

Сочетанные инфекции — причина изменения клинических симптомов острых респираторных заболеваний у детей

З.В. Нестеренко¹, Е.Ю. Иванина²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Гимназия № 586 Василеостровского района, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Совершенствование диагностики и лечения острых респираторных инфекций остается приоритетной задачей в здравоохранении не только из-за высокой заболеваемости и смертности во всем мире, но и в связи с существенным экономическим ущербом. Острые респираторные инфекции вызывает широкий спектр возбудителей: вирусы, бактерии, грибки. Ранняя этиологическая диагностика этих заболеваний позволяет проводить направленное лечение, предупреждать развитие осложнений, летальный исход. Результаты многочисленных исследований показали, что от 20 до 33% всех острых респираторных инфекций в мире могут быть обусловлены сразу несколькими этиологическими агентами у одного пациента. Сочетание возбудителей острых респираторных инфекций — вирус-вирусные, вирусно-бактериальные, бактериально-бактериальные — изменили проявления болезни, сместив клинический вектор в сторону как утяжеления симптомов, так и атипичного течения заболевания, что усложнило диагностический процесс. В результате проведенных крупных исследований установлена связь возбудителей острых респираторных вирусных инфекций с определенными бактериальными патогенами, что позволяет более уверенно проводить стартовую терапию. Взаимодействие между респираторными вирусами оказывает влияние на патогенез болезни, расширяет вирусный тропизм и способствует иммунному уклонению, изменяя динамику течения заболевания и исход. Вирусно-бактериальные коинфекции могут приводить к осложнениям, когда лечение ошибочно ориентировано на моноинфекцию. Понимание практическими врачами концепции «единого дыхательного пути» облегчает задачу проведения комплексного диагностического и терапевтического процессов для успешного достижения контроля над заболеванием.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, дети, мультидемия, коинфекции, вирусные и бактериальные возбудители

Как цитировать

Нестеренко З.В., Иванина Е.Ю. Сочетанные инфекции — причина изменения клинических симптомов острых респираторных заболеваний у детей. *Педиатр.* 2025;16(6):63–77. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.87.28.007>.

<https://doi.org/10.56871/PED.2025.87.28.007>

УДК 616.21-002.1-02-07-08+616.2-022.7+579.862.1+616.248

Coinfections are the reason for changes in clinical symptoms of acute respiratory diseases in children

Zoia V. Nesterenko¹, Elena Yu. Ivanina²¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia² State Budgetary Educational Institution Gymnasium No. 586 of Vasileostrovsky District, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Acute respiratory infections remain a healthcare priority not only due to their high morbidity and mortality worldwide, but also due to the significant economic impact. Acute respiratory infections are caused by a wide range of pathogens, including viruses, bacteria, and fungi. Early etiological diagnosis of these diseases allows for targeted treatment, preventing complications and death. Numerous studies have shown that 20 to 33% of all acute respiratory infections worldwide can be caused by several etiological agents in one patient. The combination of acute respiratory pathogens — viral-viral, viral-bacterial, and bacterial-bacterial — has altered the manifestations of the disease, shifting the clinical vector toward both increased symptom severity and an atypical course of the disease, complicating the diagnostic process. Large-scale studies have established a link between the pathogens causing acute viral respiratory infections and specific bacterial pathogens, allowing for more confident initial therapy. Interactions between respiratory viruses influence disease pathogenesis, expand viral tropism, and promote immune evasion, altering the course of the disease and its outcome. Viral-bacterial coinfections can lead to complications when treatment is inappropriately focused on the single infection. Understanding the “Concept of unified airway” by clinicians facilitates the implementation of a comprehensive diagnostic and therapeutic approach to successfully achieve disease control.

Keywords: acute respiratory infections, children, multidemic, coinfections, viral and bacterial pathogens

To cite this article

Nesterenko Z.V., Ivanina E.Yu. Coinfections are the reason for changes in clinical symptoms of acute respiratory diseases in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(6):63–77. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.87.28.007>.

ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование диагностики и лечения острых респираторных инфекций (ОРИ) остается актуальным во всем мире из-за их высокой распространенности, смертности, экономического ущерба от них. ОРИ могут проявляться фарингитом, ларингитом, трахеитом, бронхитом, бронхолитом, пневмониями.

