

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Novine u neinvazivnoj dijagnostici pedijatrijske astme – ključ rane prevencije

New Insights in Non-Invasive Diagnosis of Pediatric Asthma - Key Role for Early Prevention

Ivana Filipović¹, Vesna Veković², Đorđe Filipović³, Zorica Živković^{2,4}

¹KBC „Dr Dragiša Mišović“, Bolnica za ginekologiju i akušerstvo, Beograd, Srbija

²KBC „Dr Dragisa Mišović“, Dečija bolnica za plućne bolesti i TBC, Beograd, Srbija

³IKVB Dedinje, Beograd, Srbija

⁴Farmaceutski fakultet Novi Sad, Univerzitet Privredna akademija u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Sažetak U rutinskoj kliničkoj praksi, dijagnoza astme kod dece se uglavnom zasniva na kliničkim kriterijumima. S druge strane u novije vreme procena fizioloških i patoloških procesa putem biomarkera, može podržati dijagnozu astme, pomoći u praćenju i poboljšati ishode lečenja i smanjiti stopu morbiditeta. Identifikacija i validacija biomarkera u pedijatrijskoj astmi pojavila se kao glavni prioritet među vodećim stručnjacima, istraživačima i kliničarima. Upotreba neinvazivnih biomarkera je veoma podržana u nedavnim smernicama za dijagnozu astme kod adultnih pacijenata, sa druge strane kada je u pitanju pedijatrijska populacija podaci su i dalje poprilično ograničeni. Najviše proučavani biomarkeri uključuju spirometrijske parametre, markere alergijske senzibilizacije i frakcioni izdahnuti azotni oksid (FeNO). Noviji markeri mereni u izdahnutom vazduhu i „omični“ pristupi daju informacije o specifičnim fenotipovima astme, međutim, njihova klinička primenljivost je još uvek nedovoljno razjašnjena. Ovaj pregledni rad ima za cilj da sumira i diskutuje dostupne podatke o primeni neinvazivnih biomarkera u dijagnostici i praćenju dece sa astmom, što je osnovni kriterijum za prevenciju kasnijih komplikacija

Ključne reči: pedijatrijska astma, dijagnostika, prevencija

Summary In routine clinical practice, the diagnosis of asthma in children is mainly based on clinical criteria. Recently the assessment of physiological and pathological processes through biomarkers can support the diagnosis of asthma, help in monitoring and improving the treatment outcomes and prevention of the morbidity rate. The identification and validation of biomarkers in pediatric asthma has emerged as a top priority among leading experts, researchers, and clinicians. The use of non-invasive biomarkers is highly supported in recent guidelines for the diagnosis of asthma in adult patients, on the other hand, when it comes to the pediatric population, data are still quite limited. The most studied biomarkers include spirometry, markers of allergic sensitization and fractional exhaled nitric oxide (FeNO). Newer markers measured in exhaled air and "omics" approaches provide information on specific asthma phenotypes, however, their clinical applicability is still insufficiently elucidated. This review aims to summarize and discuss the available data on the use of non-invasive biomarkers in the diagnosis and monitoring of children with asthma.

Key words: pediatric asthma, diagnosis, prevention

Uvod

Ekspertske grupa Svetske zdravstvene organizacije je definisala astmu kao hroničnu zapaljensku bolest disajnih puteva, koja se manifestuje opstrukcijom disajnih puteva, koja je potpuno ili delimično reverzibilna, spontano ili posle primene specifične terapije. Osnovni simptomi astme su vizing, dispnea, osećaj stezanja u grlu i kašalj. Etiopatogeneza astme je multifaktorijalna, što znači da nasleđe (genetika) i faktori sredine imaju značaja u njenom nastanku. (1) Za razliku od većine hroničnih bolesti, dijabetes melitus, hipertenzija, metabolički sindrom koji su karakteristični za stariju populaciju, prvi simptomi i klinički znaci astme se manifestuju još u detinjstvu. Identifikacija brojnih fenotipova pedijatrijske astme sa različitim kliničkom prezentacijom, patofiziologijom i odgovorom na terapiju dovodi do potrebe za brojnim istraživanjima na temu značaja specifičnih indikatora takozvanih biomarkera koji bi u budućnosti omogućili precizniju dijagnostiku i efikasnu

