

Modern concepts of the role of respiratory infections in the course of allergic diseases in children: the significance of bacterial lysates

Authors: Уманець Т.Р.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

Categories: Pediatrics/Neonatology

Sections: Specialist manual

Summary

The article presents modern concepts of the relationship between respiratory pathogens (viruses and bacteria) and atopy, immunological mechanisms of viral and bacterial associations, a strategy for the prevention and treatment of respiratory diseases using bacterial mechanical lysates.

Keywords

infection; atopy; children; bacterial lysates



Алергічна патологія — глобальна медико-соціальна проблема у всьому світі. Поширеність її зростає з кожним роком, за останні роки патологія набула масштабів пандемії. Загрозливою залишається ситуація з алергічними захворюваннями (АЗ) у дітей, від яких страждають від 15 до 25 % дитячого населення. Так, за даними міжнародних епідеміологічних досліджень, поширеність бронхіальної астми серед дитячого населення коливається в межах 5–10 %, алергічного риніту — до 40 %, харчової алергії — до 2–7 %, atopічного дерматиту — 1–3 %, інсектної алергії — 8–9 %, а кількість тяжких анафілактичних реакцій за останні десять років збільшилася в 7 разів. Крім того, спостерігаються значне омолодження АЗ, а саме зміщення їх початку на більш ранній вік, і тенденція до зростання тяжких клінічних форм, що висуває проблему алергії в дітей на одне з провідних місць у сучасній педіатрії [9, 14, 17].

У даний час у світовій науковій літературі наведено багато досліджень, які присвячені взаємозв'язку респіраторних патогенів та atopічних захворювань. Основними гіпотезами, які пояснюють причинно-наслідкові зв'язки між інфекцією та atopією, є гігієнічна (захисна), провокаційна, гіпотеза зворотного причинного зв'язку та мікробіомна [32].

Гігієнічна гіпотеза, запропонована D. Strachan в 1989 році, стверджує, що контакт із мікробними агентами протягом перших років життя дитини запобігає розвитку алергічних проявів внаслідок посилення Т-хелпер 1 (Тх-1) імунної відповіді. Рання імунізація, широке застосування антибіотиків, високий соціальний рівень населення розвинених країн призвели до скорочення інфекційних контактів у дітей, що створило умови для девіації імунної відповіді в бік Тх-2, яка визначає розвиток алергічних реакцій.

Однак тривалі катамнестичні спостереження дітей із періоду народження доводять протилежні результати, що обумовило існування провокаційної концепції взаємозв'язку респіраторних патогенів та atopічних захворювань.

Роль респіраторних вірусів у формуванні та загостренні бронхіальної астми у дітей. Вірусна інфекція розглядається як самостійна причина формування atopії на тлі спадкової схильності [19]. Існує думка, що гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) викликають дозрівання дендритних клітин переважно з Тх-2 відповіддю. Якщо в перший рік життя в дітей не визначаються дендритні клітини при відсутності запалення дихальних шляхів, то при тяжкій респіраторній інфекції з'являються їх зрілі типи [13]. На підставі встановленої підвищеної продукції TSLP (тимусстромального лімфопоетину) клітинами бронхіального епітелію, вірусні інфекції не тільки полегшують проникнення алергенів, але й сприяють диференціації Тх-2 фенотипу Т-клітин шляхом підвищення експресії коstimулюючих молекул на дендритних клітинах [22, 27].

Доведено існування взаємозв'язку між ГРВІ і формуванням бронхіальної астми (БА). Особливо уразливим періодом щодо дебюту БА є перші 2–3 роки життя. У цей період у дитини інтенсивно дозріває легенева тканина. Тому будь-яке порушення тканинної диференціації внаслідок перенесеної ГРВІ впливає в подальшому на легеневу функцію і становить загрозу повторних епізодів візінгу та/або БА. Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик розвитку БА в дітей із риновірус-індукованою інфекцією нижніх дихальних шляхів, а також перенесеним респіраторно-синцитіальним вірусним (RSV) бронхіолітом на першому році життя [6, 25].

