

Liubov Vasilos, Ala Cojocaru, Adela Horodișteanu-Banuh, Marina Aramă, Dorina Savoschin, Olga Cîrstea
ROLUL AGENȚILOR PATOGENI ATIPICI (*MYCOPLASMA PNEUMONIAE*, *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*) ȘI VIRUSULUI RESPIRATOR SYNCITIAL ÎN DEZVOLTAREA OBSTRUCȚIEI BRONȘICE LA COPII

Laboratorul Științific Pediatrie, conducător – d.m., conf. cercet., Ala Cojocaru,
IMSP ICȘDOSMȘIC (director științific – dr. hab. medicină, prof. univ. P. Stratulat)

SUMMARY

THE ROLE OF ATYPICAL INFECTIOUS AGENTS (*MYCOPLASMA PNEUMONIAE*, *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*) AND RHINOSYNCYTIAL VIRUS FOR THE DEVELOPMENT OF OBSTRUCTIVE SYNDROME IN CHILDREN

Key words: *specific antibodies, respiratory diseases, Mycoplasma pneumoniae (MPN), Chlamydia pneumoniae (CPN), rhinosyncytial virus (RSV), bronchial obstruction (BO), asthma (A).*

Background: *Asthma prevalence continues to increase all over the world, and obstructive bronchitis is one of the most frequent manifestations of respiratory infection in children. Therefore, study of the factors that influence the development and evolution of these disorders, as well as the relationship of the atopy and respiratory infections represents important issues in pediatrics.*

Material and methods: *To assess the role of respiratory infections in the development of obstructive bronchitis an epidemiological case-control study was performed at the clinical Allergy department of the Research Institute for Maternal and Child Healthcare. The study group included 84 asthmatic children and 45 children with obstructive bronchitis of infectious etiology. Specific IgA, IgM and IgG antibodies to Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae and rhinosyncytial virus were identified using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).*

Results: *The study results showed that the seroconversion of specific antibodies to MPN, CPN and RSV is more frequent in children with asthma comparing with those with obstructive bronchitis of infectious etiology (97,1% and 73,2% cases, respectively; $p < 0.001$). Acute episode of infection caused by these microorganisms significantly more frequent were diagnosed in the group of children with asthma then in the bronchitis once (7.2% and 2.2%; 8.8% and 6.7%; 73.5% and 17.8% cases, respectively; $p < 0.05$); chronic infections with Mycoplasma were found with the same incidence in both groups (6.0% and 6.7% cases). A direct correlation between the level of IgG to MPN and IgE, which is a marker of atopy ($r = 0.58$; $p < 0.01$), that is suggestive about de sensitization role of the Mycoplasma infection. On the other hand an inverse correlation showed IgA levels to RSV and pulmonary function tests ($r = -0.51$; $p < 0.01$), that indicates a more severe degree of bronchial obstruction in children with RSV infection.*

Conclusions: *Respiratory infection, especially with Mycoplasma pneumonia and rhinosyncytial virus, triggers not only the bronchial obstruction but is also one of the pathogenetic mechanisms in asthma exacerbations in children. This fact must be taken into consideration when choosing therapeutic strategies for asthma management in children.*

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ АТИПИЧЕСКИХ ПАТОГЕННЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ (*MYCOPLASMA PNEUMONIAE*, *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*) И РИНОСИНЦИТИАЛЬНОГО ВИРУСА В РАЗВИТИИ ОБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: *специфические антитела, респираторные инфекции, Mycoplasma pneumoniae (MPN), Chlamydia pneumoniae (CPN), риносинцициальный вирус (RSV), обструктивный синдром (OC), бронхиальная астма (БА).*

Актуальность: *Во всем мире продолжает увеличиваться заболеваемость БА, а обструктивный бронхит является одним из частых проявлений респираторной инфекции у детей. Поэтому изучение факторов, влияющих на развитие и течение этих заболеваний, а также взаимоотношений атопии и респираторных инфекций является важнейшей задачей педиатрии.*

Материалы и методы: *Для оценки роли респираторных инфекций в развитии OC на базе клиники НИИ ОЗМиР было проведено эпидемиологическое исследование «случай-контроль», в которое вошли 84 ребенка с БА и 45 детей с OC инфекционного генеза. Специфические антитела IgA, IgM и IgG к MPN, CPN и RSV определялись иммуноферментным методом ELISA.*

