

РОЛЬ БАКТЕРІЙ І ВІРУСІВ У РОЗВИТКУ АСТМИ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Світлана Опімах

Свистячі хрипи (wheezing – візинг) як притаманні для астми, так і пов'язані з респіраторними інфекціями в ранньому віці. Зв'язок зумовленого інфекціями свистячого дихання з подальшим розвитком астми є актуальним питанням поточних досліджень в алергології та пульмонології.

Астма – це складна патологія, що характеризується обструкцією та гіперреактивністю бронхів, запаленням і ремоделюванням дихальних шляхів, а основним її симптомом є свистячі хрипи, візинг. Повторні епізоди візингу спостерігаються в значній частини немовлят і дітей раннього віку. Незважаючи на те що ранній візинг цілком відповідає визначенню астми, а більшість випадків астми починаються в ранньому віці, тривають дискусії, чи є епізоди свистячого дихання астмою на момент їх появи. Більшість епізодів візингу незалежно від віку чи діагнозу пов'язані з інфекціями дихальних шляхів. Як вірусні, так і бактерійні інфекції, ймовірно, можуть бути причиною формування й персистування астми. Чинники початку та прогресування астми наведено на рисунку.

МІКРОБІОМ ТА ЕПІЗОДИ ВІЗИНГУ

Більшість загострень астми, що проявляються візингом, пов'язані з респіраторними інфекціями, які виявляються в різних групах пацієнтів із частотою від 40 до 90%. Вірусний візинг дуже поширений, близько половини дітей дошкільного віку мали принаймні один епізод візингу. У 90% дітей із гострим візингом виявляють вірусні патогени, які не відрізняються від тих, що спричиняють респіраторні хвороби в подальшому житті, та включають риновірус (RV), респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), парагрип (PIV), метапневмовірус людини (MPV), коронавірус (CoV), аденовірус (AdV), віруси грипу (IFV) і бокавірус. Бактерії, включаючи *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydophila pneumoniae*, також пов'язані з візингом у дітей. RV є домінуючим збудником за візингу в будь-якому віці, за винятком немовлят із бронхіолітом, у яких переважає RSV.

З огляду на те що мікроорганізми пов'язані як з раннім візингом, так і з загостреннями астми в дітей і дорослих, існує ймовірність спільної патофізіології гострого візингу та хронічної астми.

Респіраторно-синцитіальний вірус

РНК-вірус із сімейства *Paramyxoviridae*, RSV, може бути причиною близько 70% випадків тяжких епізодів візингу в новонароджених і маленьких дітей і є переважальним патогеном у разі бронхіоліту. RSV пов'язаний із чотирма фенотипами візингу, включаючи постбронхіоліт, гострий бронхіоліт, загострення астми та дебют астми. Нині розробляється багато вакцин і терапевтичних засобів проти RSV. Ін'єкції палівіумабу (моноклонального антитіла проти RSV) сприяють зменшенню частоти візингу та госпіталізацій, пов'язаних із дихальною недостатністю.

Риновіруси

Риновіруси, сімейство *Picornaviridae*, виявляються в 60-90% випадків загострень астми в різних популяціях. RV є основним патогеном при епізодах візингу в усіх вікових групах, а також пов'язаний із застудою в пацієнтів без астми та спричиняє інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів. Хоча частка загострень астми, пов'язаних із RV, є високою, важливо відзначити, що частіше це вірусні коінфекції, в яких бере участь RV.

Інші віруси

Віруси грипу сімейства *Orthomyxoviridae* спричиняють численні респіраторні хвороби як у дітей, так і в дорослих. Однак їхня участь у загостреннях, виникненні або персистуванні астми ще не зовсім зрозуміла. Певною мірою це відображає труднощі диференціації між захворюванням на грип і загостренням астми, спричиненим вірусом, у пацієнта з астмою. Імунізація проти грипу запобігає значній частині загострень астми, особливо серед дорослих.

