

UŞAQLARDA BRONXOOBSTRUKSIYA FENOTİPLƏRİ HAQQINDA MÜASİR TƏSƏVVÜR

Pənahova T.T.

Azərbaycan Tibb Universiteti. II uşaq xəstəlikləri kafedrası. Bakı, Azərbaycan

Nəşr tarixi: Oktyabr 2020

***Əlaqə üçün məlumatlar:** AZ 1073 Bakı, H.Cavid küçəsi 13. Elektron poçt: panahovatahira@yahoo.com

Hal-hazırda bütün dünyada erkən və məktəbəqədər yaş dövründə olan uşaqlarda bronxoobstruksiya fenotiplərinin tədqiqi böyük elmi maraq obyektı olaraq qalır. Fenotiplərin identifikasiyası xəstəliyin etiopatofizioloji, o cümlədən epigenetik mexanizmlərini daha yaxşı anlamaq, prediktorları müəyyən etmək və BA inkişaf riskini proqnozlaşdırmaq üçün lazımdır. Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən, bronxoobstruksiya fenotiplərinin müəyyən edilməsi ilə bağlı ilk elmi işlərdən biri 1980-1986-cı illərdə ABŞ-da (TcrS) aparılmışdır. Almaniyada, Böyük Britaniyada, İsveçdə, İspaniyada, Norveçdə və digər ölkələrdə ötən əsrin sonunda erkən və məktəbəqədər yaşda olan uşaqlarda bronxoobstruksiya fenotipinin tədqiqi üzrə aparılmış çoxsaylı tədqiqat işlərinin müəllifləri onların heterogenliyi göstərmişdir. Hal-hazırda uşaqlarda bronxoobstruksiya fenotiplərini daha dəqiq tədqiq etmək və səciyyələndirmək üçün astma fenotiplərinin öyrənilməsi üzrə beynəlxalq əməkdaşlıq WASP işləniş hazırlanmışdır. Araşdırma 2016-cı ildə başlanmış və beş mərkəzdə aparılır: Böyük Britaniyada, Yeni Zelandiyada, Braziliyada, Ekvadorda və Uqandada. Bu araşdırmaların məqsədi demografik, etiopatogenetik, klinik, yaş fenotip xüsusiyyətlərinin aşkar olunması və stabil fenotiplərin identifikasiya edilməsidir.

Açar sözlər: Bronxial obstruksiya, uşaq, fenotip, astma.

MODERN UNDERSTANDING OF PHENOTYPES OF BRONCHIAL OBSTRUCTION IN CHILDREN

Panahova T.T.

Azerbaijan Medical University. Department of Childrens Diseases II. Baku, Azerbaijan

Publication date: Oktober 2020

***Contact information:** AZ 1073 Baku, H.Cavid street 13. E-mail: panahovatahira@yahoo.com

Presently, the research of bronchial obstruction phenotypes in children being in early and preschool age period all over the world is of great scientific interest. Identification of phenotypes is necessary to understand more precisely the aetiopathophysiological, including epigenetic mechanisms of the disease, to determine the predictors and to prognosticate the development risk of bronchial asthma. Based on information contained in the references one of the first scientific researches related to the determination of phenotypes of bronchial obstruction has been conducted in USA within 1980-1986 (TcrS). The authors of numerous research works conducted on analysis of phenotypes of bronchial obstruction in children of early and preschool age period in Germany, Great Britain, Sweden, Spain, Norway and in other countries at the end of the last century have specified their heterogeneity. Presently, there was worked out WASP, i.e. international cooperation to study the asthma phenotypes in order to research and specify more precisely the bronchial asthma phenotypes in children. The research was begun in 2016 in five centers: Great Britain, New Zealand, Brazil, Ecuador and Uganda. The aim of these researches is to reveal the demographic, aetiopathogenetic, clinical and age phenotype characteristics and to identify the stable phenotypes.

Key words: Bronchial obstruction, children, phenotype, asthma

Erkən və məktəbəqədər yaş dövründə olan uşaqlarda bronxial obstruksiya sindromu hal-hazırda pediatriyanın aktual problemlərindən biri olaraq qalır və bütün dünyada bir çox tədqiqatçının yüksək klinik və elmi marağına səbəb olur.

