

Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста

А.И. Марковская¹, Н.Л. Потапова¹, И.Н. Гаймоленко¹, Ю.Л. Мизерницкий²¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия;²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФGAOY BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Bronchial obstruction in pre-school children

A.I. Markovskaya¹, N.L. Potapova¹, I.N. Gaymolenko¹, Yu.L. Mizernitskiy²¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia;²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

На основе данных зарубежной и отечественной литературы представлены подходы к определению фенотипов бронхообструктивного синдрома у детей дошкольного возраста. Приведены данные об основных зарубежных исследованиях, посвященных изучению особенностей течения бронхообструктивного синдрома в зависимости от возраста и клинического исхода. Обсуждаются факторы риска, предрасполагающие к его рецидивирующему течению, инструменты прогноза реализации в бронхиальную астму и выбор стратегии терапии в зависимости от фенотипа.

Ключевые слова: дети, бронхообструктивный синдром, свистящее дыхание, дошкольный возраст.

Для цитирования: Марковская А.И., Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н., Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 17–22. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-17-22

Based on the analysis of foreign and domestic literature, the authors present the approaches to determining the phenotypes of bronchial obstructive syndrome in preschool children. They outline the data on the main foreign studies devoted to the peculiarities of the bronchial obstruction syndrome course depending on age and clinical outcome. They discuss the risk factors leading to the recurrent course of bronchial obstruction, tools for predicting bronchial asthma, and the choice of phenotype-dependent therapy strategy.

Key words: children, bronchoobstructive syndrome, wheezing, preschool age.

For citation: Markovskaya A.I., Potapova N.L., Gaymolenko I.N., Mizernitskiy Yu.L. Bronchial obstruction in pre-school children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(6): 17–22 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-17-22

Изучение паттернов бронхообструктивного синдрома остается актуальной проблемой педиатрии [1]. Это связано с высокой распространенностью бронхообструкции в раннем и дошкольном возрасте, проблемным прогнозом и сложностью проведения дифференциальной диагностики [2]. Особый клинический интерес представляют пациенты с повторными эпизодами острого обструктивного бронхита. В среднем 60% детей дошкольного возраста при инфицировании респираторными патогенами имеют проявления синдрома бронхиальной обструк-

ции, а в возрасте младше 3 лет обструкция регистрируется у каждого третьего ребенка [3, 4]. Известно, что причиной таких состояний могут быть наследственные заболевания, аномалии развития и другая хроническая патология бронхолегочной системы [5]. Однако самой частой среди них остается бронхиальная астма.

Термин «wheezing» («свистящее дыхание»), используемый в англоязычной литературе, в некоторой степени аналогичен термину «бронхообструктивный синдром», в связи с чем в статье мы будем пользоваться последними. В настоящее время отмечается несколько завышенная частота диагностики и лечения бронхообструктивного синдрома. Прежде всего это связано с тем, что ряд родителей не всегда правильно описывают хрипы или считают обструкцией другие клинические симптомы, что иногда приводит к формальному «навешиванию» ярлыка «бронхиальной астмы». При этом отсутствие четкой систематизации знаний о паттернах бронхообструктивного синдрома способствует отсутствию или неоправданной задержке выработки терапевтической тактики у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой. В связи с этим мы попытались систематизировать доступные нам знания о классификациях, клинических особенностях и инструментах прогноза бронхообструктивного синдрома у детей.

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Марковская Анжелика Игоревна — асп. кафедры педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-1796-2711

e-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Потапова Наталья Леонидовна — к.м.н., зав. кафедрой поликлинической педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-9670-9211

Гаймоленко Инесса Никандровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-8771-5230

672000 Чита, ул. Горького, д. 39 А

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, засл. работник здравоохранения РФ, ORCID: 0000-0002-0740-1718

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Изучение фенотипов бронхообструктивного синдрома у детей

Вероятность формирования бронхиальной астмы у детей с отягощенным аллергоанамнезом в сочетании с повторными обструкциями, безусловно, выше, чем в отсутствие таковых. Однако у ряда пациентов астма возникает и без atopического анамнеза, а в некоторых случаях рецидивирующие свистящие хрипы прекращаются с возрастом [6–8]. Проспективный анализ бронхообструктивного синдрома не всегда максимально достоверен, так как с возрастом в состояние ребенка вмешиваются внешние факторы (микроокружение, экология, сочетанные заболевания, приверженность к терапии и т.д.) [9].

