УДК: 616.248.036:576.858

А. Я. Дзюблик, Н. И. Гуменюк, Г. Б. Капитан, С. И. Панчук, В. А. Ячник

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Роль инфекционных агентов в развитии и обострении бронхиальной астмы

Ключевые слова: бронхиальная астма, бронхообструктивный синдром, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус человека, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Роль инфекционных агентов в возникновении и персистировании воспалительного процесса у пациентов с бронхиальной астмой (БА) вызывает все больший интерес [1].

Респираторные инфекции связаны с заболеваниями, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом (БОС) во всех возрастных группах, а также могут оказывать влияние на развитие и обострение БА. Предполагают, что инфекции дыхательных путей, вызванные вирусами [2–4], хламидиями [5–8] или микоплазмами [6, 9–11], могут играть существенную роль в патогенезе БА. Было показано, что из всех респираторных патогенов вирусы эпидемиологически связаны с астмой в нескольких направлениях. Во-первых, некоторые вирусы, ассоциированные с БОС у детей грудного возраста, теоретически могут приводить к возникновению астматического фенотипа [12, 13]. Во-вторых, дети, которые сталкиваются с серьезными вирусными респираторными инфекциями в раннем возрасте, имеют больше шансов заболеть БА в старшем возрасте [4, 12, 14]. Кроме того, у детей и взрослых с установленным диагнозом БА вирусные инфекции верхних отделов дыхательных путей играют ключевую роль в возникновении инфекционных обострений БА [14–16].

Что касается инфекций, вызванных другими микроорганизмами, интерес исследователей сосредоточен на хламидиях и микоплазмах – возможных факторах, вносящих свой вклад как в обострения, так и в усугубление тяжести БА. Наконец, было продемонстрировано, что колонизация верхних отделов дыхательных путей распространенными бактериальными возбудителями в грудном возрасте увеличивает риск возникновения БА в дальнейшем [21].

Эпидемиология

В некоторых исследованиях документально подтверждено, что пики заболеваемости БА в раннем детском возрасте с частотой до пяти новых случаев на 1000 человек в год более распространены среди мальчиков [22–24]. Заболеваемость снижается в подростковом возрасте, а затем снова увеличивается в юности с инверсией гендерной предрасположенности в пользу женского пола после наступления половой зрелости [20–25]. В то время как экзема и семейный анамнез БА являются доминирующими неинфекционными факторами риска для БА детского возраста, триггеры заболевания, развившегося в зрелом возрасте, определены хуже [26–28]. Воздействие профессиональных вредностей, а также курение играют меньшую роль, в то время как аллергический или неатопический ринит связывают с возникновением заболевания во множестве исследований [29–32]. Что касается показателей ремиссии, то у пациентов, у которых заболевание развилось в возрасте до 10 лет, вероятность ремиссии достигает 63 %, а у тех, у кого оно возникло в зрелом возрасте, этот показатель составляет лишь 5–15 % [24, 33]. Это согласуется с утверждением, что у детей и взрослых астма может иметь некоторые важные клинические отличия, причем у последних более распространена резистентность к гормональной терапии [34, 35]. Тем не менее, респираторная инфекция – наиболее распространенный острый воспалительный триггер применительно к БА [36].

Два наиболее распространенных вирусных заболевания, приводящих к возникновению инфекций нижних отделов дыхательных путей и БОС в грудном возрасте, – это инфекции, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) и риновирусом человека (РВЧ).

Jartti и соавторы определили этиологию заболеваний, сопровождающихся БОС, у 293 госпитализированных детей [37]. Из 76 детей с обнаруженным вирусом 54 % пациентов имели РСВ, 42 % – пикорнавирусы (РВЧ и энтеровирус), а 1 % – метапневмовирус человека (МПВЧ). С 1980 по 1996 гг. частота госпитализации детей с бронхиолитом существенно возросла [37], и РСВ являлся этиологическим фактором приблизительно в 70 % указанных случаев. У детей более старшего возраста доминировали респираторные пикорнавирусы (65 % детей в возрасте 1–2 года и 82 % – в возрасте ≥ 3 лет) [38]. К первому году 50–65 % детей оказываются инфицированы РСВ, а к двум годам этот показатель достигает почти 100 % [39].

