

doi : 10.52485/19986173_2023_2_141

УДК 616.248-022-053.2

Медведева А.С., Щербак В.А.

**РИСК РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ,
ПЕРЕНЁСШИХ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНУЮ ИНФЕКЦИЮ
В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; 672000, г. Чита, ул. Горького, 39А*

Резюме. Причины формирования бронхиальной астмы (БА) по сей день являются объектом большинства исследований. Известно, что перенесенные острые респираторные заболевания, имея определённую сезонность, могут вызывать периодическое возникновение обструкций дыхательных путей с дальнейшим формированием БА, что ведёт к учащению обращений за медицинской помощью и ухудшению качества жизни.

Научный обзор посвящен обобщению результатов современных исследований по отдаленным последствиям респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВИ), перенесенной в раннем возрасте. Использованы базы данных PubMED, РИНЦ. Ключевыми словами для поиска являлись: респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, ранний детский возраст, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, паливизумаб, нирсевимаб, мотавизумаб. Обнаружено 42187 статей по поисковым словам за последние 5 лет. Большинство публикаций отмечают патогенетическую связь между РСВИ и БА. Также авторы отмечают необходимость проведения иммунизации младенцев моноклональными антителами для предотвращения развития осложнений.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, ранний детский возраст, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, паливизумаб, нирсевимаб, мотавизумаб.

Medvedeva A.S., Shcherbak V.A.

**THE RISK OF DEVELOPING ASTHMA IN CHILDREN, WHO HAVE HAD RESPIRATORY
SYNCYTIAL INFECTION IN INFANCY***Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, Russia, 672000*

Abstract. The causes of the formation of bronchial asthma (BA) are the object of most research to this day. It is known that past acute respiratory diseases, having a certain seasonality, can cause periodic occurrence of airway obstruction, with the further formation of BA, which leads to an increase in requests for medical help and a deterioration in the quality of life.

The scientific review is devoted to summarizing the results of modern research on the long-term consequences of respiratory syncytial virus infection (RSVI) transferred at an early age. The databases PubMED, RSCI were used. The search keywords were: respiratory syncytial virus infection, early childhood, broncho-obstructive syndrome, bronchial asthma, palivizumab, nirsevumab, motavizumab. Found 42187 publications for search words over the past 5 years. Most publications note a pathogenetic relationship between RSVI and BA. The authors also note the need for immunization of infants with monoclonal antibodies to prevent the development of complications.

Key words: respiratory syncytial virus infection, early childhood, broncho-obstructive syndrome, bronchial asthma, palivizumab, nirsevumab, motavizumab.

Бронхиальная астма (БА) является тяжелым жизнеугрожающим заболеванием в детском возрасте [1]. Одним из таких факторов может служить респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВИ), перенесенная в раннем детском возрасте, однако взаимосвязи между данными видами патологии исследованы не полностью [2-4].

РСВИ является основным возбудителем инфекций верхних и нижних дыхательных путей у младенцев [3, 5, 6]. Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является причиной большого бремени болезней во всем мире и может проявляться в виде различных клинических синдромов у детей всех возрастов [7, 8]. Бронхиолит в возрасте до 1 года является наиболее частым клиническим проявлением, требующим госпитализации 24,2 на 1000 младенцев

каждый год в Великобритании. Показано, что на долю РСВ приходится 22% всех эпизодов острой инфекции нижних дыхательных путей у детей во всем мире [9]. Отсутствие стойкого иммунитета к РСВИ нередко приводит к реинфицированию [3, 10].

Цель научного обзора – обобщение результатов современных исследований по отдаленным последствиям РСВИ, перенесенной в раннем детском возрасте.

Обзор обобщает имеющуюся в литературе информацию (2018–2022 гг.), посвященную патогенетическим механизмам взаимосвязи РСВИ с развитием БА. Используются базы данных PubMED, РИНЦ. Ключевыми словами для поиска являлись: респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, ранний детский возраст, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, паливизумаб, нирсевимаб, мотавизумаб. Обнаружено 42187 публикаций по поисковым словам за последние 5 лет.

Респираторные вирусные инфекции являются наиболее важными триггерами обострений бронхиальной астмы. Риновирус (РВ), несомненно, является наиболее распространенным патогеном, постоянно циркулирующим в обществе. Этот вирус также выделяется среди других факторов своим большим разнообразием (около 170 генотипов), очень эффективной репликацией, тенденцией к созданию Th2-смещенной воспалительной среды и ассоциацией со специфическими генами (CDHR3) риска у людей, предрасположенных к развитию астмы. Снижение реакции интерферона, нарушение эпителиального барьера дыхательных путей, воздействие окружающей среды (в том числе, микробиом дыхательных путей и дефицит витамина D) увеличивают риск РВ и других вирусных инфекций [3].