Найбільш асоційованими з розвитком візінгу та загостренням БА в дітей є такі віруси: риновіруси (HRV), респіраторно-синцитіальний вірус, метапневмовірус (hMPV) і вірус грипу. Крім зазначених вірусів, у хворих із загостренням БА визначаються інші респіраторні віруси: вірус парагрипу, коронавіруси, адено- та бокавіруси [10, 31].

Риновіруси. HRV відносяться до РНК-вірусів сімейства *Picornaviridae* і нараховує близько 100 типів із серотипами (А, В, С). Метааналізом (2017) існуючих досліджень доведено асоціацію між HRV-індукованим обструктивним бронхітом у перші 3 роки життя дитини та розвитком повторних епізодів візінгу й БА в дітей навіть без ознак atopії [6]. Наявність atopії (атопічного дерматиту), сенсibilізації й тяжкого епізоду HRV-індукованого візінгу є предикторами формування atopічної БА до 6 років [25]. HRV спричиняють загостренням БА у 80–85 % дітей із даною патологією, а персистенцію цих вірусів пов'язують із тяжким перебігом захворювання, особливо із серотипом С [15].

*Респіраторно-синцитіальний вірус є РНК-вірусом сімейства *Paramyxoviridae*, який є причинним фактором респіраторної інфекції головним чином у дітей раннього віку. Клінічні прояви RSV-інфекції в дітей дуже варіабельні: від легких уражень верхніх дихальних шляхів до тяжкого бронхіоліту. Особливо уразливими щодо розвитку тяжких форм RSV-інфекції є недоношені та діти з вродженою патологією легень та серця [20].*

Метапневмовірус — РНК-вірус сімейства *Paramyxoviridae*. Клінічний перебіг цієї інфекції в дітей схожий із RSV-інфекцією. hMPV-інфекція асоційована з візінг-синдромом у дітей до 3 років у зимовий період [20].

Вірус грипу — РНК-вірус сімейства *Orthomyxoviridae*, що викликає тяжкі ураження нижніх дихальних шляхів, частіше в дітей шкільного віку, та асоційований із загостренням БА в 1–9 % дітей [31].

Зараз існує багато фактів, що підтверджують гіпотезу зворотного причинного зв'язку, яка стверджує, що пацієнти з atopією мають схильність до розвитку респіраторної інфекції. Так, чутливість до респіраторних інфекцій, недостатня імунна толерантність до впливу аероалергенів та взаємозв'язок цих факторів із запаленням дихальних шляхів є результатом дисфункції вродженої імунної відповіді респіраторного епітелію в atopіків, включаючи мукозальні дендритні клітини [18].

Дитинство, особливо ранній вік, характеризується незрілістю вродженого та адаптивного імунітету, що вірогідно збільшує ризик респіраторних інфекцій у дітей зі спадковою схильністю до алергічних захворювань. Ці діти мають дефект антивірусної імунної відповіді, а саме недостатню продукцію інтерферону, що супроводжується порушенням апоптозу (клітинної смерті) інфікованих клітин і посиленням реплікації вірусів, а також корелює з підвищеною експресією молекул адгезії (ICAM-1) на дендритних клітинах, які полегшують інфікування дихальних шляхів вірусами та їх персистенцію [15, 20, 24]. Крім того, у дітей з atopією порушена регуляція Toll-подібних рецепторів (TLR), які розпізнають РНК респіраторних вірусів і стимулюють продукцію інтерферонів. Установлена генетична складова цих взаємозв'язків. Доведено, що наявність одиничного нуклеотидного поліморфізму рецептора TLR1 асоційовано з atopією та рекурентним перебігом ГРВІ [7].