Əsərlərin böyük əksəriyyəti əsasını müx-

təlif terapevtik yanaşmaları, monitorinqi, məktəb yaşında bronxial astma (BA) baş vermə proqnozunu şərtləndirən cürbəcür patogenetik mexanizmlərin təşkil etdiyi bronxo-obstruksiya fenotiplərinin identifikasiyasına yönəlmişdir [1].

Bütün dünyada kiçik yaşlı uşaqların

50%-ə yaxınında ən azı bir bronxial obstruksiya sindromu (BOS) epizodu olmuşdur [2,3,4,5,6], eyni zamanda onların yarısından çoxunda (57.5%) obstruksiya epizodları təkrarlanır, amma buna baxmayaraq onların yalnız 30 – 40%-də yuxarı yaşlarda BA inkişaf edəcək [3,4,7]. Yerdə qalanlarda bronxial obstruksiya epizodları 6 yaş tamam olduqdan sonra təkrarlanmayacaq [6,8,9]. Erkən və məktəbəqədər yaş dövründə olan uşaqlarda bronxial obstruksiya sindromunu fenotipləmə məsələsi Qlobal BA müalicə və profilaktika strategiyasında (GINA) qeyd olunmuş, 2014-cü ildə və sonrakı illərdə yenidən baxılmışdır [6,10,11].

Hal-hazırda bütün dünyada erkən və məktəbəqədər yaş dövründə olan uşaqlarda bronxoobstruksiya fenotiplərinin tədqiqi böyük elmi maraq obyektı olaraq qalır. Fenotiplərin identifikasiyası xəstəliyin etiopatofizioloji, o cümlədən epigenetik mexanizmlərini daha yaxşı anlamaq, prediktorları müəyyən etmək və BA inkişaf riskini proqnozlaşdırmaq üçün lazımdır.

Bronxoobstruktiv sindrom (wheezing) həm BA, həm də obstruktiv bronxit üçün təngnəfəslik, distant xışıltı, quru öskürək kimi ümumi klinik təzahürləri olan, tutma şəkilli və yaxud müxtəlif miqdarda bəlgəm gəlməklə nəm və ağ ciyərdə xarakterik auskultativ şəklə malik universal simptom kompleksidir, amma digər diaqnostik meyarlardan təcrid olunmuş halda bu nozologiyalar üçün o dəqiq diferensial əhəmiyyət kəsb edə bilməz [12]. Belə ki, İsveçrədə aparılmış epidemioloji araşdırmanın nəticələrinə görə, ümumi populyasiyada bütün uşaqların yalnız 2.9%-də BA üçün tipik olan kombinasiya – irsi meyllilik, atopiya və bronxların hiperhəssaslığı mövcuddur [13]. Praktika tez-tez BA diaqnozu yalnız uzunmüddətli katamnestik müşahidə, diferensial diaqnostika keçirilməsi və uşağın bronxolitik və/ və ya iltihab əleyhinə müalicəyə reaksiyasını qiymətləndirmə nəticəsində qoyula bilər [3].

Erkən yaşlı uşaqlarda BOS yüksək qeydə alınma tezliyi respirator və immun sistemlərinin yaş anatomik – fizioloji xüsusiyyətlərindən irəli gəlir (vəzi toxumasının hiperplaziyası, tənəffüs yollarının nisbətən dar olması, kifayət qədər inkişaf etməmiş hamar əzələ sistemi, qeyri-mükəmməl kollateral ventilyasiya, yerli immunitet çatışmazlığı, diafraqmanın xüsusi quruluşa malik olması, traxeya – bronx ağacının gur vaskulyarizasiyası, qığırdaqların yumşaqılığı və döş qəfəsinin rigidliyi, ağ ciyər toxumasının az elastikliyi) [10,14].

Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən, ağ ciyər toxumasının intensiv inkişaf prosesləri və elementlərinin diferensiasiyası uşağın həyatının ilk illərində başlayır, 6 – 7 yaşına başa çatır [7,15]. Erkən və məktəbəqədər yaş dövründə erkən yaşlı uşaqlara xas olan Th2-cavab yolu üstünlük təşkil etməklə yoluxucu antigenlərə immun cavabın yaşlılarda infeksiya prosesləri üçün xas olan Th1-cavaba meyllənməsi baş verir. Bu yaş diapazonunda yuxarı nəfəs yollarının qeyri-stabil, polimorf, ətraf mühitdən asılı olan, uşağın yaşından asılı olaraq dəyişən və yalnız 5-8 yaşda yaşlı insandakı hala yaxınlaşan biosenezi formalaşma prosesindədir [15]. Uşaq orqanizminin immun sisteminin yaş xüsusiyyətləri erkən və məktəbəqədər yaşda olan uşaqların infeksiyalara yüksək həssaslığını şərtləndirən amillərdir [5,15,16]. Kəskin respirator infeksiyanın səbəb olduğu BOS təkrar epizodları (3 epizoddan çox) bir qayda olaraq uşaqlarda BA baş verməsinin mümkünlüyünü genetik meylliliklə müəyyən edərək xroniki iltihabın və bronxial hiperaktivliyin formalaşmasına kömək edir [17]. Ona görə BA inkişafına təsir göstərən səbəb – nəticə amillərinin axtarışı həyatın ilk mərhələləri üzərində cəmləşir. Bronxo-obstruksiya fenotiplərinin müəyyən edilməsi ilə bağlı ilk elmi işlərdən biri 1980-1986-cı illərdə ABŞ-da (TcrS) aparılmışdır.

Tədqiqatın gedişində yaş təkamülü, patogenetik xüsusiyyətlər, BOS səciyyəvi trig-

gerləri və xəstəliyin nəticələri əsasında 3 BOS fenotipi qeyd edilmişdir: bronxoobstruksiyanın tranzitor Tw (Transient wheeze), persistə edici Pw (Persistent wheeze) və atopik Paw (Persistent allergic wheeze) fenotipləri [3,13,18,19,20]. Ehtimal olunurdu ki, Tw doğuşdan ağ ciyər funksiyasının müxtəlif dəyişiklikləri olan 2 – 3 yaşlı uşaqlarda müşahidə olunur, əsas etibarilə virus – induksiya fenotipidir, xəstəlik müsbət başa çatır, amma zaman keçdikcə onun bronxoobstruksiyanın persistə edici və ya atopik fenotipinə transformasiyası istisna olunmur. Pw daha böyük yaşlı, ağ ciyər funksiyası dəyişməmiş uşaqlarda əmələ gəlir, BOS triggerləri əsas etibarilə virus infeksiyalarıdır, amma yaş artdıqca atopiya markerləri BOS residivinin daha mühüm prediktoruna çevrilir, ardınca respirator traktın nəfəs yollarının hiperreaktivliyi və yüksək BA realizasiyası riski müşayiət olunan iltihabı meydana gəlir. Əksinə, Paw olan uşaqlarda ağırlaşmış irsi anamnez mövcuddur, atopiya əlamətləri onlarda artıq erkən yaşda təzahür edir, bronxial astmaya transformasiya riski onlarda çox yüksəkdir [3,4,13]. Beynəlxalq MeDALL tədqiqatı bu BOS fenotipinin tədqiqinə həsr edilmişdir [21].

90-cı illərdə müvafiq yaş diapazonunda məktəb yaşında yüksək BA realizasiyası riski olan uşaqların identifikasiyası və “wheeze” fenotiplərin sonrakı tədqiqi məqsədilə erkən və məktəbəqədər yaşda olan uşaqlarda bronxoobstruksiya fenotipinin tədqiqi ilə bağlı Almaniyada, Böyük Britaniyada, İsveçdə və digər ölkələrdə [12] geniş miqyaslı araşdırmalar aparıldı. Uşaqlarda BOS geteroqenliyi və yaş təkamülü ilə bağlı təqdim olunmuş məlumatlar xəstəliyin mahiyyəti barədə təsəvvürləri dəyişdi və təsnifatın əsasını təşkil etdi [23]. Erkən və məktəbəqədər yaşda olan uşaqlarda bronxial obstruksiya sindromunu fenotipləmə məsələsi Qlobal BA müalicə və profilaktika strategiyasında (GINA) qeyd olunmuş, 2014-cü ildə və