Результаты: Было установлено, что сероконверсия к *MPN*, *CPN* и *RSV* чаще определялась при БА, чем при ОС инфекционного генеза (соответственно 97,1% и 73,2% случаев, $p < 0,001$). Острая инфекция, вызванная данными возбудителями, достоверно чаще диагностировалась у детей с БА, чем у пациентов с обструктивным бронхитом (соответственно 7,2% и 2,2%; 8,8% и 6,7%; 73,5% и 17,8% случаев, $p < 0,05$); хроническая микоплазменная инфекция встречалась с одинаковой частотой в обеих группах (6,0% и 6,7% случаев).

Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем IgG к *MPN* и маркером атопии IgE ($r = 0,58$; $p < 0,01$), что говорит о сенсibiliзирующем действии микоплазмы. Установлена обратная корреляция IgA к *RSV* с показателями внешнего дыхания ($r = -0,51$; $p < 0,01$), что свидетельствует о более выраженной бронхобструкции при *RSV*-инфекции.

Выводы: Респираторная инфекция, особенно вызванная *MPN* и *RSV*, является не только триггером бронхобструкции, но и патогенетическим звеном развития обострения БА у детей. Этот факт необходимо учитывать при выборе терапевтической тактики при БА у детей.

Actualitatea problemei. Astmul bronșic (AB) este una dintre maladiile cronice frecvent depistate la copii pe parcursul ultimilor ani. Studiile proprii efectuate în recent confirmă o incidență reală înaltă a AB la copii în RM – $15,6 \pm 2,5\%$ din copii au prezentat cel puțin o dată în viață simptome de AB sub formă de respirație dificilă, șuierătoare (*wheezing*), senzație de sufocare (*ISAAC – International Study of Asthma and Allergy in childhood, OMS*). Patogenia AB a fost și continuă să fie studiată. Bacteriile (în special unele organisme atipice) și virușii sunt cunoscuți drept factori importanți în exacerbaria AB și patologiilor bronhoobstructive la copii, care provoacă probleme semnificative atât pacienților cât și medicilor. Rolul agenților patogeni intracelulari în dezvoltarea și evoluția AB (cronicizarea procesului) și impactul lor asupra eficacității terapiei de bază până la moment, nu este pe deplin elucidat.

Rezultatele investigațiilor efectuate pe parcursul ultimilor ani la nivel mondial pun în discuție rolul patogenetic al unor specii de microorganisme cu tropism pulmonar în dezvoltarea astmului bronșic (AB). Astfel, unii autori au demonstrat că la copii, debutul AB este adesea asociat cu suportarea infecțiilor respiratorii cauzate de viruși: *Respiratory syncytial virus (VRS)*, *Rynovirus*, sau de diverse bacterii atipice: *Chlamydia pneumoniae (CPN)*, *Mycoplasma pneumoniae (MPN)*, precum și de combinațiile acestora [5, 13]. Alți cercetători sunt de părerea că apariția *wheezing*-ului pe fundal de infecții demonstrează doar o predispoziție genetică a copilului către AB [10]. Cu toate acestea, lucrări științifice recente confirmă ipoteza că infecția acută virală, afectând prin inflamație tractul respirator (predispoziție structurală), conduce la dezvoltarea de AB la copiii cu teren atopic [2, 9, 11].

Prin urmare, rămâne controversat răspunsul la întrebarea dacă factorii infecțioși menționați sunt responsabili doar de sporirea hipersensibilității bronșice și provoacă procese inflamatorii în căile aeriene sau sunt implicați direct în mecanismul responsabil de astmul bronșic.

Ținând cont de faptul că prevalența astmului bronșic (AB) în lume crește continuu, iar sindromul bronșic obstructiv (SO) este o cauză foarte frecventă a deteriorării stării de sănătate și spitalizării copiilor,

studierea factorilor care influențează dezvoltarea bolii, frecvența și severitatea exacerbărilor, la fel ca și evaluarea interacțiunilor dintre atopie și infecțiile respiratorii virale și cele atipice, se prezintă ca o problemă de actualitate majoră în pediatrie.

Scopul studiului: estimarea rolului infecțiilor atipice și celor virale în dezvoltarea astmului bronșic și sindromului obstructiv de geneză infecțioasă la copii.