Комбінована дія респіраторних вірусів та аероалергенів індукує розвиток сенсibilізації та запалення дихальних шляхів значно швидше, ніж ці чинники окремо [26, 28]. Результатом взаємодії респіраторних вірусів з епітелієм дихальних шляхів є підвищення експресії високоафінного рецептора до IgЕ на міелоїдних клітинах, що призводить до полегшення зв'язування алерген-специфічних IgЕ та аероалергенів та посилення локального алергічного запалення з активацією Тх-2 клітин і викидом інтерлейкінів (IL-4, -13), які пригнічують противірусну відповідь, створюючи умови для формування замкнутого патологічного кола.

Респіраторні віруси збільшують чутливість до бактеріальної інфекції [29, 30, 32]. Потенціальні імунологічні механізми, що сприяють розвитку бактеріальної інфекції у хворих з atopічними захворюваннями, подано в табл. 1.

Таблиця 1. Імунологічні механізми, асоційовані з бактеріальною інфекцією [32]

Респіраторний патоген	Імунологічна дисфункція
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Порушення TLR2-сигнальної трансдукції на нейтрофіли. Порушення залучення нейтрофілів в зону запалення. Зменшення продукції туморнекротичного фактора α та INF- γ . Порушення Т-клітинної відповіді
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Зменшення секреції антимікробних пептидів (β -дефензіму-2) бронхіальним епітелієм. Зменшення прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6) та збільшення Тх-2-цитокінів (IL-4, -13)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Зменшення титру IgG1 проти антигенів <i>Haemophilus influenzae</i> (P4 та P6)
<i>Bordetella pertussis</i>	Зменшення антитілоутворення

Дисфункція вродженого та адаптивного імунітету при порушенні бар'єрної функції респіраторного епітелію сприяє бактеріальній колонізації та інфекції у хворих з atopією. Так, у 75 % пацієнтів із HRV-інфекцією через 2 тижні визначається бактеріальна колонізація. Найбільш поширеними вірус-бактеріальними асоціаціями є такі: HRV — *Moraxella catarrhalis*, HRV — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* — різні види бактерій. У хворих із вірусно-бактеріальною інфекцією реєструються гірші показники легеневої функції, довший період і більша тяжкість загострення БА. Крім того, хворі з БА мають високий ризик інвазивних пневмококових захворювань і пневмококової пневмонії; інфекцій верхніх дихальних шляхів, обумовлених *Str. pyogenes*; колонізації в носоглотці *Str. pneumoniae* і *St. aureus*; ризик захворіти на кашлюк; інфекції, обумовлені *Mycoplasma pneumoniae* (45 %) та *Chlamydia pneumoniae* (13 %); *E. coli* та *Herpes zoster* [16, 23, 29, 32]. Літературні дані свідчать про відсутність зв'язку між застосуванням інгаляційних глюкокортикостероїдів та ризиком мікробної інфекції, що традиційно розглядається практикуючими лікарями [32].

Первинна бактеріальна інфекція також може впливати на імунну відповідь до вірусів [29]. Експериментальні дослідження *in vitro* (Sajjan et al., 2006; Gulraiz et al., 2015) з інфікуванням клітин бронхіального епітелію *H. influenzae* продемонстрували підвищену здатність до зв'язування HRV та їх реплікації, а також продукції цитокінів.

Ще одна гіпотеза, яка пояснює взаємозв'язок між інфекцією та atopією й активно дискутується в науковій літературі, це мікробіомна. Отримані нові дані щодо існування нормальної мікробіоти дихальних шляхів зруйнували догму стерильності респіраторного тракту, що існувала протягом тривалого часу [8, 33]. Згідно з мікробіомною концепцією, респіраторні патогени порушують резидентну мікрофлору, що необхідна для дозрівання імунної системи дитини. Дослідженням Hans Bisgaard (2007) доведено, що рання колонізація носоглотки *Haemophilus influenzae*, *Str. pneumoniae* асоційована з розвитком візінг-синдрому та БА в дітей 5 років [12]. Однак багато дослідників вважають, що даний зв'язок не є прямим причинно-наслідковим і дефект імунної відповіді в певній популяції дітей пояснює ризик як ранньої мікробної колонізації, так і подальшого розвитку БА. Оскільки діти з atopічними захворюваннями є уразливими до респіраторних інфекцій, які мають тенденцію до рекурентного, затяжного та тяжкого перебігу, це часто веде до необґрунтованого призначення антибактеріальної терапії і, як наслідок, порушення нормального мікробіому дихальних шляхів. Тому однією із стратегій профілактики респіраторних інфекцій у дітей розглядається можливість відновлення нормальної мікробіоти дихальних шляхів шляхом імуномодуляції із застосуванням бактеріальних лізатів [1, 24].

