

УДК: 616.248-053.2-036.65:616.986.988-092

О. О. Речкіна

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Етіопатогенетичні механізми формування вірус-індукованого загострення бронхіальної астми у дітей

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, респіраторна вірусна інфекція, вірус-індуковане загострення астми.

Бронхіальна астма (БА) – актуальна проблема педіатрії та клінічної медицини в цілому. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я у теперішній час на БА хворіють 300 млн осіб у світі, при цьому кількість хворих із таким діагнозом стрімко зростає, подвоюючись кожні 15 років. Особливо швидкі темпи зростання захворюваності спостерігаються серед дітей [1, 2].

Поряд з цим не менш актуальною проблемою сьогодення є гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ). Актуальність проблеми зумовлена, перш за все, їх найбільшою питомою вагою (близько 90 %) у структурі інфекційної патології серед дітей всіх вікових груп, тенденцією до зростання захворюваності, високим ризиком виникнення у дітей тяжких синдромів (синдром крупа, бронхообструктивний синдром, нейротоксикоз, судомний синдром тощо) та ускладнень, що визначають тяжкість, тривалість і результат захворювання [3, 4]. При проведенні епідеміологічних досліджень у Швейцарії симптоми респіраторних інфекцій відмічалися у 93 % дітей першого року життя, при цьому в 46 % – у тяжкій формі; тривалість респіраторних симптомів становила 4 тижні [5]. У Росії діти переносять ГРВІ у 3,7 рази частіше порівняно з дорослими, а рівень щорічної захворюваності цими інфекціями становить 69 000 випадків на 100 000 дитячого населення. В Україні щорічно реєструється 4,5–5 млн випадків грипу та ГРВІ серед дітей [6].

Окрім вищезазначеного, саме дитячий вік – специфічний період, протягом якого відбуваються процеси дозрівання, в тому числі дихальної, імунної та нервової системи. Імунна та легенева системи у дітей раннього віку є незрілими, спостерігається підвищення сприйнятливості до впливу респіраторних вірусів.

Протягом останніх років у науковій літературі дискутується питання ролі ГРВІ у розвитку БА у дітей та її

загострень. Вперше про роль «застиуди» як причини загострення БА висловився W. Olser у 1892 році, коли віруси не були ще ідентифіковані як інфекційні збудники. Дані сучасних епідеміологічних та імунопатофізіологічних досліджень свідчать, що найбільш поширеною причиною загострення БА у 80–85 % випадків у дітей та приблизно у 75 % серед дорослих є ГРВІ [7, 8]. І хоча загострення БА залежать і від інших факторів (фенотипічних, анамнестичних, від проведеного лікування, тривалості загострення тощо), ці цифри вказують на важливу роль вірусів у цьому процесі. На сьогодні причиною респіраторних інфекцій є близько 300 видів вірусів, на частку бактеріальних респіраторних інфекцій припадає не більше 10 % [9].

Крім того, саме діти з БА особливо схильні до ГРВІ, при цьому респіраторні інфекції відіграють значну роль у виникненні загострень і прогресуванні захворювання [10]. Ці дані було підтверджено рядом досліджень. Було проведено вивчення ролі вірусної інфекції як причини загострення БА у дітей шкільного віку (9–11 років) [5]. Вірусна етіологія захворювання була виявлена у 80 % зареєстрованих епізодів зниження пікової швидкості видиху, 80 % епізодів хрипу та у 85 % випадків симптомів з боку верхніх дихальних шляхів, таких як кашель та хрипи. Збільшення симптомів астми відмічалось протягом 48 годин після появи симптомів ГРВІ та зберігалось до 2 тижнів. При цьому найбільш часто ідентифікували риновіруси, що становили до 60 % від усіх випадків інфекцій, які супроводжувалися свистячими хрипами.