sonrakı illərdə yenidən baxılmışdır [6,10,11]. 1995-ci ildə F. Martinez və başqaları BOS yaş təkamülünə əsaslanaraq ilk dəfə altı yaşa qədər uşaqlarda bronxoobstruksiya fenotiplərinin təsnifatını təqdim etdilər. Müəlliflər bronxoobstruksiyanın xəstəliyin müsbət şəkildə bitdiyi, 6 yaş tamam olduqdan sonra BOS təkrarlanmadığı keçid (tranzitor) fenotipini (Tw); 3 yaşdan böyük uşaqlarda RBOS başladığı gec başlayan BOS, persistə edici Pw (late wheeze, lw) fenotipini qeyd etmişlər [3,4,7,10,13,20,23,24,25]. Lakin bu fenotiplərin seçilməsi klinik situasiyalarda etibarlı deyil, onların identifikasiyası retrospektiv tədqiqat zamanı mümkündür, təqdim olunmuş BOS fenotiplərinin klinik əhəmiyyəti aktiv tədqiqat predmeti olaraq qalır [4,7,10].

Almaniyada, Böyük Britaniyada, İsveçdə, İspaniyada, Norveçdə və digər ölkələrdə ötən əsrin sonunda erkən və məktəbəqədər yaşda olan uşaqlarda bronxoobstruksiya fenotipinin tədqiqi üzrə aparılmış çoxsaylı tədqiqat işlərinin müəllifləri onların heterogenliyi göstərmişdir [12]. Əsas etibarilə erkən və məktəbəqədər yaşda olan uşaqlarda rast gəlinən BOS xarakterik gender xüsusiyyətlərə malikdir (tədqiq olunan qruplarda kişi cinsindən olan şəxslər üstünlük təşkil edir). Uşaq böyüdükcə xəstəliyin yayılması azalır, həm də onun gender xarakteristikası dəyişir (qadın cinsindən olan şəxslər istiqamətində deviasiya). Sübut olunmuşdur ki, BOS fenotip fərqləri xəstəliyin inkişaf riskinin əhəmiyyətli şəkildə dəyişə və uşaq böyüdükcə genetik amillərlə ətraf mühit arasında qarşılıqlı əlaqə çoxluğunu, bronx – ciyər sisteminin funksional vəsiyyətini, allergik sensibillizasiyanı, erkən yaşda virus infeksiyalarının rast gəlmə tezliyini, genetik polimorfizmi və genlərin ekspressiyasını nəzərə alaraq epigenetik şəkildə transformasiya edə bilən prediktor amillərlə müəyyən olunur [4,10,20,23,26,27].

ABŞ Milli ürək, ağ ciyər və qan institutu (NHLBI), Milli allergiya və yoluxucu xəstəliklər institutu, Milli allergiya, astma və

immunologiya institutu (AAAAI), ERS və ATS ilə əməkdaşlıq edən astma fenotiplərinin tədqiqi üzrə məqsəd qrup bronxial astmanı allergenlərə həssaslığa, xəstəliyin yaş debütünə, komorbid vəziyyətlərlə (fiziki yüklənmə, piylənmə, gastroezofageal refluks) əlaqəyə, nəfəs yollar iltihabın xarakterinə uyğun olaraq fenotipləşdirməyi təklif etmişdir. Təsnifat 3 kateqoriyada qradasiya (triggerlə induksiya etmiş astma (Trigger-induced asthma), astmanın klinik prezentasiyası (Clinical presentation of asthma), astmanın iltihab markerləri (Inflammatory markers of asthma)) və 9 fenotip nəzərdə tuturdu. Təqdim olunan təsnifatda erkən yaşlı uşaqlarda bronxoobstruksiya fenotipi Clinical presentation of asthma kateqoriyasına aid edilmiş, 2 endotip – epizodik (viruslu) fişiltılı nəfəs alma (Episodic (viral) wheeze) və bir neçə təkanverici mexanizmi olan fişiltılı nəfəs almaya (Multi-trigger wheeze) malik preasmatik bronxial astma fenotipi (Pre-asthma wheezing in infants) olaraq təyin olunmuşdur [6].

2008-ci ildə ERS məqsəd qrupu bronxoobstruksiya fenotiplərinin əvvəl təklif olunmuş BOS yaş təkamülünə əsaslanan təsnifatına yenidən baxaraq erkən və məktəbəqədər yaşda olan uşaqlarda üç trigger amilini: bronxial obstruksiya sindromunun epizodlar arasında simptomlar olmamaqla yuxarı tənəffüs yollarının infeksiyası fonunda meydana gəldiyi, xəstəlik üçün müsbət proqnozu olan epizodik (viruslu) EVW və triggerləri təkcə virus infeksiyaları deyil, həm də tütün tüstüsünün, allergenlərin, aerozolaların, ağlamağın, gülüşün, fiziki yüklənmənin olduğu, həm ağırlaşmalar zamanı, həm də epizodlar arasında simptomları olan və bronxial astmaya keçməsi mümkün olan multitriggerli BOS - MTW nəzərə almaqla BOS fenotiplərini seçməyi təklif etdi.