Бактеріальні лізати, розроблені ще в 1970-х роках, у даний час привертають велику увагу науковців і практичних лікарів завдяки доказовій базі щодо ефективної профілактики респіраторних інфекцій у дітей та дорослих. Одним із таких препаратів є Респіброн, що широко застосовується в педіатричній практиці в Україні з 2009 року [2–5].

Респіброн — імуномодулюючий препарат, що містить полівалентний бактеріальний лізат, отриманий шляхом механічного лізису мікробних клітин методом ультразвукового дроблення. Дана методика виробництва на відміну від інших способів лізису дозволяє відокремити великі фрагменти клітинних оболонок без їх істотних змін, зі збереженням природної антигенної структури респіраторних патогенів,

що краще розпізнається імунною системою людини. Відсутність токсичних компонентів дозволяє уникнути загальної негативної реакції організму.

До складу Респіброну входять бактеріальні лізати 13 штамів найбільш поширених збудників захворювань дихальних шляхів: шість серотипів *Diplococcus pneumoniae*, в тому числі *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria (Moraxella) catarrhalis*.

Перевагою Респіброну є сублінгвальний метод застосування, що сприяє безпосередньому контакту препарату з мукозальним відділом ротової порожнини людини. При цьому інактивовані бактеріальні антигени, що входять до складу Респіброну, через TLR дендритних клітин слизової сублінгвального регіону стимулюють її дозрівання, активацію та міграцію в лімфатичні вузли та вторинні лімфоїдні органи для презентації антигенів Т-лімфоцитам. Активована дендритна клітина сприяє проліферації поліклональних клітин натуральних кілерів (NK), які призводять до деструкції інфікованих вірусами клітин респіраторного епітелію. Дендритна клітина також секретує прозапальні цитокіни, що індукують проліферацію Т-хелперів 1-го типу та переключають В-клітини на синтез специфічних поліклональних імуноглобулінів (IgA, IgG, IgM) та секреторного IgA на поверхні слизових дихальних шляхів. Завдяки опсонізуючим імуноглобулінам відбувається фагоцитоз бактерій гранулоцитами. Секреторний IgA у високих концентраціях блокує прикріплення вірусу до клітинної стінки, а в низьких — інгібує внутрішньоклітинну реплікацію вірусу, не впливаючи на адгезію. Також секреторний IgA блокує адгезію до епітеліальних клітин бактеріальних мікроорганізмів.

Таким чином, Респіброн має подвійний механізм імуностимулюючої дії на рівні вродженої (стимуляція та дозрівання дендритних клітин, натуральних кілерів та гранулоцитів) та адаптивної імунної відповіді (специфічна стимуляція Т- і В-лімфоцитів і секреція специфічних антитіл), який реалізується на мукозальному та системному рівнях.

Імунологічні ефекти Респіброну клінічно відображаються на зменшенні частоти рекурентних респіраторних інфекцій на 67 %, що підтверджено в 15 рандомізованих контрольованих дослідженнях [11]. Клінічний ефект (відсутність повторних епізодів респіраторної інфекції) зберігається до 6 місяців після закінчення курсу лікування, що обґрунтовує проведення профілактичних курсів 2 рази на рік.

Респіброн виявився ефективним у комплексному лікуванні гострих респіраторних інфекцій, що вимагають призначення антибактеріальних препаратів (Bartocci M., Allegri A., 1997). Результати досліджень показали, що в дітей, які отримували Респіброн у комбінації з антибактеріальною терапією, рідше відзначалися рецидиви респіраторної інфекції, а також швидше зникали ознаки запалення.