terapiju, a pre svega prevenciju kod najmlađih pacijenata. (2) Biomarker se radi boljeg razumevanja definiše kao indikator normalnog biološkog i/ili patološkog procesa ili odgovora na ekspoziciju ili intervenciju, uključujući terapijske intervencije. (3) U rutinskoj kliničkoj praksi, dijagnoza astme kod dece se uglavnom zasniva na kliničkim kriterijumima. Sa druge strane u novije vreme procena fizioloških i patoloških procesa putem biomarkera, može podržati dijagnozu astme, pomoći u praćenju i poboljšati ishode lečenja i prevenirati dalji porast stopu morbiditeta. (4) Iz tog razloga identifikacija i validacija biomarkera u pedijatrijskoj astmi pojavila se kao glavni prioritet među vodećim stručnjacima, istraživačima i kliničarima. Prioritet je dat implementaciji neinvazivnih biomarkera za procenu i praćenje pedijatrijskih pacijenata sa astmom. Nažalost u rutinskoj kliničkoj praksi i dalje se koristi samo jedan mali broj biomarkera. Upotreba neinvazivnih biomarkera je

podržana u nedavno objavljenim smernicama za dijagnozu astme kod adultnih pacijenata. Sa druge strane kada je u pitanju pedijatrijska populacija podaci su i dalje poprilično ograničeni. Najviše proučavani biomarkeri uključuju spirometrijske parametre, markere alergijske senzibilizacije i frakcionisani izdahnuti azot monoksid (FeNO). (5) Noviji markeri mereni u izdahnutom vazduhu i „omični“ pristupi daju informacije o specifičnim fenotipovima astme, međutim, njihova klinička primenljivost je još uvek nedovoljno razjašnjena. (6) U najnovijem pregledu literature, the Pediatric Asthma Committee of the World Allergy Organization (WAO) sumirani su dostupni podaci o primeni neinvazivnih biomarkera u dijagnozi i praćenju pedijatrijske astme, razmatrana su praktična ograničenja, kao i potencijalna korist od novo uvedenih biomarkera u rutinskoj kliničkoj praksi. (7) Ovaj pregledni rad ima za cilj da prezentuje dostupne podatke o primenu neinvazivnih biomarkera u postavljanju dijagnoze i prevenciji komplikacija dece sa astmom.

Neinvazivni biomarkeri

Merenje vršnog ekspiratornog protoka (PEF)

Peak expiratory flow (PEF) je jednostavna metoda merenja maksimalnog protoka koji se može postići tokom maksimalnog izdisaja nakon punog udisaja. (8) Iako je manje pouzdan od spirometrije, merenje PEF-a pomaže u dijagnostici i praćenju astme, što se posebno pokazalo korisnim tokom pandemije COVID-19, zbog ograničenja pristupa zdravstvenim ustanovama, a samim tim i upotrebi spirometrije. (9) PEF se može koristiti za praćenje kontrole astme, procenu faktora rizika i pogoršanja simptoma kao i za procenu oporavka nakon egzacerbacije. (10) Dugotrajno praćenje PEF-a se koristi za rano otkrivanje egzacerbacija, u slučaju loše percepcije simptoma kod pacijenata sa prethodnim naglim teškim egzacerbacijama i kod teško kontrolisane ili teške astme. (11) I pored ograničenja (deca ispod 5 godina uglavnom ne mogu pravilno da izvedu merenje) i brojnih drugih limita PEF procena je od velike koristi kod pacijenta koji iziskuju dugotrajno praćenje, posebno u oblastima gde spirometrija nije dostupna.

Spirometrija

Spirometrija je najčešće korišćen klinički laboratorijski test za dijagnozu i monitoring astme kod dece. Spirometriju treba izvoditi u skladu sa utvrđenim smernicama i standardima. (12,13) Za astmu, najkorisnija spirometrijska varijabla je forsirani ekspirirajući volumen u prvoj sekundi FEV1. Druge korisne spirometrijske varijable su: Forsirani vitalni kapacitet (FVC), gde niski nivoi ukazuju na ograničenje disajnih puteva kao i na opstrukciju disajnih puteva; nizak odnos FEV1/FVC ukazuje na opstrukciju disajnih puteva i u skladu sa sa astmom, ali i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP). Forsirani ekspiratorni protok (FEF)25-75 – meren preko dela krive protok-zapremina, odražava suženje na nivou malih disajnih puteva i kod astme ima visoku osetljivost i varijabilnost. Za sve spirometrijske varijable, granicu između normalnih i abnormalnih vrednosti treba isključivo tumačiti u skladu sa