Material și metode. Pentru realizarea scopului și obiectivelor preconizate s-a efectuat un studiu analitic observațional de tip caz-control, ce a inclus 129 copii:

- Lotul I – 84 pacienți cu AB persistent, spitalizați în secția de alergologie a IMSP ICȘDOSMC în stare de acutizare;
- Lotul II (grup de control) – 45 copii cu SO de geneză infecțioasă, tratați în secția pulmonologie a IMSP ICȘDOSMC.

Aprecierea anticorpilor specifici către infecțiile cercetate s-a efectuat utilizând metoda imunoenzimatică ELISA. S-au determinat IgA și IgG către *CPN* și *MPN*; IgM și IgG către *VRS*.

Din numărul cazurilor incluse în studiu, au fost selectați acei pacienți, care conform datelor clinice și de laborator, aveau criteriile serologice diagnostice ce confirmau prezența infecției acute prin *MPN*, *CPN* și *VRS*. Drept criterii diagnostice confirmatoare de infecție acută s-au considerat majorarea de 4 ori a anticorpilor în probe serologice pare sau prezența titrelor diagnostice a anticorpilor specifici la momentul internării în staționar.

Rezultatele cercetărilor au fost analizate individualizat (calitativ și cantitativ referitor la fiecare clasă de imunoglobuline) pentru fiecare caz aparte, în funcție de rezultatele analizelor în corelație cu debutul bolii. Caracterul acut, cronic sau persistența infecțiilor a fost stabilite la fel individualizat în baza indicatorilor serologici cercetați și dinamicii acestora.

Analiza statistică a fost efectuată prin intermediul procesării computerizate (Pentium IV) a datelor cu aplicarea setului de programe statistice: Microsoft Excel, Statistica 6.0.

Rezultate și discuții. Analizând indicii serologici la copiii cu AB precizat și cu SO de geneză infecțio-

oasă, am constatat că o parte considerabilă a copiilor cercetați au prezentat probe serologice pozitive la cel puțin una sau mai multe dintre infecțiile studiate. Seroconversia către agenții atipici și VRS s-au depistat mai frecvent la copiii cu AB, comparativ cu pacienții cu sindrom obstructiv, constituind respectiv 97,1% și 73,2% cazuri, $p < 0,001$ (fig. 1).

Diagnosticul serologic al infecțiilor a fost efectuat prin determinarea în serul sanguin al pacienților a titrelor diagnostice a imunoglobulinelor specifice IgA, IgM și IgG către MPN, CPN și VRS. Imunoglobulina A prezintă anticorpi sintetizați de către plasmocite drept răspuns la pătrunderea antigenului în organism, și se formează în țesuturile organelor țintă iar 50% din ei ajung în fluxul sanguin.

Analiza răspândirii anticorpilor specifici către infecțiile menționate a constatat un tablou diferit în ambele loturi de studiu. La copiii cu exacerbare de astm bronșic (lotul I) seroconversia s-a înregistrat cu următoarea frecvență: către VRS – în 44,2% cazuri și către *Mycoplasma pneumoniae* – în 2,9% cazuri. Totodată s-au depistat asocieri ale anticorpilor: VRS+MPN – la 32,5% din copii; MPN+CPN – la 2,9% din copii; CPN+VRS – la 5,8% din copii, MPN+CPN+VRS – la 8,8% din copii.

Estimarea acestor anticorpi specifici la copiii cu SO (lotul II) a arătat prezența VRS – în 31,2%; CPN – în 13,3% și MPN – în 2,2% din cazuri. La copiii sublotului II în mai puține cazuri s-au depistat asocieri ale anticorpilor infecțiilor studiate: VRS+MPN – la 13,3% din copii; CPN+VRS – la 6,6% din copii, MPN+CPN – la 2,2% din copii; MPN+CPN+VRS – la 4,4% din copii.

Așadar, rezultatele preliminare ale studiului sugerează importanța înaltă a infecțiilor studiate în exacerbările AB la copii.

Titre diagnostice ale IgA MPN s-au înregistrat aproximativ cu aceeași frecvență, la pacienții cu AB și cei cu SO (respectiv 2,4 și 2,2%; $p > 0,05$). Acest rezultat, relevă faptul că agentul patogen a servit drept cauză a dezvoltării procesului acut. Determinarea uni-

momentană în probele serologice a IgA și IgG MPN, la pacienții cu AB și SO, în respectiv 6,0% și 6,7% cazuri ($p > 0,05$), denotă persistența agentului patogen în organismul bolnavului și cronicizarea procesului.