На підставі аналізу сучасних літературних даних, використовуючи UpToDate, Cochrane Library, Clinical Evidence, Medline та MD-Consult, I. B. Смоленов [11] встановив, що респіраторні вірусні інфекції впливають на розвиток астми та є найбільш частою причиною

появи свистячих хрипів і збільшення симптомів астми. При проведенні порівняльного аналізу частоти сезонних спалахів ГРВІ та випадків госпіталізації з приводу загострення БА у дітей та дорослих була виявлена чітка кореляція [12]. Характерно, що у 60 % госпіталізованих дітей та у 30 % дорослих віруси було ідентифіковано культуральними та серологічними методами. Виявлено також зв'язок вірусної інфекції із летальним наслідком астми.

Незважаючи на підвищений інтерес спеціалістів до вказаної проблеми, на сьогодні єдиного погляду на етіологію вірус-індукованого загострення БА так і не склалося. На думку дослідників, вплив, який вірусна інфекція чинить на розвиток та загострення вже існуючої у хворого БА, залежить від віку дитини й типу вірусу [13, 14]. При цьому спектр збудників ГРВІ у хворих з алергічною патологією більш широкий та асоціації вірусів більш різноманітні, ніж у дітей без atopії. Вірусологічні дослідження доводять, що бронхіальну обструкцію здатні викликати різні віруси: респіраторно-синтиціальний вірус (РС-вірус), людський риновірус (ЛРВ), віруси грипу А і В, аденовіруси, віруси парагрипу, коронавіруси, ентеровіруси та інші. Найчастіше (до 80 % всіх вірус-індукованих загострень астми) у дорослих і дітей старшого віку причиною бронхіальної обструкції є риновіруси – віруси семейства *Picornaviridae*, близько 15 % вірусних загострень астми викликають віруси грипу, у 4 % – ентеровіруси і в 2 % випадків – РС-вірус [15]. При цьому симптоми астми у підлітків з'являються протягом перших двох днів захворювання і зберігаються до 2 тижнів [5]. На перебіг алергічних захворювань дихальних шляхів можуть впливати і віруси групи герпесу, зокрема цитомегаловірусна інфекція [45].

У дітей молодшого віку основну роль у виникненні обструкції відіграє РС-вірус (віруси, що найчастіше викликають простудні захворювання). При цьому вони більше розглядаються як фактор, що підвищує ризик формування БА. Проте переконливо доведено пріоритетну роль грипу та РС-вірусної інфекції саме у розвитку загострення [16]. Доведено, що у дітей до 2 років респіраторні інфекції, викликані РС-вірусом, є найбільш частою причиною появи свистячих хрипів. І хоча епізоди свистячого дихання у дітей 1–2-го років життя більше вказують на вірусний бронхіоліт, слід мати на увазі також вірус-індуковане загострення недиагностованої БА.

За даними багатьох досліджень найбільш часто (у 2/3 випадків) загострення БА пов'язано з ЛРВ [17–20]. Так, M. Wos та співавтори виявили імуногістохімічним методом у біоптаті бронхів ЛРВ у 73 % хворих БА порівняно з 22 % у групі контролю здорових осіб ($p < 0,001$) [18]. Kling та колеги виявили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) РНК ЛРВ у 82 % та РНК РС-вірусу у 12 % дітей віком 4–12 років, що поступили у відділення реанімації з тяжким загостренням БА, із них: після 6 тижнів – у >40 %, а через 6 місяців після загострення – у 25 % дітей [19]. Через 6 тижнів після інфекції наявність антигенів ЛРВ у циркулюючій крові дітей раннього віку, які були госпіталізовані з приводу загострення БА, була підтверджена в іншому дослідженні [20]. Є дані, що вказують на наявність вірусів у біоптаті бронхів навіть у період ремісії БА.

Ще одна особливість характерна, головним чином, для педіатричної практики: діти з алергічними захворюваннями хворіють набагато частіше ГРВІ та триваліше, ніж неатоїки [21]. Спостереження за дітьми дозволило вченим дійти висновку, що перечить «гіпотезі гігієни»: перенесені у ранньому віці ГРВІ не виявляють протективного ефекту у розвитку БА, алергічного риніту або сенсibiliзації, а навпаки – підвищують ризик їх виникнення [22].