Бокавірус, родина *Parvoviridae*, в розвитку інфекцій дихальних шляхів у ранньому віці участі не бере, але присутній як коінфекція з RV, RSV і аденовірусом, особливо в дітей віком до 2 років.

Метапневмовірус людини, параміксовірус, пов'язаний із загостреннями візингу й астми в усіх вікових групах із частотою <10%, хоча він переважно

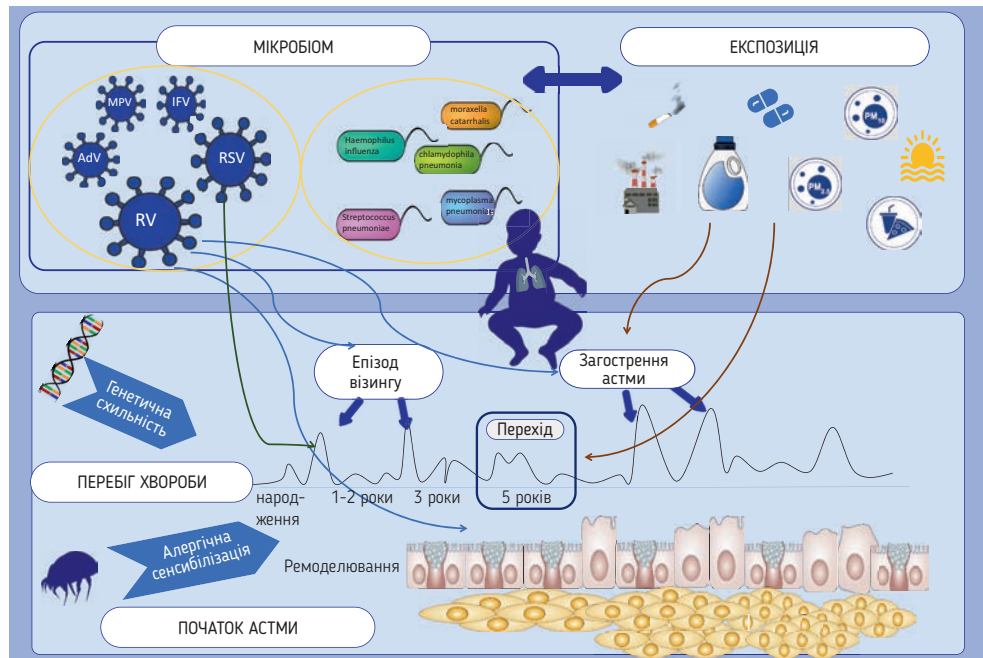


Рис. Початок і прогресування астми зумовлені генетичною схильністю й алергічною сенсibilізацією. На початок і активність астми впливає мікробіом. Епізоди візінгу в ранньому віці, а також загострення астми в дітей старшого віку пов'язані зі звичайними респіраторними вірусами, переважно риновірусами. Надмірна присутність бактерій пов'язана як з гострими подіями, так і з тривалим запаленням
Примітки. RV – риновірус; RSV – респіраторно-синцитіальний вірус; IFV – вірус грипу; MPV – метаневмовірус; AdV – аденовірус; PM10 і PM2,5 – тверді частинки дрібного пилу.

виявляється у віці 3-5 років. Обмежені дані свідчать про те, що індукований MPV бронхіоліт підвищує ризик розвитку астми. Віруси парагрипу, родина *Paramyxoviridae*, не мають більшої поширеності в астматиків порівняно зі здоровими особами. Ентеровіруси, родина *Picornaviridae*, мають випадкову присутність під час епізодів візінгу/астми. Коронавіруси людини є важливими збудниками застуди. Більш ранні дослідження демонстрували їхній значний вплив на загострення астми. Під час пандемії коронавірусної хвороби – 2019 (COVID-19) було виявлено відсутність зв'язку SARS-CoV-2 з астмою або навіть зниження чутливості. Численні типи аденовірусів людини не впливають на загострення астми.