Впервые гетерогенность бронхообструктивного синдрома проанализирована F.D. Martinez и соавт. (1995) [10]. На основе оценки состояния детей в 3 и 6 лет, персистенции или ремиссии симптомов были предложены 4 фенотипа, в целом сходные по своей сути с последующими классификациями. J.A. Castro-Rodriguez и соавт. [11] разделили когорту детей дошкольного возраста со свистящим дыханием по клиническому индексу (Asthma Predictive Index — API). Данный подход был весьма полезным с практической точки зрения, так как в качестве конечного результата учитывалось формирование бронхиальной астмы.

Вероятно, наиболее часто используемым и знакомым нам подходом к выделению фенотипов обструкции является критерий, предложенный P.L.P. Brand и соавт. в 2008 г. [12]. Описывались 2 варианта характеристики хрипов: эпизодический вариант (вирусный) и рецидивирующий, мультифакторный вариант бронхообструктивного синдрома вне связи с острой респираторной вирусной инфекцией. Предлагалось использование ингаляционных глюкокортикостероидов при мультифакторном варианте и монтелукаста при вирусиндуцированных эпизодах [13]. Однако следовало учесть, что у 50% детей, однократно имевших бронхообструктивный синдром, он ни разу в течение жизни больше не повторялся. Еще одной существенной проблемой оказалось наличие феномена «переключения» одного фенотипа на другой с увеличением возраста, что обнаружено у 50–60% детей [14]. Были описаны примерные сроки «стабильности» фенотипов: наибольшей устойчивостью обладал фенотип с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом, приближаясь к «промежуточному» фенотипу в 6 лет; фенотип эпизодических хрипов приближался к фенотипу переключения в 2–4 года [15, 16]. K.E. van Wonderen и соавт. [17] проанализировали группы детей со стабильным типом обструкции в течение 24 мес. У пациентов с мультифакторной бронхиальной обструкцией в возрасте от 1 до 3 лет в 14,4 раза чаще формировалась бронхиальная астма к 6 годам жизни.

В своем подходе P.L.P. Brand брал за основу участие множественных триггеров. Однако известно,

что даже эпизодический бронхообструктивный синдром и его тяжелое течение, особенно на фоне риновирусной инфекции, сопряжены с высоким риском развития астмы у школьников [18, 19]. Существовало также мнение, что двухфенотипная модель отражает разные «концы» спектра тяжести бронхообструктивного синдрома, причем мультифакторный вариант — более тяжелый [20]. Таким образом, в данной классификации скрывается немало противоречий [21].

Определение терапевтической стратегии важно для всех возрастных групп до 6 лет, так как манифестация острой бронхиальной обструкции на первом году жизни может влиять на снижение легочной вентиляции к школьному возрасту и формирование бронхиальной астмы во взрослом периоде [22]. Этот факт приобретает серьезное звучание еще и потому, что подобная картина характеризует возникающие задолго до очевидной клинической симптоматики ремоделирующие изменения в бронхолегочной системе [23]. R. Granell и соавт. [24, 25] при проведении анализа более 14 000 детей с рождения до 16,5 года было выделено 6 фенотипов, а несколько позднее — 5. В категории персистирующей обструкции был предложен IgE-ассоциированный фенотип, обусловленный семейным аллергоанамнезом и аэроаллергизацией.

