

¹ Zakład Immunologii Klinicznej Akademii Medycznej w Lublinie
Department of Clinical Immunology, University School of Medicine, Lublin

² Klinika Pediatrii, Chorób Płuc i Reumatologii Akademii Medycznej w Lublinie
Department of Pediatrics, Lung Diseases and Rheumatology,
University School of Medicine, Lublin

MAŁGORZATA BARTKOWIAK-EMERYK¹, ANDRZEJ EMERYK²

Zakażenie wirusem grypy w astmie oskrzelowej

Influenza virus infection in bronchial asthma

ZAKAŻENIA WIRUSOWE W ASTMIE OSKRZELOWEJ
— EPIDEMIOLOGIA

Powszechnie wiadomo, że infekcje wirusowe są ważnym czynnikiem wyzwalającym objawy astmy. Do początku lat dziewięćdziesiątych etiologię wirusową zaostrzeń astmy potwierdzano jedynie w 25% przypadków. Wynikało to między innymi z braku czułych testów diagnostycznych, jak również z ograniczonej dostępności badań wirusologicznych hodowli wirusów czy oznaczeń serologicznych. Postęp biologii molekularnej i coraz powszechniejsze zastosowanie techniki PCR (*polymerase chain reaction*) stworzyły możliwość weryfikacji tych spostrzeżeń [29].

Związek przyczynowy między zakażeniem wirusowym a zaostrzeniem objawów astmy oskrzelowej wykazano zarówno u dzieci [20, 22] jak i dorosłych [4, 24]. Johnson i wsp. potwierdzili etiologię wirusową w 85% przypadków kaszlu, świszczącego oddechu i zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji u dzieci 6–11 letnich [13]. W grupie dorosłych z ciężkim zaostrzeniem astmy udokumentowano etiologię wirusową u 55% pacjentów [14]. Stwierdzono również zależność między sezonową zapadalnością na infekcje wirusowe dróg oddechowych a liczbą przyjęć szpitalnych z powodu zaostrzeń astmy zarówno u dzieci i dorosłych [14].

Prospektywne badania epidemiologiczne wskazują na różnicowanie występowania poszczególnych typów wirusów w zakażeniach dróg oddechowych przebiegających z obturacją w zależności od wieku analizowanych chorych. (Tabela I). W grupie dzieci najmłodszych, t.j. poniżej 2 roku życia, a także u starszych dorosłych najczęstszym patogenem jest wirus RSV (*respiratory syncytial virus*), który obserwowano w drogach oddechowych u 68% badanych, natomiast rinowirus najczęściej występował u dzieci 2–16 letnich [32] oraz u dorosłych do 60 roku życia. Ważnymi pod względem

Tabela I. Najczęstsze czynniki przyczynowe wirusowych zakażeń dróg oddechowych przebiegających z obturacją oskrzeli w zależności od wieku pacjentów [wg 29]

Wiek	Czynnik etiologiczny
0–24 miesięcy	Wirus RSV <i>Rhinovirus</i> Wirus paragrypy typ 1, 2 i 3 <i>Adenovirus</i>
2–16 lat	<i>Rhinovirus</i> <i>Coronavirus</i> Wirus grypy A i B Wirus paragrypy typ 1, 2 i 3 Wirus RSV
16–60 lat	<i>Rhinovirus</i> <i>Coronavirus</i> Wirus grypy A i B Wirus paragrypy typ 1, 2 i 3
> 60 lat	Wirus RSV Wirus grypy A i B

epidemiologicznym są ponadto wirusy grypy A i B oraz paragrypy, które były czynnikami etiologicznymi obturacji dróg oddechowych w każdej grupie wiekowej wśród analizowanych pacjentów wymagających intensywnego leczenia w oddziale szpitalnym [1, 35].

ZAKAŻENIA WIRUSOWE — MECHANIZMY ODDZIAŁYWANIA NA DROGI ODDECHOWE

Zakażenia wirusowe wydają się być szczególnie związane z indukowaniem nadreaktywności oskrzeli. Wzrost nieswoistej nadreaktywności oskrzeli utrzymujący się przez kilka tygodni, obniżenie parametrów spirometrycznych i wzrost częstości zaostrzeń astmy obserwowano w trakcie zakażenia rhinowirusem u dorosłych atopowych [17], jak również w przebiegu zakażenia wirusem grypy w grupie zdrowych [16] oraz u pacjentów z astmą oskrzelową i alergicznym nieżytem nosa [19].