Острые респираторные инфекции — группа разнородных инфекционных болезней с вовлечением дыхательных путей, имеющих сходные эпидемиологические и клинические характеристики [7, 13, 19]. ОРИ — чаще самоограничивающиеся инфекции респираторного тракта, которые принято классифицировать как инфекции верхних и нижних дыхательных путей, но возможно развитие системного поражения (ОРИ как причина обострений хронических заболеваний, формирования осложнений) [13].

Этиология ОРИ чаще представлена вирусами (гриппа, парагриппа, риновирусами, коронавирусами, аденовирусами, респираторно-синцитиальными вирусами и др.), а также бактериями (стрептококком, пневмококком, стафилококком, менингококком, гемофильной палочкой, микоплазмой, хламидиями, легионеллами), грибами; возможна смешанная этиология заболевания (вирус-вирусная или вирусно-бактериальная).

Воспаление дыхательных путей, вызванное исключительно вирусами, обозначается как острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Симптомы, которые вызваны ОРВИ, являются результатом не столько повреждающего влияния вируса, сколько реакции системы врожденного иммунитета. Пораженные вирусом клетки эпителия выделяют цитокины, в том числе интерлейкин 8 (ИЛ-8), количество которого коррелирует как со степенью привлечения фагоцитов в подслизистый слой и эпителий, так и с выраженностью симптомов. Установка на то, что при всякой вирусной инфекции всегда активируется бактериальная микробиота (так называемая вирусно-бактериальная этиология ОРИ на основании, например, наличия у пациента лейкоцитоза), не подтверждается практикой. Бактериальные осложнения ОРВИ возникают относительно нечасто [13], в связи с чем включение в схему лечения антибактериальных препаратов для минимизации риска развития бактериальных осложнений ОРВИ не обосновано и значительно увеличивает затраты на медицинскую помощь, повышает вероятность развития нежелательных реакций.

Важной проблемой является чрезмерная насыщенность рынка фармацевтической продукцией для лечения ОРВИ и необоснованное одновременное использование сразу нескольких препаратов пациентами с реальной опасностью формирования лекарственной интеракции. Кроме того, эффективность многих лекарственных средств в лечении ОРВИ не доказана [9].

Взаимоотношения вирусов и бактерий в дыхательных путях целесообразно рассматривать с точки зрения концепции «единого дыхательного пути». Эта концепция предполагает, что респираторные инфекции с поражением верхних

и нижних отделов органов дыхания являются проявлениями единого воспалительного процесса и требуют комплексного диагностического и терапевтического подхода для достижения глобального контроля над заболеванием [28].

РОЛЬ МИКРОБИОМА ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

У здоровых людей микробиота дыхательных путей определяется в основном балансом иммиграции и элиминации с относительно небольшим вкладом от дифференциального коэффициента воспроизводства микробного сообщества. В связи с разоблачением мифа о стерильности нижних дыхательных путей важно знать, что состав респираторного микробиома определяется не только микробной иммиграцией, элиминацией, но и относительной скоростью размножения его представителей, местными условиями роста. При чрезмерном размножении одного или нескольких патогенов, для которых создаются оптимальные местные условия, идет потеря разнообразия дыхательного микробиома с развитием воспаления и повреждения легочной ткани (пример — пневмония) [39].

Как правило, микробиота дыхательных путей не причиняет вреда организму, и между формальной микробиотой, комменсальными и условно-патогенными микроорганизмами существует динамическое равновесие. Однако изменения или дисбиоз в этом сообществе могут привести к попаданию бактериальных или вирусных микроорганизмов и вытеснению условно-патогенных микроорганизмов опасными патогенами, что приводит к развитию инфекционного процесса.

В норме постоянно наблюдается бактериальная колонизация нижних отделов органов дыхания. Очищение этих структур происходит за счет мукоцилиарного клиренса, кашля.

Респираторный тракт имеет гомогенную микробиоту, которая уменьшается в биомассе от верхних отделов к нижним, не имея обособленного микробиома и содержит низкие уровни бактерий, которые в значительной степени неотличимы от верхней дыхательной микробиоты [35, 36].