godinama, polom i etničkom pripadnošću. Bronhodilatatorni odgovor (BDR), koji predstavlja povećanje osnovnih vrednosti od najmanje 12%, 15-20 minuta nakon 2-4 udisaja beta 2 kratkododelujućeg agonista (SABA), koristan je u postavljanju dijagnoze astme. (13) Pozitivan BDR ukazuje na bronhijalnu hiperreaktivnost, ali se samo na osnovu ovog parametara ne može postaviti dijagnoza astme, jer se povećavanje takođe može tumačiti lošom spirometrijskom tehnikom. Izvođenje spirometrije kod dece predškolskog uzrasta je moguće samo uz pažljivo obuku deteta i pridržavanje uputstava. Zbog toga što mala deca imaju relativno veće disajne puteve u poređenju sa zapreminom pluća, i činjenice da faza izdisanja može trajati manje od 1 sekunde, FEV0,5 je predložen kao validna spirometrijska varijabla kod dece predškolskog uzrasta sa astmom. Zbog nedostatka standardizovanih kliničkih parametara, upotreba spirometrije kod dece mlađe od 6.godina nije siguran kriterijum u svakodnevnom radu. (14)

Impulsna oscilometrija

Impulsna oscilometrija (IOS) meri mehanički otpor respiratornog sistema tokom spontanog disanja pri maksimalnoj zapremini. (15) IOS se koristi za dijagnozu i praćenje bolesti respiratornog trakta kao što su astma, virusom provociran wheezing, bronhopulmonalna displazija, (16) cistična fibroza, (17) eozinofilni bronhitis, (18) bronhiektazije, (19) disfunkcija glasnih žica, (20) i stenoza traheje kao i za procenu bronhijalne hiperreaktivnosti (21) i odgovora na lečenje astme. (22,23)

FeNO

Koncentracija azotnog oksida u izdahnutom vazduhu (FeNO) predložen je kao biomarker koji pomaže u dijagnozi i praćenju nivoa kontrole astme kod dece. (24) Studije su utvrdile pozitivnu korelaciju između nivoa FeNO i eozinofilne inflamacije disajnih puteva procenjene brojem eozinofila u krvi, sputumu i BAL-u (bronhoalveolarni lavat), što sve pomaže dijagnozi Th2 posredovane astme kod dece i odraslih. FeNO najbolje reflektuje I13 posredovano zapaljenje, što je pokazano smanjenjem nivoa FeNO kod pacijenta tretiranim anti I13 antitelima. (25) Štaviše, kod dece predškolskog uzrasta FeNO može biti od pomoći u objektivnom definisanju različitih fenotipova wheezinga, dok su povećane vrednosti FeNO snažno povezane sa povećanim rizikom od kasnijeg razvoja astme. (26, 27) Kod dece školskog uzrasta dijagnostička vrednost FeNO je visoka, posebno kod dece sa alergijski posredovanom astmom. Prema smernicama Američkog torakalnog društva (ATS), (28) nivoi FeNO, manje od 25 ppb (<20 ppb kod dece) ukazuju na to da je eozinofilna upala manje verovatna, dok vrednosti > 50 ppb (> 35 ppb kod dece) ukazuju na veliku verovatnoću eozinofilne i/ili kortikosteroid zavisne inflamacije. Srednje vrednosti FeNO (25–50 ppb i 20–35 ppb kod dece) treba tumačiti oprezno i u odnosu na klinički kontekst. Smanjenje od najmanje 20% FeNO za vrednosti preko 50 ppb ili više od 10 ppb za vrednosti niže od 50 ppb kao graničnu tačku, ukazuje na značajan odgovor na antiinflamatornu terapiju, najpre inhalacionim kortikosteroidima. Epidemiološke i real life studije sugerišu

da je FeNO validan biomarker za eozinofilnu upalu disajnih puteva kod astme, a njegova upotreba u kliničkoj praksi se povećava zbog sve veće dostupnosti pristupačnih i prenosivih uređaja. Nažalost FeNO još uvek nije ušao u rutinsku kliničku praksu kada je u pitanju dijagnoza i monitoring pedijatrijskih pacijenata sa astmom, pre svega zbog ograničenja ovog parametra samo na alergijski posredovanu astmu, kao i zbog mnoštva endogenih i egzogenih činilaca koje mogu uticati na njegovu vrednost i time doprineti lošem tumačenju rezultata