В Российской Федерации используется разделение на фенотипы, учитывающее клинический исход бронхообструктивного синдрома: эпизодическая и рецидивирующая, или персистирующая, обструкция бронхов [26, 27]. У пациентов с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом в целях определения риска формирования астмы информативным считается учет индекса API — модифицированного индекса развития бронхиальной астмы, позволяющего выделить группу высокого риска рецидивов бронхообструктивного синдрома и формирования астмы [27].

E. Joanne и соавт. [цит. по 27] в проекте Viva (2020) оценивали исходы у 1033 пациентов от рождения до 16 лет — в дошкольном, младшем школьном возрасте и в 13, 14 и 15 лет. Дополнительно проводилось молекулярно-генетическое типирование локусов *GSDMB/ORMDL3* и *CDHR3* из набора аллелей генов, определяющих риск развития бронхиальной астмы. В конечной модели было определено 4 траектории динамики свистящего дыхания у детей [28].

Основные этапы, охватывающие понимание гетерогенности бронхообструктивного синдрома и поиски рациональной классификации, отражены в таблице. Видно, что классификации бронхообструктивного синдрома в целом схожи. Выделение большого числа фенотипов не облегчает, а скорее усложняет выбор тактики ведения таких пациентов. Идеальным принципом классифицирования бронхообструктивного синдрома стало бы четкое разделение прогноза персистенции симптомов от прогноза ремиссии.

Факторы риска развития рецидивирующего бронхообструктивного синдрома

Неблагоприятным фактором, способствующим персистенции хрипов, называют возраст манифестации обструкции младше 2 лет, потребность в ингаляционных глюкокортикостероидах для купирования острого эпизода хрипов, наличие тяжелого бронхообструктивного синдрома в предыдущем году в сочетании с положительным предиктивным индексом астмы, полиморфизм генов *ADAM33*, интерлейкина-7, *CC16* [29–32]. Следует отметить, что течение рецидивирующего бронхообструктивного синдрома в хронологическом аспекте в целом совпадает с возрастной динамикой симптомов бронхиальной астмы:

с увеличением возраста ребенка снижается частота приступов при смехе, плаче, воздействии пищевых аллергенов, нарастает при физической нагрузке и аэросенсибилизации [33, 34]. Аэросенсибилизация и коморбидный аллергический ринит как самостоятельно, так и в сочетании с риновирусной инфекцией служат наиболее клинически значимыми предикторами рецидивов бронхиальной обструкции [35, 36].

Взаимосвязь бронхообструктивного синдрома с высокой частотой развития рекуррентных заболеваний может быть обусловлена также низкой обеспеченностью гидроксиколекальциферолом [37, 38]. Низкий респираторный потенциал демонстрируют недоношенные, маловесные и дети, родившиеся от курящих матерей. В данной когорте определяются