Більшість дослідників відмічають більш виражені симптоми респіраторної інфекції на фоні загострення БА у дітей та дорослих. За даними P. Херападакі та співавторів [23], бронхіальна гіперчутливість зберігається у дітей, хворих на БА, після перенесеної ГРВІ від 5 до 11 тижнів. У дорослих хворих БА на фоні ГРВІ, що індукована ЛРВ, відмічаються виражені зміни функції зовнішнього дихання, збільшення рівнів еозинофілів та лейкоцитів у крові, а також еозинофільна інфільтрація слизової оболонки бронхів [24]. Message та співавтори [8] застосували модель експериментальної риновірусної інфекції та виявили у хворих з легкою формою БА більш виражені (у 6 разів) симптоми нижніх дихальних шляхів, збільшення кількості еозинофілів у лаважній рідині бронхів, лейкоцитів і нейтрофілів у мокроті порівняно зі здоровими волонтерами. Інші автори, навпаки, вважають, що пацієнти з БА, особливо легкої форми, не відрізняються за клінічними симптомами респіраторної інфекції від здорових осіб.

З усіх видів запалення, що зумовлені інфекційними агентами, «вірусне» запалення найбільш різноманітне у своїх проявах. Багато років проводяться дослідження вивчення механізмів впливу респіраторних вірусів на виникнення та характер перебігу алергії. У цих дослідженнях можна виділити два аспекти. З одного боку, активно вивчається здатність респіраторних вірусів викликати загострення і ускладнення БА за рахунок безпосереднього впливу на бронхо-легеневу реактивність [23, 25–27], з іншого – розглядаються можливості впливу вірусної інфекції на раннє формування алергічної реактивності внаслідок посилення сенсibiliзації до алергенів [28–31].

Аналіз інформаційних джерел свідчить, що вчені відокремлюють найбільш значущі фактори у процесах взаємодії гострого запалення при вірусній інфекції та хронічного – при БА. Незважаючи на багатогранність патогенезу взаємозв'язку респіраторної вірусної інфекції та загострення БА, можливість розвитку вірус-індукованої астми насамперед пов'язують зі здатністю респіраторних вірусів стимулювати гіперреактивність бронхів, який є провідним критерієм БА [13, 14, 32, 33]. Під час розвитку вірус-індукованої бронхіальної обструкції відбувається збільшення гіперреактивності дихальних шляхів – як чутливості, так і сили відповіді бронхів на різні подразники. Окрім того, відбувається підсилення основного патогенетичного механізму БА – «еозинофільного» запалення дихальних шляхів, оскільки респіраторні віруси (в першу чергу, рино- та РС-віруси), мають здатність активувати еозинофіли. Отже, морфологічний субстрат запалення при вірусній інфекції співпадає

із субстратом при БА та відбувається їх синергічна взаємодія [34]. Набувають значення і порушення нейрорегуляторних механізмів, ураження епітелію дихальних шляхів, що посилюють обструкцію перекриттям просвіту дрібних бронхів слизом, клітинним детритом. У доповнення підключаються імунні механізми: респіраторні віруси здатні посилювати реакції гіперчутливості як сповільненого, так й негайного типу у відповідь на алергенну стимуляцію, до деяких вірусів знайдено специфічні противірусні IgE [35, 36].

Ці механізми було доведено на експериментальних моделях. Так, експериментальні дослідження, що були проведені на добровольцях з БА, яких заражали вірусною інфекцією, дозволили оцінити реактивність дихальних шляхів у динаміці інфекційного процесу [37]. Так, у хворих на середньотяжку БА, що були уражені вірусом РВ-16, було виявлено підвищення чутливості бронхів протягом гострої інфекції та повернення до вихідного рівня тільки через тиждень після інокуляції вірусу. Максимальна відповідь на вдихуваний метахолін була суттєво вище протягом гострої інфекції РВ-16 та залишалася на високому рівні до 15-го дня після гострої стадії. Було підтверджено, що вірусна інфекція може збільшувати як реактивність нижніх дихальних шляхів, так і величину бронхоконстрикції. В іншому дослідженні [38] було продемонстровано запалення слизової оболонки бронхів та появу еозинофілії після перенесеної вірусної інфекції, що зберігалось після клінічного одужання. Рівень IgE збільшувався в атопиків та був нормальним у інших осіб. Рівень вірус-специфічних IgE корелює з імовірністю виникнення повторних епізодів свистячих хрипів.