Mechanizm reakcji zachodzących w drogach oddechowych i prowadzących do zwiększenia kurczliwości oskrzeli w trakcie infekcji wirusem grypy nie jest dokładnie poznany [29]. Podkreśla się znaczenie uszkodzenia nabłonka oddechowego, czy wręcz całkowitego złuszczenia nabłonka rzęskowego [2, 21] w upośledzeniu miejscowych mechanizmów obronnych dróg oddechowych i zwiększonej przepuszczalności nabłonka dla inhalowanych alergenów. Również spadek miejscowego stężenia obojętnych endopeptydaz, czynnika relaksacyjnego (EDRF — *epithelium derived relaxant factor*), prostaglandyn E_2 i I_2 , odsłonięcia i zwiększonej wrażliwości receptorów nerwu błęd-

nego ("irritant" receptors) oraz wzmożona reaktywność cholinergiczna na skutek selektywnego uszkodzenia receptorów muskarynowych M2 po infekcjach wirusowych [3, 12], mogą odgrywać istotną rolę w powstawaniu nadreaktywności oskrzeli.

Wiele danych wskazuje, że wirusy mogą również być odpowiedzialne za rozwój atopii i astmy oskrzelowej. W badaniach autorów szwedzkich udowodniono, że ciężka infekcja RSV z hospitalizacją w pierwszym roku życia jest istotnym czynnikiem etiologicznym rozwoju astmy i nadwrażliwości na alergen wziewny, przy czym infekcja RSV była większym ryzykiem rozwoju astmy niż bierne palenie tytoniu, obecność zwierząt futerkowych w środowisku wewnątrzdomowym, płeć męska oraz czas karmienia piersią [34].

Analizując wpływ infekcji wirusowej na rozwój reakcji alergicznej w drogach oddechowych, wskazuje się na możliwość stymulowania syntezy swoistych IgE [39], a także bezpośredniego oddziaływanie wirusów na uwalnianie histaminy z komórek tucznych i bazofilów krwi obwodowej [8, 12]. Związek ten potwierdzają wyniki badań przeprowadzonych *in vivo* w okresie zaostrzenia objawów astmy w trakcie infekcji wirusowej, a mianowicie: zwiększona liczba bazofilów w wydzielinie z dróg oddechowych w zakażeniu wirusem grypy, podwyższone stężenia RANTES i MIP-1 α (chemokin o silnym działaniu chemotaktycznym w stosunku do bazofilów, monocytów i eozynofiliów) w wydzielinie z nosa u dzieci [37], obecność nacieku neutrofilowego, podwyższonych stężeń ECP i IL-8- chemoatraktantu dla neutrofilów, eozynofiliów i limfocytów w indukowanej płwocinie u pacjentów dorosłych [30].

CZY INFEKcje WIRUSOWE MOGĄ BYć CZYNNIKIEM PROTEKCYJNYM ASTMY?

Rola zakażeń wirusowych w zaostrzeniu objawów współwystępującej astmy oskrzelowej wydaje się być udowodniona. Niektóre ostatnie doniesienia sugerują natomiast, że zakażenia wirusowe mogą chronić przed rozwojem choroby alergicznej. Taki kontrowersyjny wniosek wysunęli Lewis i Britton na podstawie badań epidemiologicznych w grupach dzieci szczepionych i nie szczepionych przeciwko odrze. Stwierdzono bowiem, że ryzyko rozwoju alergicznego nieżytu nosa jest mniejsze u dzieci nie immunizowanych, które przechorowały odrę [18].

Uważa się ponadto, że ważnym czynnikiem usposabiającym do rozwoju alergii jest ilość starszego rodzeństwa oraz kolejność urodzin w rodzinie [36]. Wy tłumaczeniem powyższych obserwacji byłaby protekcyjna rola zakażeń wirusowych, które występują u dzieci wcześniej, już w okresie niemowlęcym jako wynik częstego kontaktu ze starszym rodzeństwem i ich towarzyszami zabaw. Odpowiedzią immunologiczną na nawracające zakażenia wirusowe może być więc stymulacja limfocytów CD8+ supresorowych i komórek NK do produkcji IFN- γ , który uczestniczy w różnicowaniu limfocytów Th0 w kierunku dominacji Th1 oraz jest czynnikiem hamującym produkcję IgE przez limfocytów B [33].