În multiple cazuri, conform datelor literaturii de specialitate, atât accesele de sufocare acută, cât și evoluția cronică a astmului bronșic corelează cu confirmarea serologică a infecției prin CPN [5, 6, 8]. Totodată, procentul infestării copiilor suferinzi de AB cu CPN oscilează între 19,7% și 61%. Cu toate acestea, alte studii nu au observat nicio diferență în prezența anticorpilor specifici către CPN în cazurile noi de AB, în cazurile cu diagnostic confirmat și la martorii sănătoși [1, 3, 6].

Analiza rezultatelor cercetărilor efectuate de noi a relevat că infecția acută indusă de CPN avea o ușoară tendință de creștere la pacienții cu AB, comparativ cu cei cu SO, respectiv 8,8 și 6,7% cazuri ($p > 0,05$). Majorarea titrelor serologice diagnostice IgA și IgG CPN, care vorbește despre persistența agentului infecțios și cronicizarea procesului, s-a determinat numai în cazul pacienților cu sindrom obstructiv. Acest fapt argumentează necesitatea examinărilor suplimentare ale pacienților respectivi în scopul diagnosticării precoce a astmului bronșic.

Persistența înaltă a anticorpilor IgG către CPN la copiii cu astm sugerează ipoteza despre implicarea acestui agent patogen în mecanismul patogenetic al astmului. Unele studii *in vitro*, la fel, au constatat că CPN este implicată în mecanismul etiopatogenic al AB [4, 5].

Rămâne discutabilă și implicarea VRS în dezvoltarea AB la copii. La moment este demonstrată interconexiunea infecțiilor virale și AB. Astfel, suportarea de către gravidă a infecției virale este un factor de risc în formarea fenotipului atopic la făt, din contul activării *pattern*-ului imun Th2 [12]. VRS tradițional a fost considerat implicat în patologii asociate cu *wheezing* în special la copii. Însă cât de frecvent recurența infecției VRS, care decurge cu bronhobstrucție, poate conduce la dezvoltarea AB? Virusul RS participă oare în sensibilizarea aler-

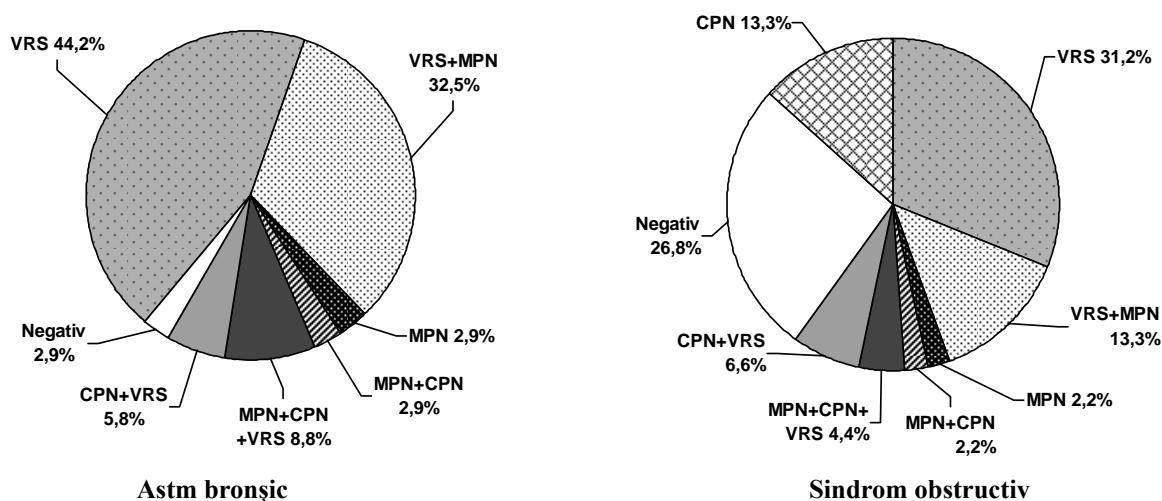


Figura 1. Seroconversia anticorpilor specifici VRS, CPN și MPN la copiii cercetați

gică a organismului și declanșarea mecanismului atopic sau în formarea astmului bronșic nonatopic?