Встановлено генетичні особливості, що детермінують сприйняття організму до тяжких вірусних інфекцій, порушення у вродженій та адаптивній імунній системі у відповідь на вірусну інфекцію [39–43]. За даними опублікованих досліджень спостерігається дефіцит продукції епітеліальними клітинами антивірусних інтерферонів I типу (IFN- α та IFN- β), які в нормі впізнають РНК вірусу, що призводить до апоптозу інфікованих клітин, обмеження реплікації вірусу та його вивільнення. Wark та співавтори [39] повідомили, що при інфікуванні епітеліальних клітин бронхів хворих на БА лРВ відбувається 50-кратне збільшення РНК вірусу в супернатанті хворих порівняно зі здоровими особами. Крім того, клітини хворих продукували у 2,5 разу менше IFN- β . Саме неможливість епітеліальних клітин продукувати IFN- β , коли вони інфікуються лРВ, на думку вчених, свідчить про важливу роль дефекту вродженого імунітету як одного з механізмів персистуючого перебігу БА. В останні роки було встановлено, що при вірус-індукованому загостренні БА також відбувається дефіцит інтерферону III типу – IFN- λ [41].

Дослідження, що проводилися *in vitro*, довели зниження продукції інтерферону у хворих на БА залежно від тяжкості перебігу захворювання та інфікованості лРВ. Так, продукція IFN- α і IFN- γ лейкоцитами була нижче за норму у 5 та 11 разів відповідно [44, 45]. На думку інших вчених, не менш важливу роль відіграє

адаптивний імунітет, коли вірус-специфічна Т-клітинна відповідь характеризується дисбалансом Th1/Th2 зі зниженням продукції IFN- γ і переважанням процесів алергічного запалення [46], вивільненням та запуском каскаду протизапальних цитокінів та хемокинів Т-клітинами. Водночас, на фоні ГРВІ наявні імунологічні порушення у дітей з БА можуть поглиблюватися, а отже – супроводжуватися затяжним перебігом респіраторної інфекції, приєднанням ускладнень [47]. Згідно з сучасними уявленнями дисбаланс цитокінового профілю при вірусних інфекціях, що орієнтований на Т-хелпери 1-го або 2-го типу (Th1, Th2), має важливе значення при хронізації інфекційних захворювань [48, 49]. З іншого боку, дефіцит IL4, що здатний блокувати спонтанну та індуковану продукцію протизапальних цитокінів, може викликати необмежений розвиток запалення та приєднання аутоімунного ураження тканин.

У 2007 році було опубліковано документ GA²LEN і InterAirways [50], у якому представлено знання щодо сучасного погляду на механізми розвитку вірус-індукованої БА. Слід визнати, що за результатами аналізу 162 наукових публікацій провідним вченим не вдалося дійти остаточного висновку про те, які ж основні механізми загострень БА при вірусних інфекціях: докази, що підтверджують причинний зв'язок, є недостатніми, а механізми – не зовсім зрозумілими.

Отже, механізми розвитку вірус-індукованого загострення БА вкрай складні та недостатньо вивчені. У теперішній час відсутні чіткі критерії діагностики та профілактики, а також підходи до ведення цієї групи хворих. Респіраторні вірусні інфекції можуть чинити значний вплив на розвиток астми та є найбільш частотою причиною появи свистячих хрипів та збільшення частоти симптомів вже існуючої астми. Кінцевою ціллю є створення нової стратегії лікування та профілактики загострень БА, що пов'язані з вірусною інфекцією.