ZAKAŻENIE WIRUSEM GRYPY — ZAOSTRZENIE ASTMY OSKRZELOWEJ I ZAPALENIE PŁUC

Wirus grypy należący do rodziny *Orthomyxoviridae* należy do najczęstszych wirusowych czynników chorobotwórczych dróg oddechowych. Zakażenia wirusem grypy występują prawie regularnie corocznie w miesiącach zimowych w postaci epidemii lub też pandemii o zasięgu światowym, podczas których liczba zachorowań, a także powikłań pogrypowych znacznie się zwiększa. Co spowodowane jest dużą plastycznością wirusa grypy i powstawaniem nowych antygenowo szczepów, uwarunkowanych zmianami w glikoproteinach powierzchniowych, tj. hemaglutyninie i neuraminidazie [6, 31]. Epidemie w ostatnich latach wywoływane są głównie przez typ wirusa grypy A (H1N1 i H3N2) oraz typ B, przy zwykle jednym typie dominującym [26].

Na grupę chorujących ludzie w każdym wieku, to jednak zapadalność jest największa wśród dzieci, osób starszych (tj. powyżej 65 roku życia) i pacjentów ze współwystępującymi przewlekłymi schorzeniami głównie układu oddechowego i układu krążenia [31]. U dorosłych w większości przypadków grypa charakteryzuje się nagłym początkiem objawów, ze złym samopoczuciem, nieproduktywnym suchym kaszlem, bólem gardła, niezyciem nosa, bólami mięśni i wysoka temperaturą 38–40°C. Kombinacja wysokiej zakaźności, krótkiego czasu wylęgania oraz głębokiego złuszczenia nabłonka oddechowego to typowe cechy zakażenia wirusem grypy w drogach oddechowych [25, 26]. Zniszczenie wirusem nabłonka oddechowego stwierdza się już przed pierwszymi klinicznymi objawami choroby ze szczytem występowania w ciągu 48 godzin po zakażeniu. Miejscowe objawy patologiczne ustępują zwykle w ciągu 5–7 dni u chorujących dorosłych, przy czym u dzieci okres ten jest bardziej przedłużony [27]. Utrzymujące się nawet przez kilka miesięcy zniszczenie nabłonka rzęskowego z upośledzeniem oczyszczania śluzowo-rzęskowego, obserwowane zwłaszcza u pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego i z upośledzeniem miejscowych mechanizmów obronnych [24], są w znacznej mierze odpowiedzialne za zwiększoną nadreaktywność oskrzeli i częstość zaostrzeń astmy. Ocenia się, że ok. 75% pacjentów z astmą może wykazywać cechy zaostrzenia choroby podczas zakażenia wirusem grypy i zjawisko to obserwowano zarówno u dzieci [20, 22] jak i u dorosłych [4, 7, 15, 24].

Wyniki badań wskazują również na zwiększenie śmiertelności spowodowanej dodatkowym zakażeniem wirusem grypy u chorych na astmę oskrzelową. Dane amerykańskie dowodzą zwiększonej o 15%–44% częstości zgonów z powody astmy w okresie największych epidemii grypy w latach 1920–1930, a także o 16%–46% w czasie zachorowań na grypę typu A w latach 1957, 1958 1960 i 1963 [25].

Obserwowane w mikroskopie skaningowym zmiany patologiczne wskazują na wczesną replikację wirusa w komórkach urzęsionych także w dolnych drogach oddechowych, co prowadzi do zwiększonej adhezji drobnoustrojów na błonie śluzowej [26]. Główne powikłania po zakażeniu wirusem grypy dotyczą właśnie układu oddechowego pod postacią pierwotnego wirusowego zapalenia płuc lub wtórnej infekcji bakteryjnej. Wśród pacjentów starszych u 6%–64% obserwowano cechy gwałtownie przebiegającego grypowego zapalenia płuc. W czasie pandemii grypy w 1957 roku 18%