Большое значение для формирования иммунной системы органов дыхания имеет ось «кишечник–легкие», участие микробиома кишечника в развитии респираторных заболеваний, взаимосвязь кишечной микробиоты с состоянием защитного барьера респираторного тракта, а также роль симбионтов в реакциях местного и системного иммунного ответа, их способность модифицировать течение респираторных заболеваний. Микробиом кишечника оказывает значимое влияние на поддержание нормального биоценоза дыхательных путей и функционального состояния легких [63].

Влияние микробиоты кишечника на регуляцию и поддержание иммунного ответа в легких осуществляется сложным взаимодействием множества факторов. Установлено, что сигналы, передаваемые от синантропных бактерий и продуктов их метаболизма, могут взаимодействовать с TLR

(Толл-подобными рецепторами), индуцировать эффекторные функции ядерного фактора транскрипции (NF-κB), оказывать влияние на дендритные клетки (ДК), регуляторные лимфоциты (Трег), хемокины, цитокины [63]. Каскады запускаемых микробиотой реакций могут быть определяющими для типа иммунного ответа бронхолегочной системы посредством взаимодействия функциональной оси «микробиота–кишечник–легкие» [74]. Некоторые формы хронических заболеваний легких могут обостряться из-за транслокации и/или изменения бактериального содержания кишечника [59].

Изменения вентиляции и перфузии в легких, возникающие при респираторных заболеваниях, вносят дополнительный вклад в нарушение состава микробиоты. Снижение выведения CO₂ и H₂ из организма может вызывать смещение окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды кишечника, влияющего на интенсивность размножения различных групп микроорганизмов и направленность вызываемых ими биохимических процессов [57]. Таким образом, нарушение вентиляционно-перфузионных отношений усиливает дестабилизацию микробного сообщества, способствуя активному росту условно-патогенных анаэробов, а в некоторых случаях, возможно, является триггером этого процесса, способствуя прогрессированию микробиотических сдвигов в кишечнике.

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ XXI ВЕКА

Нельзя не учитывать, что в последнее столетие произошла радикальная смена микроокружения в человеческом сообществе. Под влиянием активной антропогенной деятельности, приведшей к загрязнению окружающей среды, уничтожению человеком естественных мест обитания (вырубка лесов, осушение болот, очищение земель под строительство социальных объектов), а также неконтролируемого использования антибактериальных средств, изменились процессы эволюции с утратой биоразнообразия, снижением генетического разнообразия и деструкцией экосистемы. Оказался разрушенным устойчивый бактериальный микробиом человека. Утратились биологически целесообразные симбиозы бактерий. В этой связи произошедшее нарушение эндозоологического равновесия сместилось в пользу вирусного микроокружения [49].

Более 200 вирусов ответственны за развитие ОРВИ у человека. В исследованиях отечественных исследователей с учетом ранжирования первое место в этиологии ОРВИ занимает риновирус, второе — НВов (бокавирус) и третье — РС-вирус [18]. Риновирус также необходимо рассматривать как значимый респираторный патоген, часто встречающийся в сочетании с респираторно-синцитиальным и прочими вирусами — возбудителями ОРВИ. Кроме того, риновирус вместе с бокавирусом является важным ассоциантом соче-

танных инфекций респираторного тракта ребенка с клиническими проявлениями бронхообструкции [30].

Результаты многочисленных работ показали, что от 20 до 33% всех острых респираторных инфекций в мире могут быть обусловлены сразу несколькими этиологическими агентами у одного пациента. В зависимости от видового разнообразия ассоциантов, их биологических свойств, особенностей взаимоотношения друг с другом и с макроорганизмом возможно изменение течения инфекционного процесса (например, в сторону утяжеления клиники, либо развитие атипичной клинической картины). В связи с этим изучение структуры заболеваемости острых респираторных инфекций приобретает чрезвычайную актуальность [11].

По данным ряда исследований, сочетанные формы ОРВИ были представлены различными ассоциантами. В структуре сочетанности возбудителей выявлено: HMPV (метапневмовирус) + риновирус, HMPV + аденовирус, HMPV + бокавирус, HMPV + вирус парагриппа, HMPV + риновирус + бокавирус [23, 27, 64].