Бактерії

Бактерії в дихальних шляхах впливають на візінг у ранньому віці незалежно від вірусних інфекцій. Під час епізодів візінгу виявляються переважно *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis*. Неонатальна колонізація дихальних шляхів більш ніж одним із цих організмів асоціюється з декількома фенотипами астми. Атипові бактерії, включаючи *S. pneumoniae* та *M. pneumoniae*, є значним чинником ризику розвитку хвороб дихальних шляхів у людей, включаючи пневмонію, інфекції верхніх дихальних шляхів (ВДШ), гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту. Атипові бактерії частіше трапляються в дітей шкільного віку та підлітків. Їхня роль у розвитку гострого візінгу/астми вивчається.

RSV і RV у ДЕБЮТІ ВІЗІНГУ Й АСТМИ

Роль інфекцій ВДШ як тригерів візінгу в будь-якому віці переконлива, а їхня роль, особливо RSV і RV, у виникненні астми більш спірна. Тяжкий RSV-бронхіоліт у дитинстві, в критичний період розвитку легень та імунної системи, створює високий і довгостроковий ризик як розвитку рецидивного візінгу й астми, так і алергічної сенсibilізації. Немовлята зі спричиненим RSV візінгом мають значно вищий ризик повторного візінгу після одужання. Немовлята, не інфіковані RSV, мають на 26% нижчий ризик астми протягом 5 років порівняно з немовлятами, інфікованими RSV, тоді як профілактика інфекцій RSV могла зменшити ризик подальших випадків астми на 15%.

Оскільки всі діти інфікуються RSV у віці до 2 років, можна припустити, що генетичні, екологічні (наприклад, тип вірусу та супутній вплив алергену) й додаткові імунні чинники значною мірою впливають на стійкість візінгу та розвиток астми. Було припущено, що інфекція RSV у дитинстві може зумовлювати фенотип неатопічної астми в контексті зміненої мікробіоти ВДШ, яка тісно пов'язана з місцевими імунними реакціями. Ризик подальшої астми в немовлят, госпіталізованих із RSV-бронхіолітом, значно підвищують коінфекція RV і мікробне домінування *S. pneumoniae* та *M. catarrhalis*, а також схильність до атопії.

Риновіруси – це віруси, які найчастіше виявляють у дітей із візінгом у віці від 12 місяців, вони можуть

спричиняти й тяжкий бронхіоліт, особливо в дітей з atopією. Ранні RV-інфекції нижніх дихальних шляхів протягом перших 3 років життя до 40 разів підвищують ризик розвитку астми у віці до 6 років, і цей ризик значно вищий, аніж для сенсibiliзації алергенами або RSV-інфекції. Перенесений RV-бронхіоліт збільшує ризик виникнення, тяжкості перебігу та загострень візінгу й астми протягом наступних 3 років. Утім, вид RV-інфекції, генетична схильність та імунна відповідь, а також зміни мікробіоти дихальних шляхів є важливими детермінантами такого зв'язку.

RV-інфекція зумовлює ремоделювання дихальних шляхів як за допомогою реакцій, не опосередкованих Th2, так і через індукцію факторів росту. Повторні інфекції, що призводять до загострень астми, спричиняють тривалу гіперреактивність бронхів, особливо в астматиків з atopією, потенційно збільшуючи ймовірність персистування астми та/або переходу від рецидивного візінгу до астми. Загалом інфекції, пов'язані з RSV і RV, у перші 3 роки життя залежно від тяжкості та повторюваності можуть спричинити значні структурні й імунологічні зміни, представлені спотвореною відповіддю Th2, посилюючи гіперреактивність дихальних шляхів і збільшуючи ризик виникнення астми.