Респираторные вирусные инфекции и обострение БА

Связь между вирусной инфекцией и обострениями БА была обнаружена благодаря разработке чувствительных диагностических тестов, основанных на технологиях полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или микрочипов по выявлению вирусов, которые трудно культивировать, таких как РВЧ, МПВЧ и бокавируса.

Проспективные исследования показали, что до 85–95 % обострений БА у детей вызваны вирусной инфекцией [14, 40, 43].

Вирусологические исследования доказывают, что бронхиальную обструкцию способны вызывать различные вирусы: РСВ, РВЧ, вирусы гриппа А и В, аденовирусы, вирусы парагриппа, коронавирусы, энтеровирусы и др. Риновирусы – вирусы семейства *Picornaviridae* – вызывают до 80 % всех вирус-индуцированных обострений БА у взрослых и детей. Действительно, весенние и осенние пики госпитализаций по поводу БА коррелируют со структурой выявления РВЧ среди населения. Недавно обнаруженный вид РВЧ – РВЧ-С ассоциирован со вспышкой БА у детей осенью и зимой [45–47]. Около 15 % вирусных обострений астмы вызывают вирусы гриппа, 4 % – энтеровирусы, в 2 % случаев – РСВ. К другим вирусам, которые не так часто ассоциируют с обострениями БА, относят метапневмовирусы и коронавирусы [48].

Вирусно-бактериальные ассоциации

К важным компонентам патогенного воздействия респираторной вирусной инфекции является ухудшение мукоцилиарного клиренса и облегчение продвижения бактерий в нижние отделы дыхательных путей, а также подавление фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов с блокадой внутриклеточных бактерицидных процессов, в результате чего создаются условия для присоединения бактериальной инфекции и формирования вирусно-бактериальных ассоциаций [49]. Это, безусловно, приводит к более тяжелому течению обострений, изменению клинической картины заболевания, усилению сенсибилизации [50]. Ряд авторов указывает, что ассоциативная связь между вирусами и бактериями настолько тесна, что *in vivo* трудно определить удельный вес и роль при астме отдельно респираторных вирусов и бактерий.

Хронические инфекции и БА

Некоторые авторы высказывают предположение, что хронические вирусные и бактериальные инфекции или колонизация патогенными бактериями могут привести к хроническому воспалению нижних отделов дыхательных путей, нарушению мукоцилиарного клиренса, увеличению выработки слизи и в конечном итоге – к БА [21, 51]. К организмам, вовлеченным в этот процесс, относят аденовирусы [52], *Chlamydomphila pneumoniae* [5, 6, 8], *Mycoplasma pneumoniae* [9–11], *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [21]. Что касается первого, латентная аденовирусная инфекция может сохраняться в дыхательных путях в течение многих лет [53], при этом под латентной инфекцией подразумевают явление, при котором вирус встраивает часть вирусного генома в ДНК клетки хозяина и периодически экспрессирует гены вируса. Было продемонстрировано, что у 94 % детей с резистентной к глюкокортикостероидам (ГКС) БА обнаруживают антигены аденовируса, в то время как в группе контроля этот показатель не определяется [54]. У взрослых как с БА, так и без таковой доказательства аденовирусной инфекции наблюдали у более чем 50 % обследованных лиц [51].

Первичная связь между БА и *S. pneumoniae* впервые была описана в 1991 году у 19 больных БА, у девяти из которых были выявлены серологические доказательства текущей или недавно перенесенной инфекции, вызванной этим возбудителем [7]. В школьном возрасте у детей с БОС на удивление широко распространена слабовыраженная инфекция *S. pneumoniae*, обнаруживаемая в назальных аспиратах [55]. Выявление инфекции *S. pneumoniae* серологическими методами (секреторный иммуноглобулин А – IgA) и с помощью ПЦР дало сходные результаты в течение симптоматического и асимптоматического эпизодов (23 % в сравнении с 28 % соответственно). Кроме того, уровни специфического в отношении *S. pneumoniae* IgA были более чем в 7 раз выше у лиц, которые сообщали о четырех и более случаях обострения, по сравнению с теми, кто сообщил об одном случае.