В печати интенсивно обсуждается, действительно ли вирусные заболевания вызывают БА [11]. Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является ведущим возбудителем бронхолита, тогда как РВ начинает доминировать после 1 года жизни. Затрудненное дыхание, вызванное любым из этих вирусов, связано с более поздним развитием астмы, но риск выше для тех, кто страдает тяжелыми хрипами, вызванными РВ. Развитие БА, связанной с этими вирусами, имеет уникальные механизмы, но в целом РВ является фактором риска поздней атопической астмы, тогда как РСВ более вероятно связан с поздней неатопической астмой [12]. Лекарства, подавляющие воспаление (кортикостероиды, омализумаб), эффективно уменьшают вызванные РВ хрипы и обострения астмы.

Практически все дети раннего возраста сталкиваются с данной инфекцией, часть из них инфицируется неоднократно, а само заболевание, как правило, затрагивает нижние дыхательные пути, протекая в виде бронхолитов и пневмоний. Тяжелое течение РСВИ характерно, в основном, для недоношенных детей, в первом полугодии жизни, для детей с хронической бронхолегочной патологией и с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца [3, 13].

Для профилактики инфекции нижних дыхательных путей (НДП), вызванных РСВ, в настоящее время проводится иммунизация моноклональными антителами. Первым из них стал использоваться паливизумаб – гуманизированные моноклональные антитела IgG_{1K}, взаимодействующие с эпитопом А антигена слияния (белок F) РСВ. Его молекула состоит из человеческих (95%) и мышиных (5%) антител [14].

Другим немаловажным фактором риска развития БА является бронхолегочная дисплазия (БЛД), развивающаяся у недоношенных детей, инфицированных РСВ. В отечественном исследовании проанализированы 510 больных БЛД, из них у 34 была диагностирована БА. 263 ребенка за период ежегодного эпидемического сезона РСВИ получили 1-5 инъекций паливизумаба. Установлено, что у детей с БЛД, несформировавших БА, полный (3 инъекций) курс иммунизации получили 222 ребенка (90,2%) из 246, в то время как у младенцев, сформировавших БА, – только 3 (18%) из 17 ($p < 0,001$). Авторы сделали вывод, что развитие БА у детей с БЛД связано с неполным курсом (менее 3 введений) профилактики тяжелой РСВИ посредством моноклональных антител. А вот полный курс иммунопрофилактики (3 инъекций) существенно снижал риск развития БА ($p < 0,001$) [15]. Последующее влияние профилактики РСВИ на заболевания, которые протекают с

бронхообструктивным синдромом (БОС), является доказательством значимости этой инфекции как механизма в патогенезе развития бронхообструкции на первом году жизни у недоношенных детей, рожденных на поздних сроках гестации [3, 16]. В исследовании, проведенном в Бразилии, было включено 410 недоношенных детей (средний возраст 9 месяцев). Авторы также отмечают высокую эффективность паливизумаба в профилактике БА [17].

Другими моноклональными антителами, применимыми за рубежом для профилактики РСВИ, являются нирсевимаб и мотавизумаб. Данные литературы показывают, что однократная доза нирсевимаба защищает недоношенных младенцев от РСВИ [18, 19, 20]. В то время как в отношении мотавизумаба не обнаружено статистически значимой разницы с плацебо [21]. Авторы данного метаанализа, включавшего 7 рандомизированных клинических исследований, посчитали, что это возможно из-за того, что исследования проводились в странах с высоким уровнем дохода (США, Чили, Новая Зеландия, Австралия), где и без этого смертность среди младенцев от РСВИ низкая. В Российской Федерации зарегистрирован только паливизумаб, вот почему мы остановились более подробно только на этой молекуле. Попытка создания интраназальной формы паливизумаба или мотавизумаба не привела к повышению их эффективности [22].

Исследования Y. Zhou et al определили более стойкую связь между последующей астмой и одышкой у детей, у которых первая тяжелая РСВИ произошла в 6-23 месяца, по сравнению с теми, у кого первая тяжелая РСВИ произошла в 0-6 месяцев. Это дает новые данные для дальнейшей оценки ассоциации и программ вмешательства в отношении РСВИ [23]. Проведенные исследования P. Kitsantas и L. Nirmalraj, целью которых было изучение связи между РСВИ в раннем младенчестве, и такими состояниями здоровья, как БА и респираторная аллергия в возрасте 6 лет, в когорте детей из США, родившихся в срок без каких-либо медицинских проблем при рождении, показали, что у значительной части детей с РСВИ в младенчестве к 6 годам развилась астма (10,3%) или респираторная аллергия (9,4%). Анализы показали, что у детей с РСВИ в младенчестве повышалась вероятность развития БА (отношение шансов 1,99, 95% доверительный интервал 1,06-3,74) или респираторной аллергии (отношение шансов 2,13, 95% доверительный интервал 1,28-3,57) к 6 годам. Кроме того, риск развития астмы или респираторной аллергии к 6 годам значительно повышался при наличии в семейном анамнезе перенесенной РСВИ [24].