zgonów z powodu zapalenia płuc wystąpiło przed przyjęciem do szpitala, a 2/3 w ciągu pierwszych 48 godzin hospitalizacji [25, 26]. Jednak prawie 75% hospitalizowanych zapaleń płuc w trakcie infekcji grypy dotyczyło wtórnych bakteryjnych zapaleń płuc, spowodowanych zakażeniem *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*. Podkreśla się zwłaszcza związek między zakażeniami wirusem grypy a *Staphylococcus aureus*, którego proteazy powodują złuszczenie hemaglutyniny wirusowej i zmianę antygenową wirusa w formę o zwiększonej zakaźności, a także indukowaną wirusem supresję odpowiedzi komórkowej i aktywności fagocytarnej granulocytów [26].

Szczegółnej troski medycznej z powodu wysokiego ryzyka powikłań pogrypowych wymagają dzieci młodsze, tj. poniżej 5 roku życia, u których ryzyko hospitalizacji jest wyższe niż w grupie dzieci starszych, a także dzieci z chorobami układu oddechowego [5, 31]. W Polsce procentowy udział zachorowań dzieci w wieku do 14 lat, w stosunku do ogólnej liczby zarejestrowanych przypadków zakażeń spowodowanych przez wirusy grypy i infekcje grypopodobne, waha się od 35%–58% [6]. W USA dzieci stanowią 30%–40% populacji chorującej na grypę, w grupie dziecięcej 30% zakażeń występuje u niemowląt, a corocznie choruje na grypę 40% dzieci poniżej 5 roku życia [10]. Badania epidemiologiczne przeprowadzone w Huston pokazały zwiększoną częstość hospitalizacji w okresie szczytu zachorowań na grypę u dzieci w wieku szkolnym [9]. U 36% dzieci hospitalizowanych w trakcie epidemii grypy wystąpiły objawy ostrej niewydolności oddechowej [5], przy czym dotyczyło to w większości dzieci chorujących na astmę, które nigdy uprzednio nie wymagały intensywnego leczenia [9].

ZAPOBIEGANIE ZAKAŻENIOM WIRUSEM GRYPY

W profilaktyce i leczeniu grypy począwszy od końca lat sześćdziesiątych stosuje się leki antywirusowe — amantadynę i rimantadynę. Znacznym jednak ograniczeniem takiego postępowania jest nie tylko wysoki koszt, ale także wybiórcza skuteczność w stosunku do wirusa grypy A oraz szybko rozwijająca się oporność i wysoka częstość objawów ubocznych [23, 31].

Najskuteczniejszą i najbardziej ekonomiczną metodą zapobiegania zakażeniu wirusem grypy są coroczne szczepienia profilaktyczne. Szczepienie przeciwko grypie zalecane jest wszystkim osobom z grupy dużego ryzyka wystąpienia powikłań po zakażeniu wirusem grypy ze względu na wiek (> 50 roku życia) lub chorobę przewlekłą, w tym astmę oskrzelową [31]. Uważa się, że skuteczność dostępnych obecnie inaktywowanych szczepionek, określana zmniejszeniem chorobowości i śmiertelności, wynosi 70%–90% [23]. W badaniach własnych skuteczność kliniczną ocenianą na podstawie ilości zaostrzeń astmy oraz redukcji stosowanych leków przeciwzapalnych i bronchodilatatorów, wykazano u 87% spośród 64 zaszczepionych dzieci z astmą i alergicznym nieżytem nosa.

Wprawdzie trudno stworzyć idealną szczepionkę dla szybko zmieniającego się antygenowo wirusa grypy, stąd też ogromne wysiłki WHO dotyczące monitorowania grypy w skali światowej, których celem jest właściwy dobór szczepów o właściwościach

antygenowych podobnych do wirusów dominujących w danym sezonie zachorowań na grypę. Stwierdzono ponadto, że szczepienia przeciw grypie, ze względu na podobieństwo fragmentów neuraminidazy i hemaglutyniny, mogą zmniejszyć prawdopodobieństwo innych zakażeń grypopodobnych np. wirusem paragrypy [31].

Prawdopodobnie skuteczniejsza w zapobieganiu zachorowaniom na grypę będzie nowa generacja szczepionek, zawierająca żywe (atenuowane) wirusy. Wydaje się, że podawanie donosowe szczepionki w aerozolu (Flumist) naśladuje naturalne wrota zakażenia i może stymulować pełniejszą reakcję immunologiczną [11].