В исследовании с использованием гибкой оптоволоконной бронхоскопии участвовали 70 больных детей, 40 % ПЦР-положительных в отношении *S. pneumoniae* образцов были у детей с БА. При посеве образцов крови было установлено, что 34,3 % пациентов с БА были позитивны в отношении хламидий, в сравнении с лицами из группы контроля (11 %) [5]. Вполне возможно, что хроническая инфекция, вызванная хламидиями, способствует персистенции воспаления в дыхательных путях, что увеличивает восприимчивость к другим раздражителям, таким как вирусы и аллергены. Johnston и соавторы, оценивая роль хронической инфекции, вызванной как хламидиями, так и микоплазмами при хронической БА, пришли к выводу, что, несмотря на то, что множество исследований, изучавших связь между астмой и этими возбудителями, были неконтролируемыми и дали противоречивые результаты, существуют биологические механизмы, которые могли бы

объяснить такую связь и возможную роль антибактериальной терапии в клиническом ведении БА [56].

Martin и соавторы изучали 55 больных БА, а также 11 лиц группы контроля с инфекцией, вызванной микоплазмами, *S. pneumoniae* и вирусами (гриппа А и В; парагриппа 1, 2 и 3; РВЧ; аденовирусом) [51]. Были выполнены подсчет и определение процентного содержания клеток в бронхоальвеолярном отделяемом, а также морфометрия тканей. Среди больных с БА 56 % лиц были ПЦР-позитивны в отношении *M. pneumoniae* ($n = 25$) или *S. pneumoniae* ($n = 7$), которые были обнаружены, главным образом, в смывной жидкости и образцах биопсии. Лишь один человек из группы контроля оказался ПЦР-позитивным в отношении микоплазм. Существенно большее количество тучных клеток наблюдали в группе больных, которые были позитивны по данным ПЦР, по сравнению ПЦР-негативными. Результаты посева обоих микроорганизмов оказались негативными у всех больных, а данные серологии плохо коррелировали с результатами исследования методом ПЦР.

В другом исследовании Biscardi и соавторов 119 детей в возрасте 9–15 лет с БА, госпитализированных по поводу тяжелого ее обострения, были обследованы серологическими методами в отношении острой инфекции, вызванной *M. pneumoniae* или *S. pneumoniae* [10]. Также была выполнена ПЦР назофарингеального аспирата. Острая серологически позитивная инфекция, вызванная *M. pneumoniae*, была выявлена у 20 % пациентов, а острая инфекция, вызванная *S. pneumoniae*, – у 3,4 % больных во время текущего обострения заболевания. Из 51 больного с первым в жизни эпизодом БА острая инфекция, вызванная *M. pneumoniae*, была продемонстрирована в 50 % случаев, а *S. pneumoniae* – у 8,3 % больных. У 62 % детей с первым в их жизни обострением астмы, инфицированных *M. pneumoniae* или *S. pneumoniae*, оказалась рецидивирующая БА, и только в 27 % случаев рецидивирующая БА протекала без указанной инфекции [10]. Как и в предыдущем исследовании, серологическое подтверждение плохо коррелировало с результатами ПЦР. Таким образом, хроническая хламидийная инфекция может способствовать затяжному воспалению дыхательных путей.

Как указывалось ранее, *M. pneumoniae* также ассоциирована с БА. И в данном случае результаты исследований противоречивы – ученые не смогли точно установить причинно-следственную связь между микоплазменной инфекцией и обострениями БА. Несмотря на то, что некоторые из них сообщали о 25 % детей с БОС [57], другие не смогли подтвердить эти наблюдения [55]. Более того, когда та же группа детей была оценена на относительный вклад микоплазменной (и хламидийной) инфекции в обострения, гораздо более распространенным этиологическим фактором оказались вирусы [12, 55].

В отличие от противоречивых взаимосвязей между микоплазмой и обострениями астмы, связь этого возбудителя с хронической формой БА установлена более прочно. Как упоминалось ранее, при использовании метода ПЦР применительно к бронхиальным биоптатам микоплазма была выявлена у 25 из 55 взрослых больных

БА и только у одного из 11 в группе контроля [51]. Сообщения о случаях хронической БА, начинающейся с инфекции, вызванной *M. pneumoniae*, позволяют предположить, что данный возбудитель является потенциальным этиологическим фактором для некоторых больных [58].