Тяжелая инфекция нижних дыхательных путей у младенцев и детей раннего возраста чаще всего вызывается РСВ [25]. РСВ поражает мельчайшие дыхательные пути, затрудняя дыхание, и у некоторых младенцев требуя медицинской помощи. Тяжесть зависит от дозы вируса, возраста ребенка, генотипа вируса и эффективности врожденных/адаптивных иммунных реакций [26]. Тяжелое заболевание коррелирует с более поздними симптомами: одышкой и астмой у некоторых детей. Адаптивный иммунный ответ является защитным, но ослабевает после каждой инфекции, вероятно, из-за способности белков RSV NS1/NS2 ингибировать врожденный иммунный ответ [27, 28].

По данным исследования M.C. Altman et al, целью которого было определить, будет ли РСВ-инфекция *ex vivo* эпителиальных клеток бронхов (ЭКБ) у детей с астмой индуцировать специфические паттерны экспрессии генов и были ли такие паттерны связаны с функцией легких у доноров ЭКБ, выявлено, что РСВИ ЭКБ от субъектов с астмой по сравнению с неинфицированными ЭКБ от субъектов с БА привела к значительному увеличению экспрессии 6199 генов. Наблюдалась значительно большая экспрессия 195 генов в ЭКБ у детей с БА и обструкцией дыхательных путей (ОФВ1/форсированная жизненная емкость < 0,85 и прогнозируемый ОФВ1 < 100%), чем в ЭКБ у детей с БА без обструкции или в ЭКБ у здоровых детей. Было обнаружено, что эти специфические гены сильно обогащены генами вирусного ответа, индуцируемыми параллельно с интерферонами типов I и III [29]. Авторами сделаны выводы, что ЭКБ от детей с БА демонстрируют большую экспрессию интерферонов I и III типов генов, стимулируемых интерфероном, чем клетки от детей с нормальной функцией легких, а экспрессия генов, ассоциированных с интерфероном, коррелирует со степенью

обструкции дыхательных путей. Эти результаты подтвердили V.N. Porto et al [30]. Следовательно, результаты свидетельствуют о том, что повышенная реакция эпителиальных клеток дыхательных путей на интерферон вирусной инфекции может быть механизмом, приводящим к снижению функции легких у детей, а в дальнейшем, и усугублять риски развития астмы.

В США проведено ретроспективное исследование. Была описана совокупная частота БА среди госпитализированных и амбулаторных младенцев после постановки диагноза РСВИ в течение трех независимых периодов наблюдения [31]. В период с 1 января 2007 года по 31 марта 2016 года пациенты в возрасте 0-2 лет с первым клиническим диагнозом РСВИ были идентифицированы с использованием интегрированной электронной базы данных медицинских записей Optum. Пациенты с диагнозом БА ≤ 30 дней после постановки диагноза РСВИ были исключены. Три когорты с 1, 3 и 5 годами наблюдения были стратифицированы по наличию или отсутствию специфических факторов высокого риска РСВИ, включая преждевременные роды и заранее определенные, ранее существовавшие сопутствующие заболевания. Были представлены результаты описательной статистики и логистической регрессии. Установлено, что 9811, 4524 и 1788 пациентов, инфицированных РСВИ с отрицательным фактором высокого риска были включены в 1, 3 и 5-летние независимые когорты соответственно. Из них у 6,5%, 6,9% и 5,8% соответственно была госпитализация, связанная с РСВИ. К концу наблюдения у 14,9%, 28,2% и 36,3% были события БА. В целом, в соответствующие когорты были включены 3030, 1378 и 552 РСВ-инфицированных пациентов с положительным фактором высокого риска. Из них 11,4%, 11,1% и 11,6% соответственно были госпитализированы с первичной РСВИ, а у 18,1%, 32,9% и 37,9% были последующие события БА в течение периода наблюдения. Логистическая регрессия подтвердила, что госпитализация, связанная с РСВИ, значительно увеличила вероятность развития БА ($P < 0,05$) у пациентов с положительным и отрицательным фактором риска. Таким образом, авторы доказали зависимость развития БА после перенесенной РСВИ, потребовавшей госпитализации младенца.

Работа S.J. Jadhao et al была проведена с анализом результатов иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции [32]. Установлено, что инфекция, вызванная РСВ, является основной причиной заболеваний дыхательных путей у детей раннего возраста на протяжении всей жизни. Младенческая инфекция также связана с более поздними респираторными заболеваниями, включая БА и обструктивную болезнь лёгких. Ознакомившись с данной работой, мы видим чёткую связь лабораторных методов диагностики в обнаружении причинно-значимого агента в развитии эпизодов обструкции НДП.

N. Nomaira et al определили вклад РСВ в последующее развитие тяжелой БА в различных подгруппах детей, подверженных риску тяжелого заболевания РСВИ. В исследование были включены все дети, родившиеся в Новом Южном Уэльсе в период с 2000 по 2010 год, с дальнейшим наблюдением до 31 декабря 2011 года. Когорта была разделена на три подгруппы: первая – дети из числа некоренного населения с высоким риском: дети из числа некоренного населения, родившиеся недоношенными или с низким весом при рождении; вторая – дети из числа коренного населения: дети матерей, чей статус коренного населения был зарегистрирован как абориген и/или житель островов Торресова пролива, и третья – дети из числа некоренного населения. Был проведён ретроспективный когортный анализ с использованием связанных административных данных на основе населения. При первой госпитализации с БА в разных подгруппах детей использовалась расширенная модель пропорциональных рисков Кокса для определения отношения шансов и 95% доверительный интервал. В результате исследования установлено, что высокий риск развития БА у детей, перенёсших РСВИ, не зависит от этнической принадлежности [33].