Таблица. Основные подходы к классифицированию бронхообструктивного синдрома

Table. The main approaches to the classification of wheezing

Год, первый автор	Критерий отбора	Фенотипы
1995 г., F.D. Martinez и соавт. Asthma and Wheezing in the First Six Years of Life. The Group Health Medical Associates [10]	0–6 лет	<i>Критерий разделения: возраст манифестации и клинический исход (ремиссия или персистенция)</i> 1-й фенотип – отсутствие хрипов или однократно в жизни; 2-й фенотип – 1 эпизод и более до 3 лет – ранние транзиторные хрипы; 3-й фенотип – хрипы с 3 до 6 лет – поздние транзиторные хрипы; 4-й фенотип – хрипы с 0 до 6 лет – персистирующие хрипы
2000 г., J.A. Castro-Rodríguez и соавт. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing [11]	0–13 лет	<i>Критерий разделения: предиктивный индекс API</i> 1-й фенотип – API-положительный; 2-й фенотип – API-отрицательный
2008 г., P.L.P. Brand и соавт. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach [12]	0–6 лет	<i>Критерий разделения: триггеры</i> 1-й фенотип – эпизодический (вирусный) бронхообструктивный синдром; 2-й фенотип – мультитриггерный (множество триггеров, в том числе острая респираторная вирусная инфекция) вариант <i>Критерий разделения: временная стабильность</i> 1-й фенотип – транзиторный – хрипы выявляются до 3 лет, могут быть эпизодическими и мультитриггерными; 2-й фенотип – персистирующий – хрипы сохраняются в возрасте старше 6 лет, могут быть эпизодическими или мультитриггерными; 3-й фенотип – поздний – дебют после 3 лет, хрипы могут быть эпизодическими или мультитриггерными
2016 г., R. Granell и соавт. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A population-based birth cohort [24]	0–16,5 года	<i>Критерий разделения: возраст дебюта, клинический исход</i> 1-й фенотип – отсутствие бронхообструктивного синдрома или однократное проявление; 2-й фенотип – раннее начало с ремиссией в дошкольном возрасте; 3-й фенотип – раннее начало с ремиссией в школьном возрасте к 10–11 годам; 4-й фенотип – персистирующий бронхообструктивный синдром; 5-й фенотип – поздний бронхообструктивный синдром
2019 г., H.A. Геппе и соавт. [27]	0–6 лет	<i>Критерий разделения: клинический исход</i> 1-й фенотип – эпизодическая обструкция; 2-й фенотип – рецидивирующая, или персистирующая обструкция
2020 г., E. Joanne и соавт. Characterization of longitudinal wheeze phenotypes from infancy to adolescence in Project Viva, a prebirth cohort study [цит. по 27]	0–16 лет	<i>Критерий разделения: возраст, клинический исход</i> 1-й фенотип – отсутствие или редкие хрипы; 2-й фенотип – начало бронхообструктивного синдрома в раннем возрасте; 3-й фенотип – ранний транзиторный бронхообструктивный синдром; 4-й фенотип – персистирующие хрипы

более высокие показатели ранних и персистирующих хрипов во всех возрастах [39, 40].

Роль вирусов и бактерий

В группе детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом превалирует инфицирование рино- и респираторно-синцитиальным вирусом [35]. При сравнительном анализе именно риновирусная инфекция определяется как клинически значимый предиктор рецидивирующей обструкции, а респираторно-синцитиальный вирус в большей степени отвечает за формирование неатопических, так называемых постбронхиолитных хрипов [41]. Риновирусная инфекция в комплексе с atopическим дерматитом, аллергическим ринитом, наследственностью по линии матери и аэросенсибилизацией служит предиктором бронхиальной обструкции у детей школьного возраста [42, 43].

Наличие в микробиоме верхних дыхательных путей *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* ассоциировано с прогрессированием инфекции, что служит фактором риска рецидивов бронхообструктивного синдрома у детей младше 5 лет и развития бронхиальной астмы [44, 45].

Инструменты прогнозирования бронхиальной астмы

Asthma Predictive Index (API) предназначен для отбора пациентов с высоким риском формирования бронхиальной астмы в группе больных, перенесших 3 эпизода бронхообструктивного синдрома и более за последний год с учетом больших и малых признаков [27, 46]. Кроме того, для оценки риска развития бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста применяется шкала Clinical Asthma Prediction Score, включающая четыре клинических вопроса и оценку положительного уровня специфического IgE у пациента [47].

Предиктивный опросник Asthma Prediction Tool учитывает пол, возраст пациента, отягощенный по бронхиальной астме наследственный анамнез и собственный аллергоанамнез. Преимущества теста заключаются в возможности его применения у детей раннего возраста даже при наличии однократного бронхообструктивного синдрома в течение 12 мес и прогнозирования бронхиальной астмы в последующие 5 лет [48, 49].