Bronhijalna hiperreaktivnost (BHR)

Bronhijalna hiperreaktivnost (BHR) je odavno utvrđena kao osnovna karakteristika svih fenotipova astme. Nespecifična BHR je široko rasprostranjen test u dijagnostici astme, sa druge strane podaci o njegovoj validnosti u monitoringu same astme su oskudni. Indirektni test bronhijalne hiperreaktivnosti najčešće se koristi u dijagnostici astme provocirane fizičkim naporom, u fazama privikavanja na antiasmatsku terapiju, kao i u diferencijalnoj dijagnozi astme u odnosu na disfunkciju larinksa. (29) BHR je takođe ocenjen kao marker perzistencije astme kod dece školskog uzrasta. (30, 31)

In vivo i in vitro alergološko testiranje - Testovi senzibilizacije

Utvrđivanje senzibilizacije na aero-alergene, procenjeno testiranjem na koži (SPT) ili određivanjem ukupnog i specifičnog IgE, je dobro definisan marker za atopiju i značajan prediktor za diferencijalni odgovor na inhalacione kortikosteroide kao terapiju održavanja, čak i kod predškolske dece sa astmom, kao i kod pacijenata sa teškim formama astme na terapiju anti-IgE monoklonskim antitelima. (32)

Određivanje vrednosti ukupnog i specifičnog IgE je praktično dostupno danas u svim bolje opremljenim laboratorijama. Njihovo tumačenje treba obaviti veoma oprezno jer pozitivne vrednosti ne moraju nužno da ukazuju i na postojanje bolesti. (33) Određivanje apsolutnog broja eozinofila u perifernoj krvi je veoma lak test za izvođenje i može se sprovesti čak i u sklopu rutinskih analiza krvne slike na primarnom nivou zdravstvene zaštite. Može se koristiti kao zamena za test određivanja eozinofilije u disajnim putevima (ukupan broj eozinofila u nosu i/ili ukupan broj eozinofila u BAL), dobar je pokazatelj i odgovora na antiasmatsku terapiju posebno na kortikosteroide i anti-eozinofilna antitela. (34) Nedavne studije pokazuju da serumska vrednost eozinofila od preko ($\geq 250/\text{mm}^3$) snažno korelira sa čestim asmatskim napadima/noćnim simptomima i upornim vizingom i u starijoj dobi. (35) Nažalost kad je u pitanju predškolska populacija serumsku eozinofiliju treba tumačiti sa oprezom jer vrlo često nije u korelaciji sa brojem eozinofila u gornjim i donjim disajnim putevima. (36) U poslednje vreme sve više se koriste component-resolved dijagnostički (CRD) testovi koji imaju sposobnost istovremenog određivanja senzibilizacije na takozvane panele alergena. (37, 38)

Najrasprostranjeniji u kliničkoj praksi su Thermo Fisher ImmunoCAP ISAC (Imuno-solid-phase Allergen Chip) sadrži

112 alergena od 51 (ili u novije vreme 48) izvora alergena, dok je nedavno razvijen i MADk Allergen Explorer (ALEKS), koji sadrži 282 alergena: 156 ekstrakata i 126 komponente. Rezultati ovih testova se takođe mogu tumačiti samo u sklopu prisustva kliničkih simptoma povezanih sa astmom, uz oprez koji se odnosi na prisustvo različitih antigena u zavisnosti od geografskog područja.

Biomarkeri u razvoju

Povećanje incidence oboljevanja u dečijoj populaciji povećava potrebu za identifikacijom što specifičnijih markera za dijagnozu, endotipizaciju dečije astme i mogućnosti rane prevencije.