В литературе появляется все больше свидетельств, подтверждающих связь между инфекцией НДП, вызванной РСВ в раннем возрасте и рецидивирующими эпизодами БОС [34]. Было подсчитано, что у детей, перенёсших РСВИ в анамнезе риск развития астмы в 2-12 раз

выше [35]. Связь между РСВИ и траекторией развития сниженной функции легких сохраняется в подростковом и раннем взрослом возрасте, что позволяет предположить возможную роль РСВ даже в возникновении хронической обструктивной болезни легких [36, 37]. Вот почему ранний неонатальный период, по-видимому, открывает особые возможности для раннего вмешательства с целью профилактики хронических обструктивных заболеваний легких [38]. Механизмы, с помощью которых РСВИ способствует возникновению БОС, БА и нарушению функции легких, до конца не изучены, но, по-видимому, связаны с повреждением, вызванным непосредственно вирусом, и/или с ранее существовавшими предрасполагающими факторами [39]. В ожидании более глубокого понимания связи между РСВИ и хроническими заболеваниями легких, решающая роль педиатров и врачей заключается в разработке стратегий профилактики РСВИ, чтобы попытаться защитить здоровье органов дыхания детей на протяжении всей жизни [40].

Заключение. Дети раннего возраста, недоношенные дети, пациенты с бронхолегочной дисплазией в большей степени подвержены рисками заражения РСВИ, а в последующем и формированием эпизодов БОС. Паливизумаб эффективен в плане предотвращения случаев тяжелого течения РСВИ у младенцев, а, в дальнейшем, и развития у них БА. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительном росте численности больных БА во всем мире, особенно за последние два десятилетия. Лучшее понимание личных и экологических факторов риска и воспалительных механизмов, ведущих к БА, имеет решающее значение для разработки новых стратегий профилактики и лечения БА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Медведева А.С. – 50% (сбор и анализ литературы научного обзора, написание текста статьи).
Щербак В.А. – 50% (разработка концепции исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста).

Список литературы:

1. Потапова Н.Л. Жизнеугрожающая бронхиальная астма у детей: от предикторов до прогноза. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. 66(2). 29-34. – DOI 10.21508/1027-4065-2021-66-2-29-34.
2. Baraldi E., Checcucci Lisi G., Costantino C., Heinrichs J.H., Manzoni P., Riccò M., Roberts M., Vassilouthis N. RSV disease in infants and young children: Can we see a brighter future? Hum Vaccin Immunother. 2022. 18(4). 2079322. doi: 10.1080/21645515.2022.2079322.
3. Давыдова И.В. Отдаленные последствия респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, перенесенной в раннем детском возрасте. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2018. 97 (6). 156–161. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-156-161.
4. Cohen C., Zar H.J. Deaths from RSV in young infants-the hidden community burden. Lancet Glob Health. 2022. 10(2). e169-e170. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00558-1.
5. Laudanno S.L., Sánchez Yanotti C.I., Polack F.P. RSV Lower Respiratory Tract Illness in Infants of Low- and Middle-income Countries. Acta Med Acad. 2020. 49(2). 191-197. doi: 10.5644/ama2006-124.297.
6. Azzari C., Baraldi E., Bonanni P., Bozzola E., Coscia A., Lanari M., Manzoni P., Mazzone T., Sandri F., Checcucci Lisi G., Parisi S., Piacentini G., Mosca F. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. Ital J Pediatr. 2021. 47(1). 198. doi: 10.1186/s13052-021-01148-8.
7. Fan P., Liu Z., Zheng M., Chen M., Xu Y., Zhao D. Respiratory syncytial virus nonstructural protein 1 breaks immune tolerance in mice by downregulating Tregs through TSLP-OX40/OX40L-mTOR axis. Mol Immunol. 2021. 138. 20-30. doi: 10.1016/j.molimm.2021.07.019.