Бактериальная инфекция не только утяжеляет течение БА в связи с присоединением инфекционно-обусловленного воспалительного процесса, но и в некоторых случаях вовлекается в этиопатогенез самого заболевания.

В исследовании P. N. Black и соавторов уровень антител к *S. pneumoniae* коррелировал с тяжестью течения БА, находясь в прямой зависимости с частотой и выраженностью симптомов и в обратной – с объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) [59].

R. Cosentini и соавторы подтвердили высокую распространенность (38 %) острого респираторного хламидиоза и микоплазмоза у больных с тяжелым обострением БА: у этих пациентов в 87 % случаев выявлялась *S. pneumoniae*, в 9 % – *M. pneumoniae* и в 4 % – оба микроорганизма [60]. Известно, что *M. pneumoniae* обладает цитотоксической и цитостатической активностью, располагается в непосредственной близости от куста ресничек, которые под действием ее токсинов и продуктов метаболизма слущиваются и закупоривают просвет бронхов, что приводит к замедлению клиренса дыхательных путей [61]. Снижение функции мерцательного эпителия сохраняется 1–3 года после перенесенной инфекции. Повреждение мерцательного эпителия и других клеток респираторного тракта открывает ворота для проникновения патогенов, ингаляционных аллергенов и токсических веществ, формирования смешанной инфекции, в частности микоплазменно-хламидийной и микоплазменно-вирусной. В результате повреждения эпителия создаются все необходимые условия для формирования гиперреактивности бронхов, ее закрепления при длительной персистенции возбудителей и развития хронического обструктивного заболевания легких даже в условиях отсутствия предрасположенности к аллергии.

Снижение функций дыхательной системы и цилиарной активности мерцательного эпителия способствует повышению инвазивности возбудителя, возникновению экзогенной реинфекции и проникновению в ткань легкого патогенной микрофлоры, микст-инфицированию, затяжному и хроническому течению инфекционных процессов [62].

Микробиом нижних отделов дыхательных путей не был тщательно оценен до настоящего времени, однако существует растущее понимание того, что эти отделы не являются стерильными, и что составляющие микробиома могут различаться у здоровых людей и у больных БА. В недавнем исследовании Bisgaard и соавторы обнаружили, что новорожденные, у которых подглоточная область колонизирована *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* либо комбинацией этих микроорганизмов, подвержены повышенному риску рецидивирующего БОС в ранний период жизни и возникновению БА в возрасте 5 лет [21].

Ю. И. Фещенко и соавторы провели исследование, целью которого было изучить динамику характера колонизирующей микрофлоры верхних дыхательных путей у 100 пациентов с БА средней степени тяжести во время обострения и на протяжении 3 месяцев периода ремиссии в процессе стандартного базисного лечения. В результате проведенной работы установлено, что у пациентов с астмой происходит массивная колонизация патогенными и условнопатогенными бактериями дыхательных путей. В составе микробиоценоза дыхательных путей выявлены представители 10 основных семейств микроорганизмов. Кроме нормальной микрофлоры обнаружено значительное количество золотистого стафилококка, грибов рода *Candida*, *Klebsiella spp.*, а также ассоциации стафилококка и кандиды в большем проценте случаев. Авторы сделали вывод, что регулярное использование ингаляционных кортикостероидных препаратов в составе базисной терапии БА способствует углублению дисбаланса микробиоценоза слизистой оболочки дыхательных путей, что может осложнять течение заболевания и подталкивает к дальнейшему поиску совершенствования методов лечения таких пациентов [1].

Подход к антибактериальной терапии

Если обострение БА дебютировало повышением температуры тела, кашлем с выделением большего, чем обычно, количества слизистой мокроты, появлением симптомов интоксикации, можно предположить, что виновником такого обострения является вирус. Как правило, у пациентов увеличивается количество приступов удушья, соответственно — и частота приема β_2 -агонистов. При физикальном обследовании определяется жесткое дыхание с удлиненным выдохом, большее, чем обычно, количество хрипов, преимущественно свистящих. В этот период обострения БА еще не требуется назначения антибактериальных препаратов. Если в течение 3 суток температура тела не снизилась, мокрота из слизистой стала слизисто-гноющей, а откорректированная базисная терапия не дала должного эффекта, сохраняются признаки бронхообструкции при аускультации, можно предположить присоединение бактериальной инфекции. Подтверждением этого могут быть воспалительные изменения в крови (лейкоцитоз, повышенная СОЭ), но, как правило, это наблюдается только при массивной бактериальной нагрузке.