Lakin təklif olunan təsnifat gündəlik nəzarətedici (soyuqdəymə əleyhinə) terapiya qəbul etmə zərurətini müəyyən edən

obstruksiya epizodlarının ağırlığını və tezliyini, atopiyaya irsi meyillilik, aparılan terapiyanın monitorinqi, effektivliyi üçün klinik praktikada tələb olunan allergik komorbid xəstəliklərin (ekzema, allergik rinit, qida allergiyası) olmasını, xəstəliyin başa çatma proqnozunu nəzərə almırdı. Göstərilmişdir ki, tədqiq edilən fenotiplər artıq bir il ərzində öz xarakteristikası dəyişir. Ona görə də 2014-cü ildə ERS etiraf etdi ki, Evw ilə mTw arasında əvvəl ehtimal olunduğu kimi dəqiq fenotip fərqi yoxdur, əksinə onlar eyni xəstəliyin müxtəlif ağırlıq dərəcəsidir [4,10,20,23,28,29].

Hal-hazırda uşaqlarda bronxoobstruksiya fenotiplərini daha dəqiq tədqiq etmək və səciyyələndirmək üçün astma fenotiplərinin öyrənilməsi üzrə beynəlxalq əməkdaşlıq WASP işləniş hazırlanmışdır.

Araşdırma 2016-cı ildə başlanmış və beş mərkəzdə aparılır: Böyük Britaniyada, Yeni Zelandiyada, Braziliyada, Ekvadorda və Uqandada.

Bu araşdırmaların məqsədi demografik, etiopatogenetik, klinik, yaş fenotip xüsusiyyətlərinin aşkar olunması və stabil fenotiplərin identifikasiya edilməsidir [24]. Müxtəlif mənbələrdən və səviyyələrdən əldə olunan məlumatların inteqrasiyası üçün öz işində klaster, faktor analizi və gizli siniflərin analizi kimi yeni biostatistik çoxölçülü metodikalardan (bioinformatika) istifadə edərək müxtəlif populyasiyalarda bronxoobstruksiya fenotipləri verifikasiya edilmişdir. Böyük Britaniyada aparılan valideynlərin və uşaqların uzununa araşdırması AVOn (ALSPAC) çərçivəsində klinik meyarları dinamikada qiymətləndirərək anadan olduqdan 7 yaşına qədər (sonra katamnez 20 yaş təşkil edəcək) erkən və məktəbəqədər yaşda olan uşaqlarda 6 daha stabil bronxoobstruksiya fenotipi seçilmişdir: Heç vaxt / nadir BOS epizodları (NIZw). Bu fenotipə heç vaxt BOS qeydə alınmamış və yaxud həyatının ilk 3 ili ərzində ən çoxu 3 epizod qeydə alınmış uşaqlar aid olunur.

Xəstəliyin debütü həyatın ilk 6 ayında baş verir, uşaqlar xəstəlik üçün müsbət proqnoza malikdir [18,20];

Tranzitor erkən BOS (Tew), ilk BOS epizodları həyatın 1-ci ilində qeydə alınır, amma xəstəlik üçün müsbət sonluğa baxma-yaraq məlumatlar var ki, 10% halda BA 6 – 8 yaşda, 15% halda isə 11 – 13 yaşda baş verir. [19];

Uzadılmış (uzunmüddətli) erkən BOS (Pew); xəstəliyin 1 yaşdan sonra başlaması ilə xarakterizə olunur [20];

Aralıq başlanğıcı olan BOS (Imw) nadir BOS olan uşaqlarda 1.5 yaşda başlayır və 3 yaşına qədər BOS epizodları tezliyinin daim asta-asta artması ilə xarakterizə olunur [20];

Gec başlayan BOS – 4 yaşdan böyük uşaqlarda başlamaqla xarakterizə olunur [20];