Ćelijski biomarkeri

Rezultati multivarijantnih analiza su pokazali da je fluktuacija eozinofila u sputumu u lošoj korelaciji sa serumskom eozinofilijom, i pored toga povišen broj eozinofila u sputumu je povezan sa znatno kraćim vremenom do prvog pogoršanja, većim rizikom od egzacerbacija i ubrzanim padom FEV1 tokom jednogodišnjeg praćenja. (39,40) Nedavno je takođe pokazano da je eozinofilija sputima (>3%) u pozitivnoj korelaciji sa teškom astmom. Broj bazofila u sputumu pozitivno korelira sa brojem eozinofila i prema pojedinim studijama može se koristiti kao vrlo pouzdan marker Th2 posredovane astme. Sa druge strane broj neutrofila u sputumu bi trebalo da odražava ne-Th2 posredovanu (nealergijsku astmu) i u negativnoj je sprezi sa prethodno dva pomenuta indikatora (eozinofilijom i bazofilijom sputuma) (41, 42)

Solubilni biomarkeri

Vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), ključni faktor angiogeneze, pronađen je povišen u indukovanom sputumu u fazi akutizacije astme kod dece. (43) Eozinofilna astma kod dece je povezana sa povećanjem ekspresije klasterina u sputumu, povećanjem osetljivosti ćelija na oksidativni stres, ukupnim IgE, FeNO i bronhodilatatornim odgovorom, a u obrnutoj korelaciji je FEV1/FVC. (44) Kod pedijatrijskih pacijenata sa ne-Th2 posredovanom astmom uočena je prekomerna ekspresija IL10 i INF γ u sputumu. TNF α , timusni stromalni limfopoetin (TSLP) i IL-26 pokazuju u kojoj meri je uspostavljena kontrola bolesti, a mogu biti i potencijalni biomarkeri težine same astme.

Exhaled Breath Condensate (EBC) - Kondenzat izdahnutog vazduha

EBC je neinvazivna tehnika za procenu inflamacije disajnih puteva. EBC se uglavnom sastoji se od vodene pare koja sadrži isparljiva i neisparljiva jedinjenja. Uprkos početnom uspehu u dijagnozi i praćenju dečije astme, visoka varijabilnost u uzorkovanju onemogućila je njegovu široku kliničku primenu. Evropsko respiratorno udruženje (ERS) nedavno je dalo smernice za standardizaciju uzorkovanja, analize i izveštavanja o dobijenim rezultatima. Najčešće ispitivani biomarkeri u EBC prema podacima iz literature su vodonikovi joni, citokini, markeri oksidativnog stresa (npr. vodonik peroksid), oksidi azota i leukotrijeni. (45,46)

Omički pristup

Omički pristupi, uključujući genomiku, epigenomiku, proteomiku, metabolomiku i mikrobiomiku su obećavajuća dijagnostična sredstva za preciznu endotipizaciju astme. Pre svega se u studijama pokazalo da pružaju mogućnost razlikovanja pacijenata sa astmom od zdrave dece. Takođe je od velike pomoći u boljem razumevanju heterogenosti astme i patofiziologije astme na ćelijskom nivou. Omički pristup pruža uvid u biološke mehanizme, koji mogu uticati na tok lečenja i terapijski odgovor. Najveći nedostaci omičkog pristupa su mali i heterogeni uzorci, nedostatak standardizacije i varijacije u analitičkim metodama i nedostatak longitudinalnog praćenje u pojedinačnim studijama. Porastom broja kohortnih studija za istraživanje astme i širenjem mreže podataka o omici, multi-omički pristupi u kombinaciji sa kliničkim karakteristikama i laboratorijskim parametrima omogućiće tačnu klasifikaciju bolesti i implementaciju individualizovanih ciljanih opcija lečenja. (47-50)

Zaključak

Iako astma predstavlja jednu od najčešćih hroničnih bolesti u detinjstvu, potvrda dijagnoze i praćenje, zasnovano je isključivo na kliničkim osnovama. Primena neinvazivnih biomarkera je sigurna budućnost za ranu i pouzdanu dijagnozu, što je najznačajnije za adekvatnu terapiju i ranu prevenciju pedijatrijskih pacijenata sa astmom