Похожие результаты представлены и в других работах. Так, при обследовании в течение трехлетнего периода 704 пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар, выявлены сочетанные формы бокавирусной инфекции с парагриппом, рино-, корона-, РС-, метапневмовирусами, а также одновременно с сочетанной риновирусной + HMPV-инфекцией [15].

Аналогичные результаты показаны и в других исследованиях: у детей в возрасте до 3 лет с ОРВИ, осложненной бронхообструктивным синдромом и/или стенозирующим ларингитом и ларинготрахеитом, методом полимеразной цепной реакции у 20% пациентов был обнаружен НВов, из которых в 56% случаев выявлена сочетанная инфекция. В основном бокавирусная инфекция была представлена в сочетании с риновирусом (37% случаев), а также с вирусом парагриппа (16%), метапневмовирусом (9%), коронавирусом (15%), РС-вирусом (9%) и единичные случаи с другими патогенами: аденовирусом, энтеровирусом, микоплазмой. По данным этих авторов течение НВов-инфекции характеризовалось, как правило, умеренно выраженными клиническими симптомами ларингита, ларинготрахеита и развитием бронхита, бронхоолита, пневмонии, осложнивших течение болезни в 10% случаев. У 70% детей состояние расценивалось как среднетяжелое [4, 27].

Похожие данные приводятся и в других работах. Так, при совместном выявлении бока- и аденовирусов заболевание чаще сопровождалось лакунарной ангиной (31,3%), а при наличии риновирусов выявлялась дыхательная недостаточность I степени (17,2%). При сочетании бока- и РС-вирусов заболевание протекало в форме обструктивного бронхита (29,5%) с экспираторной одышкой [27].

Сезонный комплекс возбудителей ОРВИ включает десятки одновременно циркулирующих вирусов [14, 52]. В настоящее время эпидемическую ситуацию в мире, когда на заболеваемость одним активным вирусом накладывается

инфицирование другими активными вирусами, можно охарактеризовать как **мультидемию**.

В феврале 2023 г. Роспотребнадзор предупредил, что микст-инфекции обычно протекают тяжелее, чем каждая в отдельности. Риск длительного и тяжелого течения заболевания существенно выше у детей в возрасте до 1 года. Так, в исследованиях показано, что у детей с бронхиолитом одновременное инфицирование РСВ и метапневмовирусом увеличивает относительный риск госпитализации в отделение интенсивной терапии для проведения искусственной вентиляции легких в 10 раз [53].

Несколько респираторных вирусов могут репродуцироваться одновременно (или последовательно) и циркулировать в течение одного и того же периода, и затем одновременно (или последовательно) инфицировать дыхательные пути, приводя к вирус-вирусным взаимодействиям [61].

Существует несколько теорий механизма вирус-вирусного взаимодействия: **теория облегчения** проникновения одного вируса при наличии в организме другого вируса, **теория конкуренции** с победой вируса, имеющего максимальную скорость репликации, а также рассматривается роль **вирусной интерференции** — явления, при котором клетка, инфицированная вирусом, становится устойчивой ко второму заражению суперинфекционным вирусом. Вероятным механизмом вирусной интерференции является выработка интерферона, который может дать хозяину временный неспецифический иммунитет. Но интерференция вирусов — явление многофакторное и не ограничивается только выработкой интерферона, и может быть связана с блокадой трансляции мРНК второго вируса [61].

На основании клинических признаков и стандартных лабораторных тестов практически невозможно определить наличие той или иной вирусной инфекции, особенно в условиях мультидемии, поскольку респираторные вирусные инфекции имеют схожую симптоматику, а постоянная изменчивость патогенов, как и высокая частота выявления микст-инфекций, привела к появлению общей «смазанной» клинической картины течения острых респираторных вирусных инфекций. Заложенность носа, кашель, интоксикация и лихорадка одновременно могут быть признаками как риновирусной инфекции, гриппа, так и респираторно-синцитиальной инфекции. Но не только схожесть клинических симптомов объединяет вирусы, участвующие в мультидемии, но и общие молекулярно-биологические свойства: широкое распространение всей группы вирусов в популяции, передача воздушно-капельным путем, линейная одноцепочечная РНК, способность ингибировать адаптивный иммунный ответ за счет подавления синтеза эндогенного интерферона в клетках и блокировать интерфероновые сигнальные пути [17].