Persistə edici BOS (Pw) – ilk epizodlar uşaqlarda həyatlarının 1-ci ilində qeydə alınır [20];

Bioinformatika metodikaları Niderland-da Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA), Fransada - PARIS, Southamptonda (Böyük Britaniya) Southampton Women's Survey (SWS), 5 Avropa ölkəsi: Avstriya, Finlandiya, Fransa, Almaniya və İsveçrədə kənd sakinləri olan uşaqlar qrupu - Protection against Allergy Study in Rural Environments (PASTURE) kimi digər müstəqil qruplarda da təkrar icra edilmiş, sonra identik bronxoobstruksiya fenotipləri verifikasiya edilmişdir [20]. Sonrakı tədqiqat risk amillərinin, genetik assosiasiyaların, klinik immunobioloji bio-markerlərin, klinik simptomların təkamülünün yaş trendlərinin öyrənilməsinə və bu və ya digər bronxo-obstruksiya fenotipi üçün xarakterik olan BA inkişaf riskinin proqnozlaşdırılmasına yönəlməlidir.

Ədəbiyyat mənbələrini analiz edərkən aydın olur ki, ayrı-ayrı tədqiqat işlərində əldə edilmiş dağınıq məlumatlar stabil bronxo-obstruksiya fenotiplərini identifikasiya etmək, immun sisteminin inkişafının yaş trayektoriyasını və respirator infeksiyalara həssaslığını

müəyyən etmək məqsədilə xəstəliyin inkişafının səbəb – nəticə mexanizmlərini və əldə edilmiş məlumatlardan bronxial astmanın profilaktikasının və idarə edilməsinin personallaşdırılmış strategiyasında istifadə imkanlarını daha yaxşı anlamaq üçün WASP sahəsində beynəlxalq əməkdaşlıq çərçivəsində əldə edilmiş nəticələri mübadilə, müzakirə və interpretasiya etmək üçün vahid platformanın yaradılmasına gətirib çıxarmışdır [25].

Maliyyə mənbəyi: Yoxdur.

Ədəbiyyat siyahısı.

1. Midulla, F. Pediatrics: messages from Munich / Fabio Midulla, Enrico Lombardi, Marielle Pijnenburg [et al] // European Respiratory J. Open Research, – 2015. May; 1(1), – p.00016
2. Баранов, А.А. Разработка новых методов диагностики бронхиальной астмы у детей / А.А.Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Джумагазиев [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – Астрахань: – 2010. – т. 5, №2. – с. 72-76.
3. Генне, Н.А. Колосова, Н.Г. Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста // – Москва: Consilium Medicum, – 2016. № 11, – с. 25-29.
4. Генне, Н.А. Малахов, А.Б. Муколитические и бронхолитические средства в терапии бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей. Эффективная фармакотерапия // – Москва: Школа для практикующих врачей, – 2012. Специальный выпуск, – с. 38-43.
5. Зайцева, С. В. Зайцева, О.В. Бронхиты у детей – возможности фитотерапии // – Москва: Русский медицинский журнал, – 2013. – т. 21, № 2. – с. 96-102.
6. Kim, H. Asthma biomarkers in the age of biologics / Harold Kim, Anne K Ellis, David Fischer // Allergy, Asthma & Clinical Immunology, – 2017. – Nov; 17(13), – p. 48-65.
7. Генне, Н.А. Причины бронхиальной обструкции у детей и направления терапии / Н.А. Генне, Н.А. Селиверстова, В.С. Мальшев [и др.] // Русский медицинский журнал, – Москва:

– 2011. – т.19, № 22, – с. 1333-1404.