Обоснованием к назначению антибактериальных препаратов являются: анамнестическая верификация того, что обострение астмы не обусловлено нарушением базисной терапии, агрессивным влиянием экзогенных факторов; дебют обострения связан с лихорадкой, интоксикацией, усилением кашля с увеличением количества слизистой мокроты; появление гноющей мокроты. При этом откорректированная базисная терапия в течение 2 суток не уменьшает обструктивный синдром.

Эмпирическая терапия должна проводиться антибактериальными препаратами, обладающими высокой активностью против *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. Это макролиды и фторхинолоны.

Таким образом, у детей и взрослых с установленным диагнозом БА инфекции верхних отделов дыхательных путей играют ключевую роль в возникновении обострений. Инфекции, вызванные хламидиями и микоплазмами, могут способствовать как возникновению обострений, так и тяжелому течению БА. Одним из важных компонентов патогенного воздействия респираторной вирусной инфекции является создание условий для присоединения бактериальной инфекции и формирования вирусно-бактериальных ассоциаций.

Литература

1. Фещенко, Ю. И. Динаміка колонізуючої мікрофлори верхніх дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму в процесі лікування [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. М. Курик // Астма та алергія. — 2011. — № 3. — С. 5–8.
2. Gern, J. E. Viral respiratory infection and the link to asthma [Text] / J. E. Gern // *Pediatr. Infect. Dis.* — 2008. — № 27. — P. 97–103.
3. Gern, J. E. Infections and asthma. In: *Pediatric Allergy* [Text] / J. E. Gern, L. B. Bacharier, R. F. Lemanske // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 111. — P. 366–378.
4. Kusel, M. M. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma [Text] / M. M. Kusel [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 119. — P. 1105–1110.
5. Webley, W. C. The bronchial lavage of pediatric patients with asthma contains infectious Chlamydia [Text] / W. C. Webley [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 171. — P. 1083–1088.
6. Sutherland, E. R. Atypical bacterial pneumonia and asthma risk [Text] / E. R. Sutherland, J. M. Brandorff, R. J. Martin. // *J. Asthma* — 2004. — Vol. 41. — P. 863–868.
7. Hahn, D. L. Association of Chlamydia pneumoniae (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma [Text] / D. L. Hahn, R. W. Dodge, R. Golubjatnikov // *JAMA.* — 1991. — Vol. 266. — P. 225–230.
8. Von, H. L. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on Chlamydia pneumoniae [Text] / H. L. Von // *Eur. Respir.* — 2002. — Vol. 19. — P. 546–556.
9. Kraft, M. Detection of Mycoplasma pneumoniae in the airways of adults with chronic asthma [Text] / M. Kraft [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 998–1001.
10. Biscardi, S. Mycoplasma pneumoniae and asthma in children [Text] / S. Biscardi [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 38. — P. 1341–1346.
11. Esposito, S. Importance of acute Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae infections in children with wheezing [Text] / S. Esposito [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2000. — Vol. 16. — P. 1142–1146.
12. Jackson, D. J. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high risk children [Text] / D. J. Jackson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 178, № 7. — P. 667–672.
13. Stein, R. T. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years [Text] / R. T. Stein [et al.] // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354. — P. 541–545.
14. Martinez, F. D. Asthma and wheezing in the first six years of life [Text] / F. D. Martinez [et al.] // *The Group Health Medical Associates. N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 133–138.
15. Rakes, G. P. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses [Text] / G. P. Rakes [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 159. — P. 785–790.
16. Johnston, S. L. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children [Text] / S. L. Johnston [et al.] // *Br. Med. J.* — 1995. — Vol. 310. — P. 1225–1229.
17. Green, R. M. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study [Text] / R. M. Green [et al.] // *Br. Med. J.* — 2002. — Vol. 324. — P. 763.
18. Copenhaver, C. C. Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first year of life [Text] / C. C. Copenhaver [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 170. — P. 175–180.