Проведені дослідження в дітей із БА свідчать про зменшення частоти епізодів загострення та захворюваності на ГРВІ на тлі застосування бактеріальних механічних лізатів, а можливим механізмом їх дії розглядається індукція регуляторних Т-клітин, які зменшують активність Тх-2 алергічного запалення [21].

Респіброн рекомендований для лікування та профілактики респіраторних інфекцій у дітей із дворічного віку. З профілактичною метою Респіброн призначають по 1 таблетці 1 раз на добу суб-лінгвально протягом 10 днів з 20-денною перервою і повторюють трьома курсами. Для дітей раннього віку таблетку рекомендовано подрібнити, змочити кип'яченою водою і приймати пастоподібну суміш сублінгвально. Зручність застосування (однократний прийом сублінгвально) і нетривалий курс (10 днів) сприяють високій прихильності до лікування із боку як дітей, так і батьків пацієнтів.

Власний досвід застосування Респіброну в дітей з алергічними захворюваннями, які часто хворіють на гострі респіраторні інфекції, свідчить про можливість контролю вірус-індукованих загострень та їх ускладнень, а також зменшення частоти епізодів ГРВІ в епідемічний сезон. Клінічна ефективність, хороша переносимість препарату та високий профіль безпеки дозволяють рекомендувати Респіброн для застосування в дітей із респіраторними алергічними захворюваннями, які, незважаючи на адекватне протирецидивне базисне лікування, мають інфекційнозалежні загострення.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Bibliography

1. Богун Л.В. Респіброн в лечении и профилактике инфекций дыхательных путей // Новости медицины и фармации. — 2011. — № 18 (387). — Электронный режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/22741>
2. Кривоустов С.П. Современные возможности профилактики респираторных инфекций у детей // Здоровье ребенка. — 2011. — № 6 (33). — Электронный режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26257>
3. Недельская С.Н. Инновационный подход к лечению и профилактике респираторных инфекций у детей с использованием бактериальных лизатов // Здоровье ребенка. — 2010. — № 5 (26). — Электронный режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/14201>