Стратегии терапии рецидивирующего бронхообструктивного синдрома

В числе одной из причин высокого риска развития астмы рассматриваются изменения в микро-

биоме дыхательных путей, что позволило предложить азитромицин как терапевтический вариант с целью профилактики рецидивов свистящего дыхания [44]. В основной тактике ведения пациентов с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом рассматриваются ингаляционные глюкокортикостероиды и антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

В течение последних 10 лет оценивались интермиттирующий и постоянный режимы терапии как для ингаляционных глюкокортикостероидов, так и для монтелукаста. Интермиттирующий режим предполагал краткосрочный прием препарата, начиная с эпизода обструкции — для монтелукаста до 14 дней, для ингаляционных глюкокортикостероидов 7–10 дней в высоких дозах [50]. Поддерживающий режим для антагонистов лейкотриеновых рецепторов составляет не менее 2 мес, ингаляционных глюкокортикостероидов в низких дозах — 3 мес. Многие исследователи регистрировали недостаточную эффективность монтелукаста в разных режимах, однако ввиду возможной неоднородности исследуемых групп допускается его использование в первой линии при вирусиндуцированном бронхообструктивном синдроме с переходом на ингаляционные глюкокортикостероиды при недостаточном ответе [51, 52]. Использование ингаляционных глюкокортикостероидов в качестве профилактики предпочтительно при рецидивирующих или поздних хрипах, причем положительно себя зарекомендовал интермиттирующий и поддерживающий режимы [53, 27]. При купировании тяжелой бронхиальной обструкции возможно использование системных глюкокортикостероидов в дозе 1 мг/кг [54, 27].

Заключение

Таким образом, к настоящему времени не разработана унифицированная классификация фенотипов бронхообструктивного синдрома, как и единый универсальный подход к его лечению и профилактике рецидивов. Недостатками исследовательских работ остаются неоднородность групп, разные подходы и временные точки исследования, терминологическая нечеткость. В отечественной литературе нам удалось обнаружить лишь единичные работы, посвященные изучению рецидивирующего бронхообструктивного синдрома, что убеждает нас в необходимости дальнейших исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Marques G., Wendt A., Wehrmeister F.C. Temporal evolution of and factors associated with asthma and wheezing in schoolchildren in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2019; 45(3): e20180138. DOI: 10.1590/1806-3713/e20180138
2. Kere M., Melén E. Special Considerations in Preschool Age. *Severe Asthma in Children and Adolescents* 2019; 19–46. DOI:10.1007/978-3-030-27431-3_2
3. Kaiser S.V., Huynh T., Bacharier L.B., Rosenthal J.L., Bakel L.A., Parkin P.C. et al. Preventing exacerbations