Література

1. Бей, Л. В. Бронхіальна астма у дітей раннього віку: особливості діагностики та лікування [Текст] // Здоров'я України. – 2011. – № 2 (14). – С. 45–46.
2. Недельская, С. Н. Место антагонистов лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы у детей [Текст] / С. Н. Недельская, О. П. Пахальчук, Е. В. Раскина // Астма та алергія. – 2011. – № 1. – С. 58–61.
3. Охотникова, Е. Н. Эффективность анаферона детского в комплексном лечении детей дошкольного возраста в комплексном лечении детей дошкольного возраста с острыми респираторными инфекциями [Текст] / Е. Н. Охотникова, Н. Ю. Яковлева // Современная педиатрия. – 2009. – № 4 (26). – С. 77–79.
4. Бережной, В. В. Острые респираторные вирусные заболевания у детей и подростков [Текст] / В. В. Бережной, И. Б. Ершова, Е. Н. Кузнецова. – Луганск, 2003. – С. 117.
5. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children [Text] / S. L. Johnston, P. K. Pattemore, G. Sanderson et al. // Br. Med. J. – 1995. – V. 310. – P. 1225–1229.
6. Крамарев, С. А. Патогенетическая терапия острых респираторных инфекций у детей [Текст] // Современная педиатрия. – 2010. – №4 (32). – С. 128–131.