Sporirea diagnostic semnificativă a titrelor serologice IgG *VRS* confirmă rolul declanșator al acestui virus în dezvoltarea procesului inflamator acut la pacienții cu AB și SO. Majorarea titrelor IgG *VRS* s-a determinat aproximativ de 5 ori mai frecvent la pacienții cu AB investigați de noi, comparativ cu cei ce suportau SO (73,5 și 17,8% cazuri respectiv, $p < 0,001$). Așadar, prevalența înaltă a anticorpilor specifici către antigenii *VRS* la bolnavii ce suportă AB vorbește în favoarea rolului acestui virus în calitate de verigă a mecanismului patogenetic al AB.

La copiii cu AB și infecție respiratorie (IR) concomitentă cert mai rar erau prezente alte maladii atopice, comparativ cu copii cu astm serologic-negativi: dermatită atopică – de 2 ori mai rar (22,2% și 46,9% cazuri respectiv, $p < 0,05$), rinită alergică – de 1,2 ori (55,6% și 65,6% respectiv) și conjunctivită alergică – de 5 ori mai rar (11,1% și 50,0% respectiv, $p < 0,001$) (fig. 2). Mai mult ca atât, printre copiii cu AB infectați de *VRS* și *MPN* n-a fost înregistrat nici un caz de triadă atopică, în timp ce la copiii neinfecțiați triada atopică a fost identificată în 37,5% din cazuri ($p < 0,001$).

Acest fapt pare a fi contradictoriu cu ipoteza „marșului atopic”, conform căreia evoluția firească a maladii atopice este continuitatea apariției manifestărilor clinice începând cu formele cutanate și implicarea ulterioară a sistemului respirator, până la triada atopică [7, 8]. Astfel, unii agenți infecțioși influențează evoluția succesivă a atopiei și provoacă dezvoltarea timpurie a astmului bronșic la copiii predispuși la această patologie. Rămâne controversat rolul factorilor infecțioși în dezvoltarea AB, deoarece la mai mult de 1/2 din copiii cu predispoziție ereditară ai ambelor loturi de studiu s-au înregistrat anticorpi către infecțiile menționate.

Cercetarea nivelului IgE total la copiii cu astm bronșic a înregistrat valori înalte. Astfel, nivelul IgE serice la copiii cu AB și infecție acută asociată era de 1,5 ori mai mare decât la cei serologic-negativi (916,0±236,0 UI/ml și 647,9±104,6 UI/ml respectiv, $p > 0,05$) și corela semnificativ cu IgG către *MPN* ($r = 0,58$). Suplimentar, a fost determinată o corelație invers proporțională dintre indicele IgE totale și IgA către *VRS* ($r = -0,53$, $p < 0,01$). Acest fapt poate servi drept dovadă că factorii infecțioși, în special *MPN*, sunt implicați în patogeniza AB

prin sensibilizarea alergică a organismului și stimularea producerii IgE, dar *VRS* participă în mecanismul de dezvoltare a obstrucției bronșice în alt mod, probabil prin sporirea hiperreactivității bronhiilor.

Un tablou diferit s-a conturat referitor la așa un marker al inflamației alergice, ca eozinofilia. În perioada de acutizare a AB, numărul eozinofilelor la bolnavii cu AB asociat cu IR era în medie mai mic decât la pacienții cu AB solitar (3,7±0,8 și 4,3±0,4 respectiv, $p > 0,05$). Totodată, gradul de corelație inversă a nivelului eozinofiliei cu nivelul de IgA și IgG către *VRS* a fost suficient de mare ($r = -0,36$ și $r = -0,65$; $p < 0,05$).

Astfel, gradul de manifestare al inflamației alergice în căile respiratorii este invers proporțional cu gradul de inflamație provocată de infecția virală cauzată de *VRS*. Acest fapt este încă o dovadă că *VRS* nu contribuie la menținerea inflamației alergice cronice a căilor respiratorii în AB.