- in preschoolers with recurrent wheeze: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137(6): e20154496. DOI: 10.1542/peds.2015-4496
4. *Bacharier L.B., Guilbert T.W.* Preschool Wheezing Phenotypes Exhibit Heterogeneity in Disease Expression and Prognosis. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16 (7): 820–822. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201903-234ED
 5. *Kabra S.K., Kumar A.* A young child with persistent respiratory symptoms: Think beyond asthma. *Journal of Postgraduate Medicine* 2017; 63(2): 81–83. DOI: 10.4103/jpgm.JPGM_92_17
 6. *Usemann J., Xu B., Delgado-Eckert E., Kortjen I., Anagnostopoulou P., Gorlanova O. et al.* Dynamics of respiratory symptoms during infancy and associations with wheezing at school age. *ERJ Open Res* 2018; 4(4): 00037-2018. DOI: 10.1183/23120541.00037-2018
 7. *Kwong C.G., Bacharier L.B.* Phenotypes of wheezing and asthma in preschool children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19(2): 148–153. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000516
 8. *Иванова Н.А.* Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016; 61(5): 64–69. [*Ivanova N.A.* Recurrent bronchial obstruction and asthma in children during the first five years of life. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 61(5): 64–69 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-64-69
 9. *Huang S., Garshick E., Weschler L.B., Hong C., Li J., Li L. et al.* Home environmental and lifestyle factors associated with asthma, rhinitis and wheeze in children in Beijing, China. *Environ Pollut* 2020; 256: 113426. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.113426
 10. *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):133–138. DOI: 10.1056/NEJM199501193320301
 11. *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(4Pt1): 1403–1406. DOI: 10.1164/ajrcrm.162.4.9912111
 12. *Brand P.L., Baraldi E., Bisgaard H., Boner A.L., Castro-Rodríguez J.A., Custovic A. et al.* Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *European Respiratory Journal* 2008; 32(4): 1096–1110. DOI: 10.1183/09031936.00002108
 13. *Paul S.P., Bhatt J.M.* Preschool wheeze is not asthma: a clinical dilemma. *Indian J Pediatr* 2014; 81(11): 1193–1195. DOI: 10.1007/s12098-014-1500-x
 14. *Oksel C., Granell R., Mahmoud O., Custovic A., Henderson A.J.* Causes of variability in latent phenotypes of childhood wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(5): 1783–1790. e11. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.059
 15. *Spycher B.D., Cochrane C., Granell R., Sterne J.C., Silverman M., Pedersen E. et al.* Temporal stability of multitrigger and episodic viral wheeze in early childhood. *Eur Respir J* 2017; 50(5): pii: 1700014. DOI: 10.1183/13993003.00014-2017
 16. *Raaymakers M.J.A., Brand P.L.P., Landstra A.M., Brouwer M.L., Balemans W.A.F., Niers L.E.M. et al.* Episodic viral wheeze and multiple-trigger wheeze in preschool children are neither distinct nor constant patterns. A prospective multicenter cohort study in secondary care. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54(9): 1439–1446. DOI: 10.1002/ppul.24411
 17. *Van Wonderen K.E., Geskus R.B., van Aalderen W.M., Mohrs J., Bindels P.J., van der Mark L.B., Ter Riet G.* Stability and predictiveness of multiple trigger and episodic viral wheeze in preschoolers. *Clin Exp Allergy* 2016; 46(6): 837–847. DOI: 10.1111/cea.12660
 18. *Jartti T., Bønnelykke K., Elenius V., Feleszko W.* Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol* 2020; 42(1): 61–74. DOI: 10.1007/s00281-020-00781-5