7. *Мачарадзе, Д. Ш.* Вирусы и астма: больше вопросов, чем ответов [Текст] // *Лечащий врач.* – 2009. – № 10. – С. 15–21.
8. *Rhinovirus-induced* lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production [Text] / S. Message, V. Laza-Stanca, P. Mallia et al. // *Proc Nat Acad Scien.* – 2008. – Vol. 105. – P. 13562–13567.
9. *Сепиашвили, Р. И.* Вирусы и астма: в чем связь? [Текст] / Р. И. Сепиашвили, Д. Ш. Мачарадзе, Т. А. Славянская // *Астма.* – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 5–7.
10. *Булгакова, В. А.* Респираторная вирусная инфекция у детей и подростков с аллергической патологией [Текст] / В. А. Булгакова, И. И. Балаболкин, Т. Б. Сенцова // *Детские инфекции.* – 2005. – Т. 4. – № 4. – С. 17–24.
11. *Смоленов И. В.* Астма и свистящие хрипы, индуцированные вирусной инфекцией [Текст] // *Consilium-medicus.* – 2001. – Том 3, № 9. – С. 12–15.
12. *Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children* [Text] / C. S. Murray, G. Poletti, T. Kebabdzic et al. // *Thorax.* – 2006. – V. 61. – P. 376–382.
13. *Stark, J. M.* Respiratory virus infection and airway hyperreactivity in children [Text] / J. M. Stark, W. W. Busse // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 1991. – V. 2. – P. 95.
14. *Dakhama, A.* Pathogenesis and Biomechanisms Virus-Induced Airway Dysfunction [Text] // Azzeddine Dakhama, Young Mok Lee, Erwin W. Gelfand // *Pediatric Infectious Disease Journal.* – 2005. – V. 24, № 11. – S. 159–167.
15. *Булгакова, В. А.* Роль респираторно-вирусных инфекций в развитии воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме у детей [Текст] / В. А. Булгакова, Т. Б. Сенцова, И. И. Балаболкин // *Материалы IX Съезда педиатров России.* – М., 2001. – С. 515–516.
16. *The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology* [Text] / N.W. Johnston, S. L. Johnston, J. M. Duncan, J. M. Greene et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – V. 115. – P. 132–138.
17. *Papadopoulos N.* Mechanisms of rhinovirus induced asthma [Text] // N. Papadopoulos, A. Papi, S. Psarras, S. Johnston // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – V. 5, Issue 3. – P. 255–260.
18. *Wos, M.* The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma [Text] / M. Wos, M. Sanak, J. Soja // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – V. 177 (10). – P. 1082–1089.
19. *Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children* [Text] / S. Kling, H. Donneringer, Z. Williams et al. // *Clin. Exp. Allergy.* – 2005. – V. 35 (5). – P. 672–678.
20. *Modulation of the epithelial inflammatory response to rhinovirus in an atopic environment* [Text] / M. Xatzipsalti, F. Psarros, G. Konstantinou et al. // *Contrib. Microbiol.* – 2007. – V. 14. – P. 33–41.
21. *Ciprandi, G.* Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children [Text] / G. Ciprandi, M. A. Tosca, L. Fasce // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2006. – V. 17, № 5. – P. 389–391.
22. *Early Respiratory Infections, Asthma, and Allergy: 10-Year Follow-up of the Oslo Birth Cohort* [Text] / P. Nafstad, B. Brunekreef, A. Skrondal, P. Nystad // *Pediatrics.* – 2005. – V. 116, № 2. – P. 255–262.
23. *Xepapadaki, P.* Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy [Text] / P. Xepapadaki, N. G. Papadopoulos, A. Bossios // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – V. 116, № 2. – P. 299–304.
24. *Exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): focus on virus induced exacerbations* [Text] / P. Mallia, M. Contoli, G. Caramori et al. // *Curr. Pharm. Des.* – 2007. – V. 13, № 1. – P. 73–97.
25. *Validity of the common cold questionnaire (CCQ) in asthma exacerbations* [Text] / H. Powell, J. Smart, L. G. Wood et al. // *PLoS One.* – 2008. – V. 19, № 3. – P. 1802.
26. *Mohapatra, S. S.* Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma [Text] / S. S. Mohapatra, S. Boyapalle // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2008. – V. 21 (3). – P. 495–504.
27. *Corne, J. M.* Mechanisms of virus induced exacerbations of asthma [Text] / J. M. Corne, S. T. Holgate // *Thorax.* – 1997. – V. 52. – P. 380–389.
28. *Acute respiratory symptoms and general illness during the first year of life: a population-based birth cohort study* [Text] / Von Linstow M., Holst K., Larsen K. et al. // *Pediatr. Pulmonol.* – 2008. – V. 43. – P. 584–593.
29. *Prospectively assessed incidence, severity, and determinants of respiratory symptoms in the first year of life* [Text] / Latzin P., Frey U., Roiha H. L. et al. // *Pediatr. Pulmonol.* – 2007. – V. 42, № 1. – P. 41–50.
30. *Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children* [Text] / D. Jackson, R. Gangnon, M. Evans et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – V. 178, № 7. – P. 667–672.
31. *Carroll, K. N.* The severity – dependent relationship of infant bronchiolitis on the and morbidity of early childhood asthma [Text] / K. N. Carroll, P. Wu, T. Gebretsadik // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – V. 123, № 5 – P. 1055–1061.
32. *Virus-induced Airway Hyperresponsiveness and Asthma* [Text] / G. Folkerts, W.W. Busse, F. P. Nijkamp et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – V. 157, № 6. – P. 1708–1720.
33. *Muether, P. S.* Variant effect of first- and second-generation antihistamines as clues to their mechanism of action on the sneeze reflex in the common cold [Text] / P. S. Muether, J. M. Gwaltney // *Clinical Infectious Diseases.* – 2001. – V. 33. – P. 1483–1488.
34. *Respiratory Viruses, Eosinophilia and Their Roles in Childhood Asthma* [Text] / Zak Callaway, Chang-Keun Kim // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2011. – V. 155. – P. 1–11.
35. *Holgate, S.* Rhinoviruses in the pathogenesis of asthma: the bronchial epithelium as a major disease target [Text] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – V. 118, № 3. – P. 587–590.
36. *Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы* [Текст] / А. Г. Чучалин, Т. П. Оспельникова, Г. Л. Осипова и соавт. // *Пульмонология.* – 2007. – № 5. – С. 32–34.
37. *DeMore, J.* Similar colds in subjects with allergic asthma and non-atopic subjects after inoculation with rhinovirus-16 [Text] / J. DeMore, E. Weisshaar, R. Vrtis // *Pediatrics.* – 2009. – V. 124, I. 2. – P. 245–252.
38. *Experimental rhinovirus 16 infection causes variable airway obstruction in subjects with atopic asthma* [Text] / K. Grunberg et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – V. 160. – P. 1375–1380.
39. *Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus* [Text] / P. A. Wark., S. L. Johnston, F. Bucchieri et al. // *J. Exp. Med.* – 2005. – V. 201, № 6. – P. 937–947.
40. *Respiratory virus induction of alpha-, beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells* [Text] / M. R. Khaitov, Laza-Stanca, M. R. Edwards et al. // *Allergy.* – 2009. – V. 64, I. 3. – P. 375–386.
41. *Изучение роли респираторных вирусов в этиологии и патогенезе бронхиальной астмы* [Текст] / М. Р. Хаитов, Л. П. Алексеев, Д. Ю. Трофимов и соавт. // *Иммунология.* – 2003. – Т. 24, № 2. – P. 96–99.
42. *Leigh, R.* Human rhinovirus infection enhances airway epithelial cell production of growth factors involved in airway remodeling [Text] / R. Leigh, W. Oyelusi, S. Wiehler // *Pediatr. Pulmonol.* – 2007. – V. 42, № 12. – P. 1125–1233.
43. *Van, Elden* Enhanced severity of virus associated lower respiratory tract disease in asthma patients may not be associated with delayed viral clearance and increased viral load in the upper respiratory tract [Text] / Van Elden L., Sachs A., Van Loon A. // *Clin. Virol.* – 2008. – V. 41. – P. 116–121.
44. *Interleukin-10 Gene expression in acute virus-induced asthma* [Text] / T.V. Grissell, H. Powell, D. R. Shafren et al. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2005. – V. 172. – P. 433–439.
45. *Cytomegalovirus infection alters Th1/Th2 cytokine expression, decreases airway eosinophilia, and enhances mucus production in allergic asthma* [Text] / C. A. Wu, L. Puddington, H. E. Whiteley et al. // *Airway Disease. J. Immunol.* – 2001. – V. 167, № 5. – P. 2798–2807.