8. Matsuda S., Kato M., Koike T., Kama Y., Suzuki K., Enseki M., Tabata H., Hirai K., Yamada Y., Mochizuki H. Differences in Virus Detection and Cytokine Profiles between First Wheeze and Childhood Asthma. *Tokai J Exp Clin Med.* 2020. 45(1). 10-17.
9. Barr R., Green C.A., Sande C.J., Drysdale S.B. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther Adv Infect Dis.* 2019. 29(6). 2049936119865798. doi: 10.1177/2049936119865798.
10. Raita Y., Pérez-Losada M., Freishtat J., Harmon B., Mansbach J.M., Piedra P.A., Zhu Zh., Camargo C.A., Hasegawa K. Integrated omics endotyping of infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis and risk of childhood asthma. *Nat Commun.* 2021. 12(1). 3601. doi: 10.1038/s41467-021-23859-6.
11. Самсыгина Г.А. Дифференциальная диагностика причин частых острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2019. 98 (1). 193-200. DOI 10.24110/0031-403X-2019-98-1-193-200.
12. Wohlford E.M., Borrell L.N., Elhawary J.R., Plotkin B., Oh S.S., Nuckton T.J., Eng C., Salazar S., LeNoir M.A., Meade K., Farber H.J., Serebrisky D., Brigino-Buenaventura E., Rodriguez-Cintron W., Kumar R., Thyne S., Seibold M.A., Rodríguez-Santana J.R., Burchard E.G. Differential asthma odds following respiratory infection in children from three minority populations. *PLoS One.* 2020. 15(5). e0231782. doi: 10.1371/journal.pone.0231782. e. Collection 2020.
13. Jalink M.B., Langley M., Dodds L., Andreou P. Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants and Later Onset of Asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2019.38(11). 1121-1125. doi: 10.1097/INF.0000000000002432.
14. Кондратьева Е. И., Никонова В.С. Иммунизация больных муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2014. 93(4). 94-106.
15. Кршеминская И.В., Кравчук Д.А., Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Павлова Е.С., Ларина В.Н. Влияние иммунопрофилактики респираторно синцитиальной вирусной инфекции паливизумабом на развитие бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020. 99(2). 63-68. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-63-68.
16. Igde M., Kabasakal H., Ozturk O., Karatekin G., Aygun C. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus and subsequent development of asthma. *Minerva Pediatr.* 2018. 70(3). 252-259. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04368-1.
17. Manini M.B., Matsunaga N.Y., Gianfrancesco L., Oliveira M.S., Carvalho M.R.V., Ribeiro G.L.M.T., Morais E.O., Ribeiro M.A., Morcillo A.M, Ribeiro J.D., Toro A.A. Risk factors for recurrent wheezing in preterm infants who received prophylaxis with palivizumab. *J Bras Pneumol.* 2021. 47(5). e20210157. doi: 10.36416/1806-3756/e20210157.
18. Hammitt L.L., Dagan R., Yuan Y., Baca Cots M., Bosheva M., Madhi S.A., Muller W.J., Zar H.J., Brooks D., Grenham A, Wählby Hamrén U., Mankad V.S., Ren P., Takas T., Abram M.E., Leach A., Griffin M.P., Villafana T.; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2022. 386(9). 837-846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275. PMID: 35235726.
19. Griffin M.P., Yuan Y., Takas T., Domachowske J.B., Madhi S.A., Manzoni P., Simões E.A.F., Esser M.T., Khan A.A., Dubovsky F., Villafana T., DeVincenzo J.P.; Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020. 383(5). 415-425. doi: 10.1056/NEJMoa1913556.
20. Esposito S., Abu Raya B., Baraldi E., Flanagan K., Martinon Torres F., Tsolia M., Zielen S. RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol.* 2022. 13. 880368. doi: 10.3389/fimmu.2022.880368.
21. Sanders S.L., Agwan S., Hassan M, van Driel M.L., Del Mar C.B. Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. 8(8). CD009417. doi: 10.1002/14651858.CD009417.pub2.