 19. *Bergroth E., Aakula M., Elenius V., Remes S., Piippo-Savolainen E., Korppi M. et al.* Rhinovirus Type in Severe Bronchiolitis and the Development of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(2): 588–595.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.08.043
 20. *Schultz A., Brand P.L.* Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatr Respir Rev* 2011; 12(3): 160–164. DOI: 10.1016/j.prrv.2011.01.008
 21. *Caudri D.* Multi-trigger and viral wheeze: describing symptoms or defining diseases? *Eur Respir J* 2017; 50(5): pii: 1701283. DOI: 10.1183/13993003.01283-2017
 22. *Ma H., Li Y., Tang L., Peng X., Jiang L., Wan J. et al.* Impact of childhood wheezing on lung function in adulthood: A meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13(2): e0192390. DOI: 10.1371/journal.pone.0192390
 23. *Bonato M., Tiné M., Bazzan E., Biondini D., Saetta M., Baraldo S.* Early Airway Pathological Changes in Children: New Insights into the Natural History of Wheezing. *J Clin Med* 2019; 8(8): pii: E1180. DOI: 10.3390/jcm8081180
 24. *Granell R., Henderson A.J., Sterne J.A.* Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(4): 1060–1070.e11. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.046
 25. *Oksel C., Granell R., Haider S., Fontanella S., Simpson A., Turner S. et al.* Distinguishing Wheezing Phenotypes from Infancy to Adolescence. A Pooled Analysis of Five Birth Cohorts. *AnnAmThoracSoc* 2019; 16(7): 868–876. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201811-837OC
 26. *Савенкова Н.Д., Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А.* Клинико-прогностическое значение фенотипов бронхо-обструктивного синдрома для развития бронхиальной астмы у детей. *Астраханский медицинский журнал* 2019; 14(2): 51–59. [*Savenkova N.D., Dzhamagaziev A.A., Bezrukova D.A.* Clinical and prognostic significance of wheezing phenotypes for the development of bronchial asthma in children. *Astrahanskiy medicinskiy zhurnal* 2019; 14(2): 51–59. (in Russ.)] DOI: 10.17021/2019.14.2.51.59
 27. *Геппе Н.А., Иванова Н.А., Камаев А.В., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б. и др.* Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия, профилактика. Москва: МедКом-Про, 2019; 78 с. [*Geppe N.A., Ivanova N.A., Kamayev A.V., Kolosova N.G., Kondjurina E.G., Malahov A.B. et al.* Bronchial obstruction on the background of acute respiratory infection in preschool children: diagnosis, differential diagnosis, therapy, prevention. Moscow: MedKom-Pro, 2019; 78 p. (in Russ.)]
 28. *Sordillo J.E., Coull B.A., Rifas-Shiman S.L., Wu A.C., Lutz S.M., Hivert M.F. et al.* Characterization of longitudinal wheeze phenotypes from infancy to adolescence in Project Viva, a prebirth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145(2): 716–719.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.10.026
 29. *Oo S., Le Souëf P.* The wheezing child: an algorithm. *Aust Fam Physician* 2015; 44(6): 360–364
 30. *Li H.F., Yan L.P., Wang K., Li X.T., Liu H.X., Tan W.* Association between ADAM33 polymorphisms and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2019; 20(1): 38. DOI: 10.1186/s12931-019-1006-1
 31. *Nwokoro C., Grigg J.* Preschool wheeze, genes and treatment. *Paediatr Respir Rev* 2018; 28: 47–54. DOI: 10.1016/j.prrv.2017.11.003
 32. *Селиверстова Е.Н., Башкина О.А., Стройкова Т.Р., Сергеев Д.Ф., Аверина И.А.* Ассоциация полиморфизма гена CC16 с факторами риска формирования бронхообструктивного синдрома у детей. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина* 2018; 22(2):