Атипові бактерійні інфекції можуть слугувати тригерами в 5-30% епізодів свистячого дихання та/або загострень астми, хоча їхня роль у ініціації астми все ще дискутується. Азитроміцин запобігає рецидиву свистячого дихання в дітей, госпіталізованих із приводу RSV-бронхіоліту, потенційно через зниження кількості *Moraxella*. Взаємодія між епітелієм, бактерійними спільнотами та бактеріофагами в дихальних шляхах впливає на респіраторний і загальний гомеостаз. Назофарингеальний бактерійний мікробіом у немовлят є важливим визначальним чинником для поширення інфекції в нижні дихальні шляхи, тяжкості запалення та для ризику майбутнього розвитку астми. Зокрема, безсимптомна колонізація *Streptococcus* у віці близько 2 місяців була значною мірою пов'язана з хронічним візінгом у 5 років. Окрім того, безсимптомні немовлята, колонізовані *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* та/або *H. influenzae*, мають потрійний ризик гострого тяжкого загострення візінгу та п'ятикратний ризик розвитку астми у віці 5 років порівняно з неcolonізованими немовлятами, потенційно через Th2-зміщену імунну відповідь.

МЕХАНІЗМИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ: ВІРУСНА ІНДУКЦІЯ РЕМОДЕЛЮВАННЯ

Головна роль в ініціації та продовженні структурних змін дихальних шляхів належить atopії

й алергічному запаленню. Моделі *in vitro* демонструють, що RV-інфекції гальмують відновлення епітелію, зумовлюють відкладення білків позаклітинного матриксу, що слугує ремоделюванню дихальних шляхів і персистуванню астми. Також інфекції індукують ремоделювання шляхом посилення ангиогенезу, опосередкованого фактором росту ендотелію судин або фактором росту фібробластів і трансформувальним фактором росту- β , цей ефект посилюється за наявності atopії. Збільшення гладких м'язів і потовщення базальної мембрани дихальних шляхів уже присутні в дітей із тяжкими епізодами візінгу, що є значним чинником ризику для подальшого діагнозу астми.

RV- і RSV-інфекції індукують аномальне вивільнення цитокінів, як-от інтерлейкін-3 (IL-3), IL-8, IL-6, IL-12p40, IL-25, IL-33GMCSF та ICAM-1, в осіб із візінгом, що посилює ремоделювання. Дефект епітеліального бар'єра при астмі та зниження здатності до його репарації після інфікування RV підтверджують ключову роль функції епітелію в розвитку або персистуванні астми й особливий вплив вірусів на патогенез.

ПРОТИВІРУСНА ІМУННА ВІДПОВІДЬ ПРИ АТОПІЇ

У разі рецидивного візінгу після ранніх RSV-інфекцій спостерігаються зсув Th2/Th17, порушення синтезу інтерферону- γ та посилення імунної відповіді Th2.

Тяжкі епізоди раннього візінгу значно частіше трапляються в сім'ях з atopією, а респіраторні інфекції спричиняють астматичні симптоми більшою мірою в atopічних пацієнтів. Сприйнятливості до респіраторних інфекцій значно вираженіша в дітей дошкільного віку з atopією, ніж без неї. Atopія підвищує сприйнятливості до довгострокових розладів після вірусних інфекцій. Інші маркери atopії, як-от еозинofilія носового слизу чи крові або наявності atopічного дерматиту, мають додатковий вплив на пізнішу появу астми після візінгу, спричиненого RV.

Імунна відповідь на RV-інфекцію за наявності atopії та запалення типу Th2 порушена, що проявляється збільшенням проліферації й посиленням цитотоксичності вірусу. Пацієнти з atopічною астмою мають розлади синтезу інтерферонів і аномалії противірусного імунітету, що призводить до збільшення проліферації вірусу, посилення та подовження загострень астми.

Цілком імовірно, що збільшення кількості та часу виникнення вірусно-індукованих подій за зміненого генетичного тла перепрограмує вроджені, адаптивні та/або регуляторні імунні відповіді на хронічний тип запалення.

Література

Papadopoulos N.G., Apostolidou E., Miligkos M., Xepapadaki P. Bacteria and viruses and their role in the preschool wheeze to asthma transition. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2024 Mar; 35 (3): e14098. doi: 10.1111/pai.14098.