Последние научные данные в отношении вирусных микст-инфекций свидетельствуют о том, что респираторные вирусы, в частности РСВ и вирус гриппа типа А, могут также создавать гибридные частицы (hybrid viral particles, HVPS), сочетающие геномы обоих вирусов [48]. Такое не-

известное ранее взаимодействие между респираторными вирусами оказывает влияние не только на вирусный патогенез, расширяя вирусный тропизм и способствуя иммунному уклонению, но и на динамику клинических симптомов и исход болезни.

СОЧЕТАННЫЕ ИНФЕКЦИИ — СОВРЕМЕННАЯ ПРОБЛЕМА ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Значительную тревогу у практикующих врачей вызывает не только сопутствующее инфицирование вирусными патогенами, но и коинфицирование или суперинфицирование бактериями (*Streptococcus pneumoniae*), грибами и другими микроорганизмами, например *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* [72].

Кoineкции в современном мире приобретают все большее медико-социальное значение. Этой сочетанной патологией поражена шестая часть населения планеты. Более чем в половине случаев коинфицирующим агентом служат бактерии (53,4%), а около трети коинфекций (34,7%) связаны с вирусами. Отсюда особое клиническое значение бактериально-вирусных ассоциаций, которые способствуют более тяжелому течению инфекционного процесса и значительно повышают частоту его осложнений, летальных исходов. Чаще всего коинфекции проявляются в форме суперинфекции, когда на фоне существующего заболевания, вызванного одним микроорганизмом, происходит заражение микроорганизмом другого вида или штамма [37, 46].

В работах последних лет появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что респираторные вирусы и пневмококки могут взаимодействовать, и это связано с изменением колонизации микроорганизмов. Взаимодействие респираторных вирусов и бактерий предрасполагает к бактериальным суперинфекциям, приводящим к тяжелым заболеваниям, и эти взаимодействия могут влиять на микробный патогенез, включая усиление бактериальной адгезии, повышение стабильности вирусов и модуляцию иммунного ответа со стороны одного микроба в пользу другого [12, 27, 60, 64].

При сочетанных инфекциях процесс может развиваться по следующим сценариям:

- активизация инфекционного процесса, вызванного всеми возбудителями;
- преимущественная активизация одного из инфекционных процессов;
- отсутствие активизации инфекционного процесса; Формирование комплексной коморбидности зависит от:
- неспецифических защитных сил макроорганизма;
- биологических свойств возбудителей;
- одновременности или последовательности заражения;
- интервалов между инфицированием различными агентами и пр.

Возможны следующие варианты течения сочетанных инфекций и их влияния на комплексную коморбидность:

- доминирование клинических проявлений одной инфекции;

- одинаковая выраженность симптомов всех инфекций либо формирование более тяжелой клинической картины по сравнению с моноинфекциями;
- отягощающее влияние одной инфекции на другую [24].

Разные виды инфекционных агентов могут передаваться одними и теми же путями, что часто ведет к заражению двумя и более видами патогенов. Заражение человека несколькими патогенами — гораздо более распространенное явление, чем одиночные инфекции. Учитывая, что в ответ на разные патогены развиваются различные сценарии иммунного ответа, интересно поведение иммунной системы при наличии в организме патогенов, принадлежащих к разным таксонам и вызывающих разный патологический процесс. Возникают ситуации, при которых коинфекция с условно-патогенными микроорганизмами может стать гораздо более опасной для организма, чем первичная инфекция. Чаще всего организму не удается самостоятельно справиться одновременно с несколькими инфекциями, что ведет к осложнениям [31, 72].

Как отмечается во многих работах, клиническое проявление микст-инфекций не может быть выражено простым суммированием признаков, характерных для каждой из составляющих его моноинфекций. Чаще имеет место утяжеление клинических симптомов [27, 31]. В числе механизмов взаимодействия коинфицирующих агентов особое внимание уделяется влиянию вирусов на токсинообразование бактерий, а бактерий — на степень патогенности вирусов.