Vom analiza în continuare cum reacționează indicatorii funcției respirației externe la copiii cu astm sub influența agenților infecțioși. Conform standardelor ERS, drept criterii ale tipului obstructiv al spirogramei caracteristice AB se consideră scăderea indicilor dinamici – FVC, FEV1, PEF. În studiul realizat de noi valoarea medie a indicilor menționați la copiii cercetați, din punct de vedere statistic, nu depindea de prezența sau lipsa infecției respiratorii serologic confirmate. Totuși, s-a evidențiat tendința spre reducerea indicilor dinamici ai expirației la copiii cu AB pe fundal de infecții respiratorii. Așadar, obstrucția severă a bronhiilor (indicii spiografici FEV1 sau PEF au constituit sub 60% din norma de vîrstă, conform GINA-2008) a fost determinată de 2 ori mai frecvent la pacienți suferinzi concomitent de AB și IR, comparativ copiilor cu AB sero-negativi (33,3% și 15,6% cazuri respectiv, $p > 0,05$) (fig. 3). Spiografia de tip normal (indicii spiografici FEV1 sau PEF >80% din norma de vîrstă) s-a înregistrat la fiecare al treilea copil serologic-negativ (31,3%) și numai la 11,1% din cazuri de asociere a AB și IR.

În plus, au fost observate legături corelative importante. Astfel, cel mai înalt grad de corelare invers proporțională a fost observat între indicii funcționali ai respirației externe (FVC, FEV1, PEF) și nivelul IgA către *VRS* ($r = -0,51$; $r = -0,57$; $r = -0,45$ respectiv, $p < 0,01$). Deci, putem concluziona că la pacienții cu AB infecția respiratorie cauzată de *VRS* acompaniază

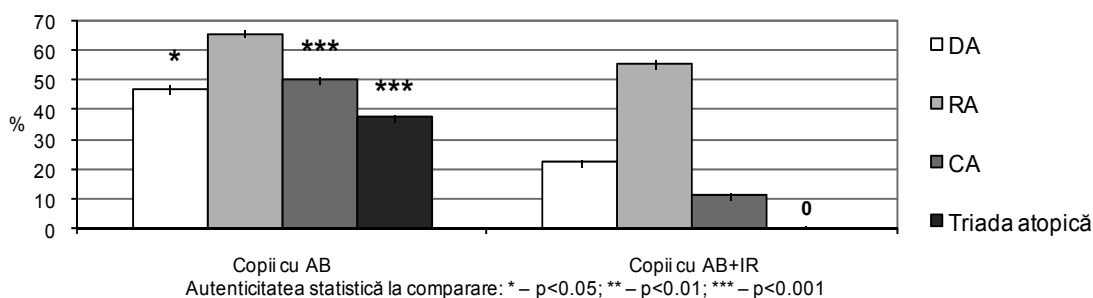


Figura 2. Asocierea maladiilor atopice la copiii cu AB în funcție de prezența infecției respiratorii

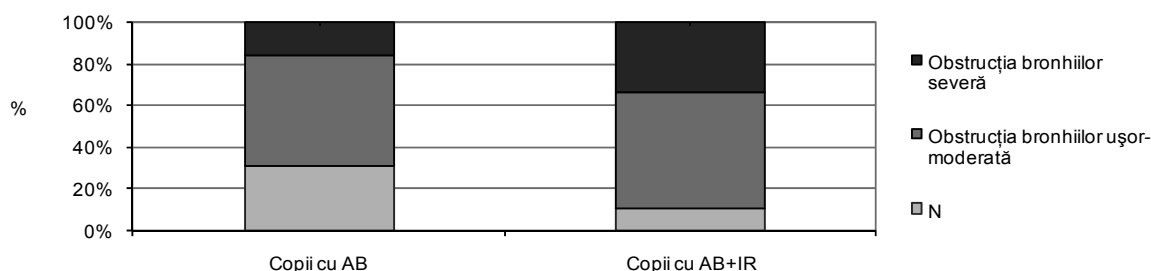


Figura 3. Gradul obstrucției bronșice la copiii cu AB în funcție de prezența infecției respiratorii

dereglări ale respirației mai pronunțate, ceea ce conduce la persistarea obstrucției bronșice.