4. Опыт применения иммуномодулятора Респиброн в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей / С.М. Пухлик, И.К. Тагунова, К.Г. Богданов [и др.] // *Здоровье ребенка*. — 2012. — № 6 (41). — Электронный режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34731>
5. Юлиш Е.И. Новый подход к иммунотерапии острых респираторных инфекций у детей и к профилактике бактериальных осложнений // *Здоровье ребенка*. — 2015. — № 2 (61). — Электронный режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41053>
6. Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: a meta-analysis / Liu L., Pan Y., Zhu Y. [et al.] // *BMJ Open*. — 2017. — 7. — e013034.
7. Association and interaction of genetic polymorphisms in innate immunity genes with early viral infections and susceptibility and asthma-related phenotypes / D. Daley, J.E. Park, J.Q. He [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2012. — Vol. 130. — P. 1284-1293
8. Ahanchian Hamid. Respiratory viral infections in children with asthma: do they matter and can we prevent them? / Hamid Ahanchian, Carmen M. Jones, Yueh-sheng Chen, and Peter D. Sly // *BMC Pediatr.* — 2012. — Электронный режим доступа: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-12-147>
9. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision / J.L. Brozek, J. Bousquet, C.E. Baena-Cagnani [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 126. — P. 466-76.
10. Callaway Z., Kim C.-K. Respiratory Viruses, Eosinophilia and their Roles in Childhood Asthma // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2011. — Vol. 155. — P. 1-11.
11. Cazzola M. Polyvalent mechanical bacterial sate for the prevention of recurrent respiratory infection: a meta-analysis / M. Cazzola, S. Anapurapu, C.P. Page // *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. — 2012. — Vol. 25 (1). — P. 62-68.
12. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates / Bisgaard H., Hermansen M.N., Buchwald F. [et al.] // *N. Eng. J. Med.* — 2007. — Vol. 357. — P. 1487-1495.
13. Dendritic cells in the mucosa of the human trachea are not regularly found in the first year of life / T. Tschernig, A.S. Debertin, F. Paulsen [et al.] // *Thorax*. — 2001. — Vol. 56. — P. 427-431.
14. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised, 2017. — Электронный режим доступа: <http://www.ginasthma.org>
15. Green R.J. The interaction between respiratory allergies and infection // *Current Allergy and Clinical Immunology*. — 2015. — Vol. 28 (3). — P. 154-158.
16. Hammar R.S. Rhinovirus and preschool wheeze / R.S. Hammar, G. Hedlin, C. Soderhall // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2017. — Vol. 28. — P. 513-520.
17. Hansen T.E. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: three surveys during the period 1985–2008 / T.E. Hansen, B. Evjenth, J. Holt // *Foundation Acta Pædiatrica*. — 2013. — Vol. 102. — P. 47-52.
18. Holt P.G. Defective respiratory tract immune surveillance in asthma: a primary causal factor in diseases on set and progression / P.G. Holt, D.H. Strickland, B.J. Hales, P.D. Sly // *Chest*. — 2014. — Vol. 145. — P. 370-378.
19. Holt P.G. Virus infection and allergy in the development of asthma: what is the connection? / P.G. Holt, D.H. Strickland, P.D. Sly // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 151-157.
20. Inoue Y., Shimojo N. Epidemiology of virus-induced wheezing/asthma in children // *Frontiers in Microbiology*. — 2013. — Vol. 4 (article 391). — Электронный режим доступа: <http://www.frontiersin.org>
21. Kearney S.C. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial sates in respiratory infections and asthma // Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. — 2015. — Vol. 114 (5). — P. 364-369.
22. Liu Y.J. Thymic stromal lymphopoietin and OX40 ligand pathway in the initiation of dendritic cell-mediated allergic inflammation / Y.J. Liu // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 120. — P. 238-244.
23. Mucha S.M., Baroody F.M. Relationships between atopy and bacterial infections // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2003. — Vol. 3 (3). — P. 232-237.
24. Respiratory viral infections in children with asthma: do they matter and can we prevent them? / H. Ahanchian, C.M. Jones, Y. Chen, P.D. Sly // *BMC Pediatrics*. — 2012. — Vol. 12. — 47.
25. Rhinovirus-induced first wheezing episode predicts atopic but non-atopic asthma at school-age / Lukkarinen M., Koisti-nen A., Turunen R. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2017. — Режим электронного доступа: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.201612.991>
26. Rhinovirus infection and house dust mite exposure synergize in inducing bronchial epithelial cell interleukin-8 release / Bossios A., Gourgiotis D., Skevaki C.L. [et al.] // *Clin. Exp. Allergy* — 2008. — Vol. 38. — P. 1615-1626.
27. Rochman Y. Thymic stromal lymphopoietin: a new cytokine in asthma / Rochman Y. And Leonard W.J. // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 249-254.
28. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations / Busse W.W., Lemanske R.F. Jr., Gern J.E. // *Lancet*. — 2010. — Vol. 376. — P. 826-834.
29. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma / R. Hewitt, H. Farne, A. Richie [et al.] // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. — 2016. — Vol. 10 (2). — P. 158-174
30. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations — A GA2LEN-DARE systematic review / N.G. Papadopoulos, I. Christodoulou, G. Rohde [et al.] // *Allergy*. — 2011. — Vol. 66. — P. 458-468.
31. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD / D. Kurai, T. Saraya, H. Ishil, H. Takixawa // *Frontiers in Microbiology*. — 2013. — Vol. 4. — P. 1-9.

32. Young J. Juhn Risks for Infection in Patients With Asthma (or Other Atopic Conditions): Is Asthma More Than a Chronic Airway Disease? // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2014. — Vol. 134 (2). — P. 247-257.
33. Yvonne J. Huang and Susan V. Lynch. The emerging relationship between the airway microbiota and chronic respiratory di-s