В результате проведенных масштабных исследований была выявлена связь возбудителей острых респираторных вирусных инфекций с определенными бактериальными патогенами [27, 31, 37, 55]: вирус гриппа с *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae*; RSV с *S. pneumoniae*; аденовирус с *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*. Отмечалось наличие большого количества вариантов сочетаний микроорганизмов как бактериальной, так и вирусной этиологии. Основные варианты сочетания возбудителей: *S. pneumoniae* + *H. influenzae*; *S. pneumoniae* + *M. pneumoniae*; *S. pneumoniae* + *Adenovirus*; *S. pneumoniae* + *C. pneumoniae*; *S. pneumoniae* + *Herpes simplex I/II*; *S. pneumoniae* + *H. influenzae* + *M. pneumoniae*; *S. pneumoniae* + *H. influenzae* + *Herpes simplex I/II*; *S. pneumoniae* + *H. influenzae* + *Adenovirus*; *S. pneumoniae* + *M. pneumoniae* + *Adenovirus*; *S. pneumoniae* + *H. influenzae* + *M. pneumoniae* + *Adenovirus*; *S. pneumoniae* + *H. influenzae* + *M. pneumoniae* + *Herpes simplex I/II* [3].

Было установлено, что бактериальная инфекция модулирует вирусные инфекции, усугубляя течение болезни [59]. Эпителиальные клетки, инфицированные вирусом гриппа, увеличивают адгезию *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Одним из наиболее хорошо изученных механизмов является вызванное вирусом гриппа снижение работы и функции альвеолярных макрофагов, способствующее последующему бактериальному инфицированию [44, 65]. Установлено, что инфекция, вызванная RSV, вызывает

дисфункцию нейтрофилов за счет снижения окислительного взрыва и стимулирования апоптоза нейтрофилов, повышая адгезию *S. aureus* или *Pseudomonas aeruginosa* [69].

Вирусные инфекции могут значительно влиять на формирование и дисперсию бактериальной биопленки, усиливая инвазивный потенциал бактерий и способствуя прогрессированию заболеваний. Вирус гриппа повреждает эпителиальный барьер дыхательных путей, что облегчает колонизацию бактериями, такими как *S. pneumoniae*, а также снижает активность мукоцилиарного клиренса, ослабляет иммунные механизмы и способствует адгезии бактерий к эпителию. *S. pneumoniae*, находясь в биопленке, может переходить от состояния колонизации к инвазивной фазе, вызывая пневмонию или другие вторичные инфекции [56].

Герпесвирусы (вирус простого герпеса или вирус Эпштейна–Барр) могут создавать благоприятные условия для формирования биопленки бактерий, таких как *S. aureus*. Эти вирусы изменяют иммунный ответ организма, подавляя активацию макрофагов и нейтрофилов, что способствует выживанию бактерий в биопленке [38].

Опосредованная бактериями активация вирусных инфекций достигается в основном за счет влияния бактерий на организм хозяина и его иммунную систему, а также за счет их прямого воздействия на сам вирус. Установлено, что воздействие *S. pneumoniae* связано с повышенной вероятностью сероконверсии к метапневмовирусу человека, что указывает на увеличение частоты инфицирования этим вирусом. Инфекция *H. influenzae* приводит к усилению инфекции, вызванной риновирусом [64].

Респираторные вирусы, такие как грипп, риновирус и SARS-CoV-2, могут способствовать бактериальному суперинфицированию. В результате бактериальных коинфекций наблюдается рост заболеваемости и смертности пациентов [29].

ПНЕВМОНИИ СОЧЕТАННОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний в мире и Российской Федерации являются внебольничные пневмонии. Пневмония — острое инфекционное заболевание, различное по этиологии, патогенезу и морфологии, характеризующееся очаговыми поражениями легких с внутриальвеолярной экссудацией, что проявляется затемнением участков воспаления (инфильтрации) на рентгенограмме или консолидации при компьютерно-томографическом (КТ) исследовании и интоксикацией различной степени выраженности [13].