19. Ly, N. P. Cord blood cytokines and acute lower respiratory illnesses in the first year of life [Text] / N. P. Ly [et al.] // *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 119, № 171. – P. 178.
20. Gern, J. E. Bidirectional interactions between viral respiratory illnesses and cytokine responses in the first year of life [Text] / J. E. Gern [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – P. 72–78.
21. Bisgaard, H. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates [Text] / H. Bisgaard [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 1487–1495.
22. Dodge, R. R. The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample [Text] / R. R. Dodge, B. Burrows // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1980. – Vol. 122. – P. 567–575.
23. Yunginger, J. W. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964–1983. [Text] / J. W. Yunginger [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1999. – Vol. 146. – P. 888–894.
24. De Marco, R. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy [Text] / R. De Marco [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 110. – P. 228–235.
25. De Marco, R. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey [Text] / R. De Marco [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162. – P. 68–74.
26. Lemanske, R. F. Asthma: factors underlying inception, exacerbation, and disease progression [Text] / R. F. Lemanske, W. W. Jr Busse // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – P. 456–461.
27. Bel, E. H. Clinical phenotypes of asthma [Text] / E. H. Bel [et al.] // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2004. – Vol. 10. – P. 44–50.
28. Wenzel, S. E. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes [Text] / S. E. Wenzel // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 804–813.
29. Toren, K. Rhinitis increase the risk for adult-onset asthma – a Swedish population-based case–control study (MAP-study) [Text] / K. Toren [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 96. – P. 635–641.
30. Guerra, S. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma [Text] / S. Guerra [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 109. – P. 419–425.
31. Polosa, R. Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis [Text] / R. Polosa [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 121. – P. 1428–1434.
32. Shaaban, R. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study [Text] / R. Shaaban [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 1049–1057.
33. Ronmark, E. Outcome and severity of adult onset asthma – report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies (OLIN) [Text] / E. Ronmark [et al.] // *Respir. Med.* – 2007. – Vol. 101. – P. 2370–2377.
34. Barnes, N. Most difficult asthma originates primarily in adult life [Text] / N. Barnes, [et al.] // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2006. – Vol. 7. – P. 141–144.
35. Gelfand, E. W. Pediatric asthma: a different disease [Text] / E. W. Gelfand [et al.] // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – Vol. 6. – P. 278–282.
36. Sama, S. R. A longitudinal study of adult-onset asthma incidence among HMO members [Text] / S. R. Sama [et al.] // *Environ. Health.* – 2003. – Vol. 2. – P. 10.
37. Jartti, T. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children [Text] / T. Jartti [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1095–1101.
38. Shay, D. K. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996 [Text] / D. K. Shay [et al.] // *JAMA*. – 1999. – Vol. 282. – P. 1440–1446.
39. Openshaw, P. J. Immunopathological mechanisms in respiratory syncytial virus disease [Text] / P. J. Openshaw [et al.] // *Springer Semin. Immunopathol.* – 1995. – Vol. 17. – P. 187–201.
40. Речкіна, О. О. Етіопатогенетичні механізми формування вірус-індукованого загострення бронхіальної астми у дітей [Текст] / О. О. Речкіна // *Астма та алергія*. – 2011. – № 3. – С. 45–47.
41. Smyth, R. L. Innate immunity in respiratory syncytial virus bronchiolitis [Text] / P. J. Openshaw [et al.] // *Exp. Lung Res.* – 2007. – Vol. 33. – P. 543–547.
42. Welliver, R. C. The immune response to respiratory syncytial virus infection: friend or foe? [Text] / R. C. Welliver [et al.] // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2008. – Vol. 34. – P. 163–173.
43. Allander, T. Human bocavirus and acute wheezing in children [Text] / T. Allander [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 44. – P. 904–910.
44. Heymann, P. W. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing [Text] / P. W. Heymann [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 114. – P. 239–247.
45. Lee, W. M. A diverse group of previously unrecognized human rhinoviruses are common causes of respiratory illnesses in infants [Text] / W. M. Lee [et al.] // *PLoS. ONE* 2. – 2007. – P. 966.
46. Lau, S. K. Clinical features and complete genome characterization of a distinct human rhinovirus (HRV) genetic cluster, probably representing a previously undetected HRV species, HRV-C, associated with acute respiratory illness in children [Text] / S. K. Lau [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2007. – Vol. 45. – P. 3655–3664.
47. Miller, E. K. A novel group of rhinoviruses is associated with asthma hospitalizations [Text] / E. K. Miller [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 123. – P. 98–104.
48. Calvo, C. Clinical characteristics of human bocavirus infections compared with other respiratory viruses in Spanish children [Text] / C. Calvo [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2008. – Vol. 27. – P. 677–680.
49. Djukanovich, R. Mucosal inflammation in asthma [Text] / R. Djukanovich [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1990. – Vol. 142. – P. 434.
50. Busse, W. W. Viruses in asthma [Text] / W. W. Busse [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1997. – Vol. 100. – P. 147–150.
51. Martin, R. J. A link between chronic asthma and chronic infection [Text] / R. J. Martin [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 107. – P. 595–601.
52. Hogg, J. C. Role of latent viral infections in chronic obstructive pulmonary disease and asthma [Text] / J. C. Hogg [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 71–75.
53. Matsuse, T. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction [Text] / T. Matsuse [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – Vol. 146. – P. 177–184.
54. Macek, V. Persistent adenoviral infection and chronic airway obstruction in children [Text] / V. Macek [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 150. – P. 7–10.
55. Cunningham, A. F. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children [Text] / A. F. Cunningham [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1998. – Vol. 11. – P. 345–349.
56. Johnston, S. L. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae: a role in asthma pathogenesis? [Text] / S. L. Johnston [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172. – P. 1078–1089.
57. Henderson, F. W. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice [Text] / F. W. Henderson [et al.] // *J. Pediatr.* – 1979. – Vol. 95. – P. 183–190.
58. Yano, T. Association of Mycoplasma pneumoniae antigen with initial onset of bronchial asthma [Text] / T. Yano [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149. – P. 1348–1353.
59. Black, P. N. Serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae is related to the severity of asthma [Text] / P. N. Black [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 15. – P. 254–259.
60. Cosentini, R. Severe asthma exacerbation: role of acute Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infection [Text] / R. Cosentini [et al.] // *Respir. Res.* – 2008. – Vol. 9. – P. 48.
61. Kraft, M. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in Asthms. Effect of Claritromycin [Text] / M. Kraft [et al.] // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – P. 1782–1788.
62. Black, P. N. Intracellular pathogens and asthma: a possible association with Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae [Text] / P. N. Black [et al.] // *Official S. Eur. Respir.*