Literatura

- Caminati M, Durić-Filipović I, Arasi S, Peroni DG, Živković Z, Senna G. Respiratory allergies in childhood: Recent advances and future challenges. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(8):702-710. doi:10.1111/pai.12509
- Filipović I, Caminati M, Kase Tanno L, Lackovic L, Simonović S, Živković Z. Asthma in Adolescent's Ages. *Prev Ped*, 2020; 6(1-2): 61 - 64.
- Papadopoulos N.G., Custovic A., Cabana M.D., et al. Pediatric asthma: an unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr Allergy Immunol: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 2019;30:7–16. doi: 10.1111/pai.12990.
- Ferraro V., Carraro S., Bozzetto S., Zanconato S., Baraldi E. Exhaled biomarkers in childhood asthma: old and new approaches. *Asthma research and practice.* 2018;4:9. doi: 10.1186/s40733-018-0045-6.
- Xepapadaki P., Korovessi P., Bachert C., et al. Evolution of airway inflammation in preschoolers with asthma-results of a two-year longitudinal study. *J Clin Med.* 2020;9
- James A., Hedlin G. Biomarkers for the phenotyping and monitoring of asthma in children. *Current treatment options in allergy.* 2016;3:439–452.
- Xepapadaki P, Adachi Y, Pozo... Filipovic I et al. Utility of biomarkers in the diagnosis and monitoring of asthmatic children. *World Allergy Organ J.* 2022 Dec 15;16(1):100727. doi: 10.3390/wjcm9010187.
- Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26:948–968.
- Levin M., Ansotegui I.J., Bernstein J., et al. Acute asthma management during SARS-CoV2-pandemic 2020. *The World Allergy Organization journal.* 2020;13.
- Dobra R., Equi A. How to use peak expiratory flow rate. *Archives of disease in childhood Education and practice edition.* 2018;103:158–162
- Antalfy T., De Simoni A., Griffiths C.J. Promising peak flow diary compliance with an electronic peak flow meter and linked smartphone app. *NPJ primary care respiratory medicine.* 2020;30:19.
- Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American thoracic society and European respiratory society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:e70–e88.
- Gaillard E.A., Kuehni C.E., Turner S., et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. *Eur Respir J.* 2021;58(5):2004173.
- Elenius V., Chawes B., Malmberg P.L., et al. Lung function testing and inflammation markers for wheezing preschool children: a systematic review for the EAACI Clinical Practice Recommendations on Diagnostics of Preschool Wheeze. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32:501–513.
- Komarow H.D., Myles I.A., Uzzaman A., Metcalfe D.D. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106:191–199.
- Duiverman E.J., Den Boer J.A., Roorda R.J., Rooyackers C.M., Valstar M., Kerrebijn K.F. Lung function and bronchial responsiveness measured by forced oscillometry after bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child.* 1988;63:727–732.
- Gangell C.L., Horak F., Jr., Patterson H.J., Sly P.D., Stick S.M., Hall G.L. Respiratory impedance in children with cystic fibrosis using forced oscillations in clinic. *Eur Respir J.* 2007;30:892–897.
- Kim Y.H., Kim K.W., Baek J., et al. Usefulness of impulse oscillometry and fractional exhaled nitric oxide in children with Eosinophilic bronchitis. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48:221–228.
- Guan W.J., Yuan J.J., Gao Y.H., et al. Impulse oscillometry and spirometry small-airway parameters in mild to moderate bronchiectasis. *Respir Care.* 2016;61:1513–1522.
- Komarow H.D., Young M., Nelson C., Metcalfe D.D. Vocal cord dysfunction as demonstrated by impulse oscillometry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:387–393.
- Kim H.Y., Shin Y.H., Jung D.W., Jee H.M., Park H.W., Han M.Y. Resistance and reactance in oscillation lung function reflect basal lung function and bronchial hyperresponsiveness respectively. *Respirology.* 2009;14:1035–1041.
- Nieto A., Pamies R., Oliver F., Medina A., Caballero L., Mazon A. Montelukast improves pulmonary function measured by impulse oscillometry in children with asthma (Mio study) *Respir Med.* 2006;100:1180–1185.
- Diong B., Singh K., Menendez R. Effects of two inhaled corticosteroid/long-acting beta-agonist combinations on small-airway dysfunction in mild asthmatics measured by impulse oscillometry. *J Asthma Allergy.* 2013;6:109–116.
- Di Cicco M., Peroni D.G., Ragazzo V., Comberlati P. Application of exhaled nitric oxide (FeNO) in pediatric asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21:151–158. doi: 10.1097/ACI.0000000000000726.
- Rupani H., Kent B.D. Using fractional exhaled nitric oxide measurement in clinical asthma management. *Chest.* 2022;161:906–917. doi: 10.1016/j.chest.2021.10.015.
- Elliott M., Heltshe S.L., Stamey D.C., Cochrane E.S., Redding G.J., Debley J.S. Exhaled nitric oxide predicts persistence of