46. *Аліфанова, С. В.* Диференційний підхід до лікування дітей, хворих на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт, в залежності від вихідного стану системи інтерферону [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.10 «Педіатрія» / С. В. Аліфанова. – Дніпропетровськ, 2005. – 24 с.

47. *Балаболкин, И. И.* Влияние вирусных инфекций на состояние гуморального и клеточного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями [Текст] / И. И. Балаболкин, Т. Б. Сенцова, В. А. Булгакова и соавт. // Иммунология. – 2005. – №1. – С. 21–25.

48. *Больбот, Ю. К.* Сучасні підходи до лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей з бронхіальною астмою [Текст] / Ю. К. Больбот, О. В. Чабанюк // Запорожский мед. журнал. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 7–10.

49. *Роль респіраторних вірусів в розвитку алергії* [Текст] / В. Б. Гервасиева, В. В. Сверановская, Ю. А. Штерншиш, Б. Ф. Семенов // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 3–8.

50. *Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2 LEN and InterAirways document* [Text] / N. G. Papadopoulos, P. Xerapadaki, P. Mallia et al. // Allergy. – 2007. – V. 62, № 5. – P. 457–470.

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННОГО ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Е. А. Речкина

Резюме. В статье представлен анализ этиопатогенетических механизмов формирования вирус-индуцированного обострения бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: астма, дети, респираторная вирусная инфекция, вирус-индуцированное обострение астмы.

ETIOPATHOGENIC MECHANISMS OF FORMING OF VIRUS-INDUCED EXACERBATIONS OF ASTHMA IN CHILDREN

О. О. Rechkina

Summary. The paper presents an analysis of the etiopathogenic mechanisms of formation of virus-induced exacerbation of asthma in children.

Key words: asthma, children, respiratory viral infection, virus-induced asthma exacerbations.