22. Jacobino S.R., Nederend M., Reijneveld J.F., Augustijn D., Jansen J.H.M., Meeldijk J., Reiding K.R., Wuhler M., Coenjaerts F.E.J., Hack C.E., Bont L.J., Leusen J.H.W. Reformatting palivizumab and motavizumab from IgG to human IgA impairs their efficacy against RSV infection in vitro and in vivo. *MAbs*. 2018. 10(3). 453-462. doi: 10.1080/19420862.2018.1433974.
23. Zhou Y., Tong L., Li M., Wang Y., Li L., Yang D., Zhang Y. Recurrent Shortness of Breath and Asthma After Respiratory Syncytial Viral Bronchiolitis. *Front Pediatr*. 2021. 9. 649003. doi: 10.3389/fped.2021.649003.
24. Kitsantas P., Nirmalraj L. Effects of Respiratory Syncytial Virus Infection in Infancy on Asthma and Respiratory Allergy in 6-Year-Old Children. 2018. 111(11). 698-702. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000881.
25. Krilov L.R., Roberts N.J. Jr. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Update. *Viruses*. 2022. 14(10). 2110. doi: 10.3390/v14102110.
26. Mejias A., Wu B., Tandon N., Chow W., Varma R., Franco E, Ramilo O. Risk of childhood wheeze and asthma after respiratory syncytial virus infection in full-term infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020. 31(1). 47-56. doi: 10.1111/pai.13131. Epub 2019 Oct 23
27. Coutts J., Fullarton J., Morris C., Grubb E.B., Buchan S., Gray B.R., Thwaites R. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2020. 55(5). 1104-1110. doi: 10.1002/ppul.24676. Epub 2020 Feb 10.
28. Heinonen S., Rodriguez-Fernandez R., Diaz A, Rodriguez-Pastor S.O., Ramilo O, Mejias A. Infant Immune Response to Respiratory Viral Infections. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019. 39(3). 361-376. doi: 10.1016/j.iac.2019.03.005. Epub 2019 May 15
29. Altman M.C., Reeves S.R., Parker A.R., Whalen E., Misura K.M., Barrow K.A., James R.G., Hallstrand T.S., Ziegler S.F., Debley J.S. Interferon response to respiratory syncytial virus by bronchial epithelium from children with asthma is inversely correlated with pulmonary function. *J Allergy Clin Immunol*. 2018. 142(2). 451-459. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.004.
30. Porto B.N., Litvack M.L., Cen Y., Lok I., Bouch S., Norris M.J., Duan W., Ackerley C., Post M., Moraes T.J. Alveolar-like Macrophages Attenuate Respiratory Syncytial Virus Infection. 2021. 13(10). 1960. doi: 10.3390/v13101960.
31. San-Juan-Vergara H., Peeples M.E. Importance of Virus Characteristics in Respiratory Syncytial Virus-Induced Disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019. 39(3). 321-334. doi: 10.1016/j.iac.2019.04.001.
32. Jadhao S.J., Ha B., Mc Cracken C., Gebretsadik T., Rosas-Salazar C., Chappell J., Das S., Hartert T., Anderson L.J. Performance evaluation of antibody tests for detecting infant respiratory syncytial virus infection. *J Med Virol*. 2021. 93(6). 3439-3445. doi: 10.1002/jmv.26736.
33. Homaira N., Briggs N., Pardy C., Hanly M., Oei J.L., Hilder L., Bajuk B., Lui K., Rawlinson W., Snelling T., Jaffe A. Association between respiratory syncytial viral disease and the subsequent risk of the first episode of severe asthma in different subgroups of high-risk Australian children: a whole-of-population-based cohort study. *BMJ Open*. 2017. 7(11). e017936. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017936.
34. Priante E., Cavicchiolo M.E., Baraldi E. RSV infection and respiratory sequelae. *Minerva Pediatr*. 2018. 70(6). 623-633. doi: 10.23736/S0026-4946.18.05327-6.
35. Verwey C., Nunes M.C., Dangor Z., Madhi S.A. Pulmonary function sequelae after respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020. 55(7). 1567-1583. doi: 10.1002/ppul.24804.
36. Dinwiddie D.L., Denson J.L., Kennedy J.L. Role of the Airway Microbiome in Respiratory Infections and Asthma in Children *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2018. 31(4). 236-240. doi: 10.1089/ped.2018.0958. Epub 2018 Dec 12.
37. Fonseca W., Lukacs N.W., Ptaschinski C. Factors Affecting the Immunity to Respiratory Syncytial Virus: From Epigenetics to Microbiome. *Front Immunol*. 2018. 9. 226. doi: 10.3389/fimmu.2018.00226.

38. Harford T.J., Rezaee F., Gupta M.K., Bokun V., Naga Prasad S.V., Piedimonte G. Respiratory syncytial virus induces β 2-adrenergic receptor dysfunction in human airway smooth muscle cells. *Sci Signal*. 2021. 14(685). eabc1983. doi: 10.1126/scisignal.abc1983.
39. Zhang X., Zhang X., Zhang N., Wang X., Sun L., Chen N., Zhao S., He Q. Airway microbiome, host immune response and recurrent wheezing in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020. 31(3). 281-289. doi: 10.1111/pai.13183. Epub 2020 Jan 22.
40. Baraldi E., Bonadies L., Manzoni P. Evidence on the Link between Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Life and Chronic Obstructive Lung Diseases. *Am J Perinatol*. 2020. 37(S 02). S26-S30. doi: 10.1055/s-0040-1714345.

References:

