurs N., Aljassim F., Kjellman B., Robinson P.D., Sigurbergsson F., Bjarnson R. et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV-bronchiolitis in the first year of life. *Thorax.* 2010; 65(12): 1045–52. DOI: 10.1136/thx.2009.121582
7. 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/s12911-015-0224-9
8. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.J., Wright A.L., Martinez F.D. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162(1): 1403–6. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9912111
9. 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
10. 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
11. 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): 790–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.033
12. Asthma guidelines. The Global Initiative for Asthma. 2017. URL: <https://ginasthma.org/2017-gina/> (дата обращения — 15.09.2019).
13. Makita K., Mikami Y., Matsuzaki H., Miyashita N., Takeshima H., Noguchi S. et al. Mechanism of periostin production in human bronchial smooth muscle cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018; 175(1–2): 26–35. DOI: 10.1159/000485892
14. Takayama G., Arima K., Kanaji T., Toda S., Tanaka H., Shoji S. et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J. Allergy Clin. Immunol.* 118(1): 98–104. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.02.046
15. Хаитов Р.М., ред. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению atopического дерматита. М: РААКИ; 2013. 27 с. [Haitov R.M., red. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu atopicheskogo dermatita. M: RAAKI; 2013. 27 s. (in Russian)]
16. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008; 63(suppl. 86): S8–160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
17. ROC-анализ. SciCenter.online. URL: <https://scicenter.online/tehnologii-meditsine-informatsionnyie-scicenter/roc-analiz-136141.html> (дата обращения — 15.09.2019).
18. Castro-Rodríguez J.A., Atton I., Villarroel G., Serrano C.A. Serum periostin is not related to asthma predictive index. *Allergol. Immunopathol.* 2018; 46(3): 235–40. DOI: 10.1016/j.aller.2017.05.012
19. Koksal B., Aydin B., Tekindal A., Özbek Ö.Y. Serum Angiopoietin-1, Angiopoietin-2 and periostin levels in children with recurrent bronchiolitis. URL: <https://next.morressier.com/article/serum-angiopoietin1-angiopoietin2-periostin-levels-children-reccurent-bronchiolitis/5acdc661d462b8029238e0ef> (дата обращения — 15.09.2019). 