Așadar, datele preliminare ale studiului de față ne permit să conchidem că infecțiile respiratorii recidivante, în special *VRS* și *MPN*, trebuie considerate nu doar un factor-trigger al acceselor de bronhospasm, ci și o verigă a mecanismului patogenetic al AB. Datele obținute sugerează acel fapt că infecția persistentă cauzată de *MPN* favorizează acutizarea AB prin stimularea inflamației alergice și nu deteriorează permeabilitatea bronhiilor. Dar persistența în organism a *VRS* în calitate de agent cauzal al IR acute se asociază cu obstrucția bronșică mai pronunțată, posibil din motivul influenței directe asupra hiperreactivității bronșice. Totuși, această ipoteză necesită să fie confirmată prin studii suplimentare.

În fine, putem menționa că persistența înaltă a anticorpilor specifici către *MPN* și *CPN* la pacienții cu AB, confirmă rolul infecțiilor atipice în calitate de factori ce modifică patogenеза AB. Aceste rezultate argumentează necesitatea revizuirii tacticii terapeutice în AB la copii pentru obținerea unui control durabil asupra bolii.

Concluzii:

1. Seroconversia către *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* și *Respiratory syncytial virus* s-a relevat mai frecvent la copiii cu AB, comparativ cu cei cu SO (97,1 și 73,2% respectiv, $p < 0,001$).

2. Infecția acută cu *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* și *Respiratory syncytial virus* s-a determinat prevalent la copiii cu AB, comparativ cu cei cu SO (respectiv 7,2 și 2,2; 8,8 și 6,7; și 73,5 și 17,8% cazuri, $p < 0,05-0,001$); persistența agentului *Mycoplasma pneumoniae*, ce relevă cronicizarea procesului inflamator, s-a estimat aproximativ cu aceeași frecvență în ambele loturi de studiu (respectiv 6,0 și 6,7% cazuri, $p > 0,05$).

3. Analiza rezultatelor studiului efectuat a relevat că factorii infecțioși se implică diferit în procesele patofiziologice ale dezvoltării obstrucției bronșice: astfel, *MNP* stimulează IgE total (atopia), moment confirmat prin corelarea directă semnificativă a nivelului IgE și IgG ($r=0,58$), iar *VRS* potențează obstrucția, probabil din contul modificărilor structurale. Această ipoteză poate fi confirmată prin corelarea indirectă a IgE total și IgA ($r=0,53$) și prin corelarea inversă a Ig A și indicilor funcționali ai respirației externe ($r=-0,51$; $p < 0,01$).

BIBLIOGRAFIE:

1. Berz JB, Carter AS, Wagmiller RL, Horwitz SM, Murdock KK, Briggs-Gowan M. Prevalence and correlates of early onset asthma and wheezing in a healthy birth cohort of 2- to 3- year olds. *J Pediatr Psychol*, 2007, 32:154-166.

2. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, et al. Season of infant bronchiolitis and estimates of subsequent risk and burden of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009, Apr, 123(4):964-6.

3. Copenhaver CC, Gern JE, Li Z, Shult PA, Rosenthal LA, Mikus LD, Kirk CJ, Roberg KA, Anderson EL, Tisler CJ, et al. Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170:175-180.

4. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ*, 1995, 310:1225-9.

5. Johnston S.L. The role of viral and atypical bacterial pathogens in asthma pathogenesis. *Pediatr. Pulmonol., Suppl.* 1999, 18:141-143.

6. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of Chlamydia pneumoniae (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA* 1991, 266:225-30.

7. Mendoza-Nunez VM, et al. Total antioxidant levels, gender, and age as risk factors for DNA damage in lymphocytes of the elderly. *Mech Ageing Dev*, 2001, vol. 122, p. 835-847.

8. Peeling RW, Brunham RC. Chlamydiae as pathogens: new species and new issues. *Emerg Infect Dis*, 1996, 2:307-19.

9. Stensballe LG, Kristensen K, Simoes EAF, et al. Atopic disposition, wheezing, and subsequent respiratory syncytial virus hospitalization in Danish children younger than 18 months: a nested case-control study. *Pediatrics*, 2006, 118:1360-1368.

10. Westergaard T., Rostgaard K., Wohlfahrt J., et al. Sibship characteristics and risk of allergic rhinitis and asthma. *Am J Epidemiol*, 2005, vol. 162, p. 125-132.

11. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178:1123-1129.

12. Балаболкин И.И., Бронхиальная астма у детей, М. 2003, стр.66.

13. Зайцева С.В., Зайцева О.В. Бронхиальная астма у детей: пути оптимизации терапии *Лечащий врач*, 2001, №8, с. 36-41.