1. Potapova N.L. Life-threatening bronchial asthma in children: from predictors to prognosis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021. 66(2). 29-34. – DOI 10.21508/1027-4065-2021-66-2-29-34. in Russian.
2. Baraldi E., Checcucci Lisi G., Costantino C., Heinrichs J.H., Manzoni P., Riccò M., Roberts M., Vassilouthis N. RSV disease in infants and young children: Can we see a brighter future? *Hum Vaccin Immunother*. 2022. 18(4). 2079322. doi: 10.1080/21645515.2022.2079322.
3. Davydova I.V. Long-term consequences of respiratory syncytial viral infection in early childhood. *Pediatrics, journal named after G.N. Speransky*. 2018. 97 (6). 156–161. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-156-161. in Russian.
4. Cohen C., Zar H.J. Deaths from RSV in young infants-the hidden community burden. *Lancet Glob Health*. 2022. 10(2). e169-e170. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00558-1.
5. Laudanno S.L., Sánchez Yanotti C.I., Polack F.P. RSV Lower Respiratory Tract Illness in Infants of Low- and Middle-income Countries. *Acta Med Acad*. 2020. 49(2). 191-197. doi: 10.5644/ama2006-124.297.
6. Azzari C., Baraldi E., Bonanni P., Bozzola E., Coscia A., Lanari M., Manzoni P., Mazzone T., Sandri F., Checcucci Lisi G., Parisi S., Piacentini G., Mosca F. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr*. 2021. 47(1). 198. doi: 10.1186/s13052-021-01148-8.
7. Fan P., Liu Z., Zheng M., Chen M., Xu Y., Zhao D. Respiratory syncytial virus nonstructural protein 1 breaks immune tolerance in mice by downregulating Tregs through TSLP-OX40/OX40L-mTOR axis. *Mol Immunol*. 2021. 138. 20-30. doi: 10.1016/j.molimm.2021.07.019.
8. Matsuda S., Kato M., Koike T., Kama Y., Suzuki K., Enseki M., Tabata H., Hirai K., Yamada Y., Mochizuki H. Differences in Virus Detection and Cytokine Profiles between First Wheeze and Childhood Asthma. *Tokai J Exp Clin Med*. 2020. 45(1). 10-17.
9. Barr R., Green C.A., Sande C.J., Drysdale S.B. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther Adv Infect Dis*. 2019. 29(6). 2049936119865798. doi: 10.1177/2049936119865798.
10. Raita Y., Pérez-Losada M., Freishtat J., Harmon B., Mansbach J.M., Piedra P.A., Zhu Zh., Camargo C.A., Hasegawa K. Integrated omics endotyping of infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis and risk of childhood asthma. *Nat Commun*. 2021. 12(1). 3601. doi: 10.1038/s41467-021-23859-6.
11. Samsygina G.A. Differential diagnosis of the causes of frequent acute respiratory infections in children. *Pediatrics, Journal named after G.N. Speransky*. 98 (1). 193-200. DOI 10.24110/0031-403X-2019-98-1-193-200. in Russian.
12. Wohlford E.M., Borrell L.N., Elhawary J.R., Plotkin B., Oh S.S., Nuckton T.J., Eng C., Salazar S., LeNoir M.A., Meade K., Farber H.J., Serebrisky D., Brigino-Buenaventura E., Rodriguez-Cintron W., Kumar R., Thyne S., Seibold M.A., Rodríguez-Santana J.R., Burchard E.G. Differential asthma odds following respiratory infection in children from three minority

- populations. PLoS One. 2020. 15(5). e0231782. doi: 10.1371/journal.pone.0231782. e. Collection 2020.
13. Jalink M.B., Langley M., Dodds L., Andreou P. Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants and Later Onset of Asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2019.38(11). 1121-1125. doi: 10.1097/INF.0000000000002432.
 14. Kondratieva E.I., Nikonova V.S. Immunization of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2014. 93(4). 94-106. in Russian.
 15. Krsheinskaya I.V., Kravchuk D.A., Ovsyannikov D.Yu., Bolibok A.M., Pavlova E.S., Larina V.N. Influence of immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection with palivizumab on the development of bronchial asthma in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics, journal named after G.N. Speransky.* 2020. 99(2). 63-68. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-63-68. in Russian.
 16. Igde M., Kabasakal H., Ozturk O., Karatekin G., Aygun C. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus and subsequent development of asthma. *Minerva Pediatr.* 2018. 70(3). 252-259. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04368-1.
 17. Manini M.B., Matsunaga N.Y., Gianfrancesco L., Oliveira M.S., Carvalho M.R.V., Ribeiro G.L.M.T., Morais E.O., Ribeiro M.A., Morcillo A.M., Ribeiro J.D., Toro A.A. Risk factors for recurrent wheezing in preterm infants who received prophylaxis with palivizumab. *J Bras Pneumol.* 2021. 47(5). e20210157. doi: 10.36416/1806-3756/e20210157.
 18. Hammitt L.L., Dagan R., Yuan Y., Baca Cots M., Bosheva M., Madhi S.A., Muller W.J., Zar H.J., Brooks D., Grenham A, Wählby Hamrén U., Mankad V.S., Ren P., Takas T., Abram M.E., Leach A., Griffin M.P., Villafana T.; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2022. 386(9). 837-846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275. PMID: 35235726.
 19. Griffin M.P., Yuan Y., Takas T., Domachowske J.B., Madhi S.A., Manzoni P., Simões E.A.F., Esser M.T., Khan A.A., Dubovsky F., Villafana T., DeVincenzo J.P.; Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020. 383(5). 415-425. doi: 10.1056/NEJMoa1913556.
 20. Esposito S., Abu Raya B., Baraldi E., Flanagan K., Martinon Torres F., Tsolia M., Zielen S. RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol.* 2022. 13. 880368. doi: 10.3389/fimmu.2022.880368.
 21. Sanders S.L., Agwan S., Hassan M, van Driel M.L., Del Mar C.B. Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. 8(8). CD009417. doi: 10.1002/14651858.CD009417.pub2.
 22. Jacobino S.R., Nederend M., Reijneveld J.F., Augustijn D., Jansen J.H.M., Meeldijk J., Reiding K.R., Wuhrer M., Coenjaerts F.E.J., Hack C.E., Bont L.J., Leusen J.H.W. Reformatting palivizumab and motavizumab from IgG to human IgA impairs their efficacy against RSV infection in vitro and in vivo. *MAbs.* 2018. 10(3). 453-462. doi: 10.1080/19420862.2018.1433974.
 23. Zhou Y., Tong L., Li M., Wang Y., Li L., Yang D., Zhang Y. Recurrent Shortness of Breath and Asthma After Respiratory Syncytial Viral Bronchiolitis. *Front Pediatr.* 2021. 9. 649003. doi: 10.3389/fped.2021.649003.
 24. Kitsantas P., Nirmalraj L. Effects of Respiratory Syncytial Virus Infection in Infancy on Asthma and Respiratory Allergy in 6-Year-Old Children. 2018. 111(11). 698-702. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000881.
 25. Krilov L.R., Roberts N.J. Jr. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Update. *Viruses.* 2022. 14(10). 2110. doi: 10.3390/v14102110.
 26. Mejias A., Wu B., Tandon N., Chow W., Varma R., Franco E, Ramilo O. Risk of childhood wheeze and asthma after respiratory syncytial virus infection in full-term infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020. 31(1). 47-56. doi: 10.1111/pai.13131. Epub 2019 Oct 23