- wheezing, exacerbations, and decline in lung function in wheezy infants and toddlers. *Clin Exp Allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013;43:1351–1361.
27. Caudri D., Wijga A.H., Hoekstra M.O., et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. *Thorax*. 2010;65:801–807.
 28. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C., et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602–615. doi: 10.1164/rccm.9120-11ST.
 29. Moeller A., Carlsen K.H., Sly P.D., et al. Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation. *Eur Respir Rev*. 2015;24:204–215.
 30. Xepapadaki P., Papadopoulos N.G., Bossios A., Manoussakis E., Manousakas T., Saxoni-Papageorgiou P. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:299–304. doi: 10.1016/j.jaci.2005.04.007.
 31. Golan-Lagziel T., Mandelberg A., Wolfson Y., Ater D., Armoni Domany K. Can bronchial challenge test with adenosine or methacholine at preschool age predict school-age asthma? *Pediatr Pulmonol*. 2021;56:3200–3208.
 32. Kaiser S.V., Huynh T., Bacharier L.B., et al. Preventing exacerbations in preschoolers with recurrent wheeze: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137
 33. Akar-Ghibril N., Casale T., Custovic A., Phipatanakul W. Allergic endotypes and phenotypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:429–440.
 34. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Menzies-Gow A., et al. Predictors of
 35. Gaillard E.A., McNamara P.S., Murray C.S., Pavord I.D., Shields M.D. Blood eosinophils as a marker of likely corticosteroid response in children with preschool wheeze: time for an eosinophil guided clinical trial? *Clin Exp Allergy*. 2015;45:1384–1395.
 36. Saglani S., Fleming L., Sonnappa S., Bush A. Advances in the aetiology, management, and prevention of acute asthma attacks in children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3:354–364.
 37. Buzzulini F., Da Re M., Scala E., et al. Evaluation of a new multiplex assay for allergy diagnosis. *Clin Chim Acta*. 2019;493:73–78.
 38. Steering Committee A., Review Panel M. A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): update 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13
 39. Walsh C.J., Zaihra T., Benedetti A., et al. Exacerbation risk in severe asthma is stratified by inflammatory phenotype using longitudinal measures of sputum eosinophils. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:1291–1302. doi: 10.1111/cea.12762.
 40. Marc-Malovrh M., Camlek L., Skrgat S., et al. Elevated eosinophils, IL5 and IL8 in induced sputum in asthma patients with accelerated FEV1 decline. *Respir Med*. 2020;162
 41. Bush A. Which child with asthma is a candidate for biological therapies? *J Clin Med*. 2020;9
 42. Demarche S.F., Schleich F.N., Paulus V.A., Henket M.A., Van Hees T.J., Louis R.E. Asthma control and sputum eosinophils: a longitudinal study in daily practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1335–13343 e5. doi: 10.1016/j.jaip.2017.01.026.
 43. Hossny E., El-Awady H., Bakr S., Labib A. Vascular endothelial growth factor overexpression in induced sputum of children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:89–96. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00730.
 44. Kim M.J., Lee H.S., Sol I.S., et al. Increased sputum levels of thymus and activation-regulated chemokine in children with asthma not eosinophilic bronchitis. *Allergol Immunopathol*. 2017;45:220–226.
 45. Thomas P.S., Lowe A.J., Samarasinghe P., et al. Exhaled breath condensate in pediatric asthma: promising new advance or pouring cold water on a lot of hot air? a systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:419–442.
 46. Bannier M., Rosias P.P.R., Jobsis Q., Dompeling E. Exhaled breath condensate in childhood asthma: a review and current perspective. *Front Pediatr*. 2019;7:150.
 47. Ivanova O., Richards L.B., Vijverberg S.J., et al. What did we learn from multiple omics studies in asthma? *Allergy*. 2019;74:2129–2145.
 48. Golebski K., Kabesch M., Melen E., et al. Childhood asthma in the new omics era: challenges and perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20:155–161. doi: 10.1097/ACI.0000000000000626.
 49. McGeachie M.J., Dahlin A., Qiu W., et al. The metabolomics of asthma control: a promising link between genetics and disease. *Immun Inflamm Dis*. 2015;3:224–238. doi: 10.1002/iid3.61.
 50. Tyler S.R., Bunyavanich S. Leveraging -omics for asthma endotyping. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144:13–23.

Primljen/Received: 13.3.2023.

Prihvaćen/Accepted: 20.3.2023.

Correspondance to

Dr sc med Ivana Filipović

Mail: drivanica@yahoo.com