Wiele nadziei stwarzają też nowe leki przeciwgrypowe należące do grupy inhibitorów neuraminidazy, które uniemożliwiają uwolnienie wirionów po namnożeniu w komórkach gospodarza. Wprowadzone do leczenia zanamivir (Relenza) w aerozolu i oseltamivir (Tamiflu) podawany doustnie okazały się skuteczne w zapobieganiu zakażeniom także szczepami wirusa grypy, przed którymi nie zabezpieczały szczepionki stworzone na podstawie prognoz [28].

Na podstawie przedstawionych powyżej doniesień wydaje się celowe postrzeganie grypy jako ciężkiego zakażenia dróg oddechowych występującego w każdym wieku, które zwłaszcza u osób z przewlekłymi schorzeniami takimi jak astma oskrzelowa, prowadzą do poważnych powikłań głównie ze strony układu oddechowego, ale także serca i mózgu. Intensywne badania nad wprowadzeniem skuteczniejszych szczepionek ochronnych i innych nowych leków, mogą okazać się pomocne w opanowaniu tej „ostatniej niekontrolowanej plagi ludzkości” [6].

PIŚMIENICTWO

1. *Atmar R.L., Guy E., Guntupalli K.K., i wsp.*: Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults. *Arch. Intern. Med.*, 1998; 158: 2453–2459.
2. *Bardin P.G., Johnson S.L., Pattermore P.K.*: Viruses as precipitants of asthma symptoms. II. Physiology and mechanisms. *Clin. Exp. Allergy*, 1992; 22: 809–822.
3. *Barnes P.J.*: Neural mechanisms in asthma. W: *Advances in Allergology and Clinical Immunology*. Godard Ph., Bousquet J., Michel F.B. (red). The Parthenon Publishing Group 1992: 161–170.
4. *Beasley R., Coleman E.D., Hermon Y., i wsp.*: Viral tract infection and exacerbation of asthma in adult patients. *Thorax*, 1988; 43: 679–683.
5. *Bell T.D., Leffert F., McIntosh K.*: Monovalent influenza A/New Jersey virus vaccines in asthmatic children: Pulmonary function and skin tests for allergy. *J. Infect. Dis.*, 1977; 136 (suppl.): 612–615.
6. *Brydak L.B.*: Grypa i jej profilaktyka. W: *Immunoterapia chorób układu oddechowego*. Płusa T. (red.). Medpress, Warszawa 2000: 288–302.
7. *Busse W.W.*: The contribution of viral respiratory infections to the pathogenesis of airway hyperreactivity. *Chest*, 1993; 93: 1076–1082.
8. *Castelman W.L., Sorkness R.L., Lemanske R.F., i wsp.*: Virus induced airway responsiveness in Brown Norway rats is associated with increased numbers of bronchiolar mast cells and bronchiolar wall thickening. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991; 143: 808 (abstract).
9. *Glezen W.P.*: Morbidity associated with the major respiratory viruses. *Pediatr. Ann.*, 1990; 19: 535–542.
10. *Glezen W.P.*: Viral respiratory infections. *Pediatr. Ann.*, 1991; 20: 407–412.