27. Coutts J., Fullarton J., Morris C., Grubb E.B., Buchan S., Gray B.R., Thwaites R. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2020. 55(5). 1104-1110. doi: 10.1002/ppul.24676. Epub 2020 Feb 10.
28. Heinonen S., Rodriguez-Fernandez R., Diaz A., Rodriguez-Pastor S.O., Ramilo O., Mejias A. Infant Immune Response to Respiratory Viral Infections. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019. 39(3). 361-376. doi: 10.1016/j.iac.2019.03.005. Epub 2019 May 15
29. Altman M.C., Reeves S.R., Parker A.R., Whalen E., Misura K.M., Barrow K.A., James R.G., Hallstrand T.S., Ziegler S.F., Debley J.S. Interferon response to respiratory syncytial virus by bronchial epithelium from children with asthma is inversely correlated with pulmonary function. *J Allergy Clin Immunol.* 2018. 142(2). 451-459. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.004.
30. Porto B.N., Litvack M.L., Cen Y., Lok I., Bouch S., Norris M.J., Duan W., Ackerley C., Post M., Moraes T.J. Alveolar-like Macrophages Attenuate Respiratory Syncytial Virus Infection. 2021. 13(10). 1960. doi: 10.3390/v13101960.
31. San-Juan-Vergara H., Peeples M.E. Importance of Virus Characteristics in Respiratory Syncytial Virus-Induced Disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019. 39(3). 321-334. doi: 10.1016/j.iac.2019.04.001.
32. Jadhao S.J., Ha B., Mc Cracken C., Gebretsadik T., Rosas-Salazar C., Chappell J., Das S., Hartert T., Anderson L.J. Performance evaluation of antibody tests for detecting infant respiratory syncytial virus infection. *J Med Virol.* 2021. 93(6). 3439-3445. doi: 10.1002/jmv.26736.
33. Homaira N., Briggs N., Pardy C., Hanly M., Oei J.L., Hilder L., Bajuk B., Lui K., Rawlinson W., Snelling T., Jaffe A. Association between respiratory syncytial viral disease and the subsequent risk of the first episode of severe asthma in different subgroups of high-risk Australian children: a whole-of-population-based cohort study. *BMJ Open.* 2017. 7(11). e017936. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017936.
34. Priante E., Cavicchiolo M.E., Baraldi E. RSV infection and respiratory sequelae. *Minerva Pediatr.* 2018. 70(6). 623-633. doi: 10.23736/S0026-4946.18.05327-6.
35. Verwey C., Nunes M.C., Dangor Z., Madhi S.A. Pulmonary function sequelae after respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020. 55(7). 1567-1583. doi: 10.1002/ppul.24804.
36. Dinwiddie D.L., Denson J.L., Kennedy J.L. Role of the Airway Microbiome in Respiratory Infections and Asthma in Children *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2018. 31(4). 236-240. doi: 10.1089/ped.2018.0958. Epub 2018 Dec 12.
37. Fonseca W., Lukacs N.W., Ptaschinski C. Factors Affecting the Immunity to Respiratory Syncytial Virus: From Epigenetics to Microbiome. *Front Immunol.* 2018. 9. 226. doi: 10.3389/fimmu.2018.00226.
38. Harford T.J., Rezaee F., Gupta M.K., Bokun V., Naga Prasad S.V., Piedimonte G. Respiratory syncytial virus induces β 2-adrenergic receptor dysfunction in human airway smooth muscle cells. *Sci Signal.* 2021. 14(685). eabc1983. doi: 10.1126/scisignal.abc1983.
39. Zhang X., Zhang X., Zhang N., Wang X., Sun L., Chen N., Zhao S., He Q. Airway microbiome, host immune response and recurrent wheezing in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020. 31(3). 281-289. doi: 10.1111/pai.13183. Epub 2020 Jan 22.
40. Baraldi E., Bonadies L., Manzoni P. Evidence on the Link between Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Life and Chronic Obstructive Lung Diseases. *Am J Perinatol.* 2020. 37(S 02). S26-S30. doi: 10.1055/s-0040-1714345.