8. Ильенкова, Н.А. Дифференциальный подход к бронхообструктивному синдрому у детей грудного возраста / Н.А. Ильенкова, С.В. Смирнова, Н.А. Соловьева [и др.] // Доктор ру. – Москва: – 2016. – т.6, № 123, – с. 6 - 8.
9. Van de Kant, K. Early diagnosis of asthma in young children by using non-invasive biomarkers of airway inflammation and early lung function measurements: study protocol of a case-control study / Kim D G van de Kant 1, Ester M M Klaassen, Quirijn Jöbsis [et al] // BMC Public Health. – 2009. Jun; 29(9), – p. 210.
10. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика / под редакцией Н.А. Гемпе Н.Г. Колосова, Е.Г. Кондюрина и др. – Москва: Оригинал-макет, 2017. – 160 с.
11. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2018: [Electronic resource] / – 2018. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3002.pdf>
12. Rönmark, E. The Obstructive Lung Disease in Northern Sweden (OLIN) longitudinal paediatric study I – the first 10 years / E.Rönmark, A.Bjerg, L.Hedman, [et al] // The Clinical Respiratory Journal. – 2008. – Oct; 2(1), – p. 26-33.
13. Wright, A. Epidemiology of asthma and recurrent wheeze in childhood // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2002. Feb; 22(1), – p. 33-44.
14. Симонова, О. И. Бронхообструктивный синдром у детей: новое решение старой проблемы / О.И. Симонова, Ю.В. Горинова, А.А. Алексеева [и др.] // Вопросы современной педиатрии, – Москва: – 2015. – т.14, № 2. – с. 276-280.
15. Савенкова, Н.Д., Джумагазиев, А.А., Безрукова, Д.А. Рецидивирующий бронхит у детей: состояние проблемы // – Астрахань: Научно-практический медицинский журнал. Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т.9, №1. – с. 29-37.
16. Самсыгина, Г.А. Часто болеющие дети: проблемы и современное состояние дел // – Москва: Педиатрия, неонатология, – 2014, № 6. – с. 15-18.
17. Савенкова, Н.Д. Способ прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей. Патент на полезную модель № 2676477, МПК

- G01N33/48 Российская Федерация / Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Рубальский О.В., Голубкина С.А. – 2018. Бюл. № 1.
18. Соловьева, Н.А. Ильенкова, Н.А., Смирнова, С.В. Бронхообструктивный синдром у детей грудного возраста // – Москва: Российский педиатрический журнал. – 2014. – № 4, – с. 32-38.
19. Castro-Rodriguez, J., Rodigo, G. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis // Pediatrics, – 2009. 123(3). – p. 519-525.
20. Savenije, O., Granell, R., Caudri, O. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA // Allergy and Clinical Immunology, – 2011. 127(6), – p. 1505-1512.
21. Antó, J. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes / Josep M Antó, Jean Bousquet, Mubecce Akdis [et al.] // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2017. Feb; 139(2). – p. 388-399.
22. Britton, J. Epidemiology of Childhood Asthma / J.Britton, S.Lewis, M.Giembycz [et al.] // Birkhauser Verlag/Switzerland. – 2000. – p. 25-56.
23. Brand, P. L. P. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach / P.L.P.Brand, E.Baraldi, H.Bisgaard [et al.] // European Respiratory Journal. – 2008. – Oct; 32(4), – p. 1096-1110.
24. Pembrey, L. Understanding asthma phenotypes: the World Asthma Phenotypes (WASP) international collaboration / L. Pembrey, M. L. Barreto, J. Douwes, et al // European Respiratory Journal. Open Research. – 2018. Oct; 32(4), – p. 1096-1110..
25. Spycher, B. Comparison of phenotypes of childhood wheeze and cough in 2 independent cohorts / Ben D Spycher 1, Michael Silverman, Anina M Pescatore [et al.] // Allergy and Clinical Immunology. – 2013. Nov; 132(5), – p.1058-1067.
26. Oksel, C. Distinguishing Wheezing Phenotypes from Infancy to Adolescence: A Pooled Analysis of Five Birth Cohorts // Ceyda Oksel 1, Raquel Granell 2, Sadia Haider [et al.] // Ann Am Thorac

- Soc. – 2019. Jul; 16(7), – p. 868-876.
27. *Spycher, B.A.* Disease Model for Wheezing Disorders in Preschool Children Based on Clinicians' Perceptions/ Ben D Spycher, Michael Silverman, Juerg Barben [et al.] // PLoS One. – 2009. Dec; 4(12), – p. 8533.
28. *Brand, P.L.P.* Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008 / Paul L.P. Brand, Daan Caudri, Ernst Eber [et al.] // European Respiratory Journal. – 2014. Apr; 43(4), – p. 1172–1177.
29. *Depner, M.* Clinical and Epidemiologic Phenotypes of Childhood Asthma / Martin Depner 1, Oliver Fuchs, Jon Genuneit [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2014. Jan; 189(2), № 2. – p. 129-38.