- 183–190. [Seliverstova E.N., Bashkina O.A., Stroikova T.R., Sergienko D.F., Averina I.A. Association of CC16 polymorphism with risk factors of formation of broncho-obstructive syndrome in children. Vestnik Rossiiskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina 2018; 22(2): 183–190 (in Russ.)]. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-183-190
33. Петрова А.И., Гаймоленко И.Н. Факторы риска развития острой бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста. Забайкальский медицинский вестник 2019; 1: 70–75. [Petrova A.I., Gaymolenko I.N. Risk factors for acute bronchial obstruction in preschool children. Zabaikal'skii meditsinskii vestnik 2019; 1: 70–75. (in Russ.)]
34. Johansson H., Norlander K., Malinovschi A. Increased prevalence of exercise-induced airway symptoms – A five-year follow-up from adolescence to young adulthood. Respir Med 2019; 154: 76–81. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.06.011
35. Guo J., Zhu W., Wang H., Holt P.G., Zhang G., Liu C. Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: a prospective cohort study. Allergy Asthma Clin Immunol 2019; 15: 38. DOI: 10.1186/s13223-019-0351-4
36. Bao Y., Chen Z., Liu E., Xiang L., Zhao D., Hong J. Risk Factors in Preschool Children for Predicting Asthma During the Preschool Age and the Early School Age: a Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Allergy Asthma Rep 2017; 17(12): 85. DOI: 10.1007/s11882-017-0753-7
37. Shen S.Y., Xiao W.Q., Lu J.H., Yuan M.Y., He J.R., Xia H.M. et al. Early life vitamin D status and asthma and wheeze: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med 2018; 18(1):120. DOI: 10.1186/s12890-018-0679-4
38. AbdelKader A.M., Nassar M.F. Serum 25-hydroxyvitamin D status and wheezing in pre-school children, Kuwait. East Mediterr Health J 2019; 25(3): 197–204. DOI: 10.26719/emhj.18.031
39. Kotecha S.J., Watkins W.J., Lowe J., Granell R., Henderson A.J., Kotecha S. Comparison of the Associations of Early-Life Factors on Wheezing Phenotypes in Preterm-Born Children and Term-Born Children. Am J Epidemiol 2019; 188(3): 527–536. DOI: 10.1093/aje/kwy268
40. Ernest E., Wainstock T., Sheiner E., Segal I., Landau D., Walfisch A. Apgar score and long-term respiratory morbidity of the offspring: a population-based cohort study with up to 18 years of follow-up. Eur J Pediatr 2019; 178(3): 403–411. DOI: 10.1007/s00431-018-03311-6
41. Hammar K.S., Hedlin G., Söderhäll C. Rhinovirus and preschool wheeze. Pediatr Allergy Immunol 2017; 28(6): 513–520. DOI: 10.1111/pai.12740
42. Rubner F.J., Jackson D.J., Evans M.D., Gangnon R.E., Tisler C.J., Pappas T.E. et al. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization and asthma risk at adolescence. J Allergy Clin Immunol 2017; 139(2): 501–507. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.049
43. De Jong C.C.M., Pedersen E.S., Goutaki M., Trachsel D., Barben J., Kuehni C.E. Do clinical investigations predict long-term wheeze? A follow-up of pediatric respiratory outpatients. Pediatr Pulmonol 2019; 54(8): 1156–1161. DOI: 10.1002/ppul.24347
44. Beigelman A., Rosas-Salazar C., Harter T.V. Childhood Asthma: Is it All About Bacteria and not About Viruses? A Pro/Con Debate. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6(3): 719–725. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.11.020
45. Kwong C.G., Bacharier L.B. Microbes and the Role of Antibiotic Treatment for Wheezy Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children. Curr Allergy Asthma Rep 2017; 17(5): 34. DOI: 10.1007/s11882-017-0701-6
46. 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
47. Van der Mark L.B., van Wonderen K.E., Mohrs J., van Aalderen W.M., ter Riet G., Bindels P.J. Predicting asthma in preschool children at high risk presenting in primary care: development of a clinical asthma prediction score. Prim Care Respir J 2014; 23(1): 52–59. DOI: 10.4104/pcrj.2014.00003
48. Pescatore A.M., Dogaru C.M., Duembgen L., Silverman M., Gailard E.A., Spycher B.D. et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. J Allergy Clin Immunol 2014; 133(1): 111–118. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.002
49. Фурман Е.Г., Грымова Н.Н., Санакоева Л.П., Крылова О.А., Мазунина Е.С. Оценка риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста с помощью опросника «Asthma Prediction Tool». Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(1): 34–39. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-34-39. [Furman E.G., Grymova N.N., Sanakoeva L.P., Krylova O.A., Mazunina E.S. Risk assessment for the bronchial asthma development in infants using a russian-language version of questionnaire «Asthma Prediction Tool». Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2018; 63(1): 34–39. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-34-39
50. Castro-Rodriguez J.A., Rodriguez-Martinez C.E., Ducharme F.M. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. Pediatr Pulmonol 2018; 53(12): 1670–1677. DOI: 10.1002/ppul.24176
51. Al-Shamrani A., Bagais K., Alenazi A., Alqwaiee M., Al-Harbi A.S. Wheezing in children: Approaches to diagnosis and management. Int J Pediatr Adolesc Med 2019; 6(2): 68–73. DOI: 10.1016/j.ijpam.2019.02.003
52. Harding T.W., Driscoll C., Hensey C.C. Strategies for treatment of pre-schoolers with episodic viral wheeze. J Paediatr Child Health 2017; 53(12): 1241. DOI: 10.1111/jpc.13798
53. Kaiser S.V., Huynh T., Bacharier L.B., Rosenthal J.L., Bakel L.A., Parkin P.C. et al. Preventing Exacerbations in preschoolers with recurrent wheeze: a meta-analysis. Pediatrics 2016; 137(6): pii: e20154496. DOI: 10.1542/peds.2015-4496
54. Foster S.J., Cooper M.N., Oosterhof S., Borland M.L. Oral prednisolone in preschool children with virus-associated wheeze: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2018; 6(2): 97–106. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30008-0

Поступила: 29.09.21

Received on: 2021.09.29

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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