**РОЛЬ ІНФЕКЦІЙНИХ АГЕНТІВ У РОЗВИТКУ
ТА ЗАГОСТРЕННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ**

О. Я. Дзюблик, М. І. Гуменюк, Г. Б. Капітан,
С. І. Панчук, В. А. Ячник

Резюме. Респіраторні інфекції тісно пов'язані з захворюваннями, що супроводжуються бронхообструктивним синдромом (БОС) у всіх вікових групах, а також можуть впливати на розвиток і загострення бронхіальної астми (БА). Припускають, що інфекції дихальних шляхів, викликані вірусами, хламідіями або мікоплазмами, можуть грати істотну роль в патогенезі БА. Досягнуто прогрес у встановленні механізмів, за допомогою яких ці збудники можуть викликати БОС і впливати на патофізіологію БА.

Ключові слова: бронхіальна астма, бронхообструктивний синдром, респіраторно-синцитіальний вірус, риновірус людини, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

**ROLE OF INFECTION IN THE DEVELOPMENT
AND EXACERBATION OF ASTHMA**

O. Dziublyk, N. Gumeniuk, G. Kapitan,
S. Panchuk, V. Iachnyk

Summary. Respiratory infections are associated with wheezing illnesses in all ages and may also impact the development and severity of asthma. Respiratory tract infections caused by viruses, *Chlamydomphila* or *Mycoplasma* have been hypothesized to have significant roles in the pathogenesis of asthma. Progress is being made toward establishing the mechanisms by which these agents can cause acute wheezing and impact the pathophysiology of asthma.

Key words: asthma, bronchial obstruction, respiratory syncytial virus (RSV), human rhinoviruses (HRVs), *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.