11. Gruber W.: New influenza vaccines. W: *Advances in influenza*. Blackwell Science 1999: 19–26.
12. Jankowska R.: Wpływ wirusa grypy A i interferonu na niektóre ogniwa patogenetyczne astmy oskrzelowej. Praca habilitacyjna. Wrocław 1987.
13. Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G., i wsp.: Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225–1229.
14. Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G., i wsp.: The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996; 154: 654–660.
15. Kondo S., Abe K.: The effects of influenza virus infection and exacerbations on FEV1 in asthmatic children: the time-course study. *Chest*, 1991; 100: 1235–1238.
16. Laitinen L.A., Elkin R.B., Empey D.W., i wsp.: Bronchial hyperresponsiveness in normal subjects attenuated influenza virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 358–361.
17. Lemanske R.F. Jr., Dick E.C., Swenson C.A., i wsp.: Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatic reactions. *J. Clin. Invest.*, 1989; 83: 1–10.
18. Lewis S.A., Britton J.R.: Measles infection, measles vaccination and the effect of birth order in the aetiology of hay fever. *Clin. Exp. Allergy*, 1998; 28: 1493–1450.
19. Little J.W., Hall W.J., Douglas R.G., i wsp.: Airway reactivity and peripheral airway dysfunction in influenza A infection. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978; 118: 295–303.
20. McIntosh K., Ellis E.F., Hoffman L.S., i wsp.: The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbation of wheezing in young asthmatic children. *Pediatrics*, 1973; 82: 578–590.
21. Michel F.B., Bousquet J., Prefautsch J., i wsp.: Immunologic and genetic factors predisposing to allergy. *Allergol Immunopathol*, 1979; 6169–6174.
22. Minor T.E., Dick E.C., De Meo A.N., i wsp.: Viruses as precipitants of asthmatic attacks in children. *JAMA* 1974; 227: 292–298.
23. Monto A.S.: The role of antivirals in prophylaxis. W: *Advances in influenza*. Blackwell Science 1999: 39–44.
24. Nicholson K.G., Kent J., Ireland D.C.: Respiratory viruses and exacerbation of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307: 982–986.
25. Nicholson K.G.: Human influenza. W: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (red). *Textbook of influenza*. Oxford, Blackwell Science 1998: 219–264.
26. Nicholson K.G.: Influenza: something for everyone. W: *Advances in influenza*. Blackwell Science 1999: 3–10.
27. Paisley J.W., Bruhn F.W., Lauer B.A., i wsp.: Type A2 influenza viral infections in children. *Am. J. Dis. Child.*, 1978; 132: 34–36.
28. Pizzichini M.M., Pizzichini E., Efthimiadis A., i wsp.: Asthma and natural colds. Inflammatory incides in induced sputum: a feasibility study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998; 158: 1178–1184.
29. Penn C.R.: Targeting the neuraminidase. W: *Advances in influenza*. Blackwell Science 1999: 27–32.
30. Peebles R.S., Hartert T.V.: Respiratory viruses and asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2000; 6: 10–14.
31. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2000; 59 (No.RR-3): 1–30.
32. Rakes G.P., Arruda E., Ingram J.M., i wsp.: Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophils analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 159: 785–790.

33. *Romagnani S.*: Human Th1 and Th2 subsets: regulation and role in protection and immunopathology. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1992; 98: 279–285.
34. *Sigurs M., Bjarnason R., Sigurbergsson F., i wsp.*: Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics*, 1995; 95: 500–505.
35. *Stark J.M., Graziano F.M.*: Lower airway response to virus. W: *Asthma and rhinitis*. Busse W.W., Holgate S.T., Cambridge M.A. (red.). Blackwell Scientific 1995: 1229–1246.
36. *Strachan D.P., Taylor E.M., Carpenter R.G.*: Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. *Arch. Dis. Child.*, 1996;74: 422–426
37. *Teran L.M., Seminario M.C., Shute J.K., i wsp.*: RANTES, macrophage-inhibitory protein 1, and the eosinophil product major basic protein are released into upper respiratory secretions during virus-induced asthma exacerbations in children. *J. Infect. Dis.*, 1999; 179: 677–681.
38. *Watson J.M., Cordier J.F., Nicholson K.G.*: Does influenza immunisation cause exacerbations of chronic airflow obstruction or asthma? *Thorax*, 1997; 52: 190–194.
39. *Welliver R.C., Wong D.T., Sun M.T., i wsp.*: The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretion after infection. *N Engl J Med* 1981; 305: 841–846.
40. *Wennergren G., Amark M., Amark K., i wsp.*: Wheezing bronchitis reinvestigated at the age of 10 years. *Acta Paediatrica*, 1997; 86: 351–355.

SUMMARY

Influenza virus is the most frequent pathogen of the airways. Influenza occurs virtually every year as epidemics or global pandemics which results in increased rates of morbidity and complications especially in patients with chronic airways diseases during each influenza season. The attention was turned on the role of viral infections in outbreak of atopy and pathogenesis of bronchial asthma. Link between viral and influenza infections, and increased bronchial hyperreactivity, asthma exacerbations and excess of death in adults and children with bronchial asthma were discussed. The new strategy of prophylaxis and treatment in influenza was presented.