Несмотря на современное развитие медицины, диагностика, этиологическая расшифровка, лечение, регистрация пневмоний до настоящего времени представляют определенные трудности. Так, к пневмониям достаточно часто подходят не как к инфекционным заболеваниям, вызываемым широким спектром возбудителей и разнообразным их сочетанием, а как к синдромной патологии, без этиологической расшифровки.

Современные классификации пневмоний предусматривают обязательное установление этиологии, поскольку этиологический диагноз определяет не только течение болезни, но и направление ее лечения. Используемая Международная классификация болезней 10-го пересмотра, построенная по этиологическому принципу, к сожалению, не имеет указаний на сочетанность возбудителей пневмоний.

Отличие вирусных поражений легких от бактериальных пневмоний дало повод многим авторам обозначать их термином «пневмонит», но консенсуса на этот счет пока не достигнуто. Вряд ли их следует включать в группу внебольничных пневмоний — это поможет избежать путаницы, которая возникла в начале коронавирусной пандемии [19].

Именно поэтому наиболее приближенным к этиологической классификации стал термин «внебольничная пневмония» (*community acquired pneumonia*), введенный в практику в конце XX века. Это объясняется тем, что данные пневмонии обусловлены всего несколькими видами возбудителей, колонизирующими органы дыхания, что отличает их от пневмоний аспирационных, внутрибольничных, ассоциированных с искусственной вентиляцией легких, от пневмоний у лиц с иммунодефицитом, а также вызванных возбудителями многих инфекционных заболеваний (чума, корь, ветряная оспа и др.). Таким образом, сужается спектр возможных возбудителей при назначении эмпирической терапии внебольничной пневмонии с учетом популяционной чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Важна дифференциальная диагностика внебольничной пневмонии с COVID-пневмонитом [19].

Отмечается частое сочетанное инфицирование при пневмониях в ряде работ: ассоциации встречались от 2,3 до 65,8% случаев заболевания пневмонией [26, 27, 72]. Лидирующую позицию в этиологии пневмоний занимает *S. pneumoniae*, в том числе и при обнаружении различных сочетаний возбудителей, наблюдавшееся у 65,8±3,6% пациентов. Отмечалось наличие большого количества вариантов сочетаний микроорганизмов как бактериальной, так и вирусной этиологии. Среди ассоциаций преобладали варианты из двух этиологических агентов — 53,1±5,6%, из трех — в 34,4±4,3%, из четырех — в 12,5±3,7%. В исследованиях отечественных ученых в эпидемических очагах внебольничных пневмоний в различных регионах России удельный вес ассоциаций *S. pneumoniae* с *Mycoplasma* spp. составил от 22,2 до 68,8% на различных территориях, со стрептококками + стафилококками — 50,0% [8]. В ряде работ причиной пневмоний установлено более частое сочетание *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* [16, 58].

Внебольничные пневмонии чаще всего вызывают пневмококки и микоплазма, а респираторные вирусы, грипп обычно служат факторами, способствующими развитию бактериальной инфекции. Высокий уровень гипер- и гиподиагностики внебольничной пневмонии у детей связан со сходством ее симптоматики с ОРВИ, но учет общих нарушений (признаков тяжести болезни, связанных с интокси-

кацией, которая вызвана бактериями) позволяет повысить качество диагностики [19, 68].

Роль вирусов в развитии пневмонии, особенно вируса гриппа, РС-вируса, метапневмовируса, хорошо известна, однако считать пневмонии вирусно-бактериальными ошибочно, так как течение и исходы заболевания определяют бактерии, против которых и должна быть направлена антибактериальная терапия [19]. Клиническая и рентгенологическая картина дают возможность отличить пневмококковую пневмонию от пневмонии, вызванной микоплазмой. Для улучшения диагностики внебольничной пневмонии у детей необходимо исследовать маркеры воспаления при первом осмотре больного, что выполнимо в условиях стационара. Рост устойчивости пневмококков к макролидам требует применения амоксициллина в повышенных дозах при внебольничной пневмонии пневмококковой (и неясной) этиологии, а макролидов — только при атипичном течении пневмонии [19].

Таким образом, установлено видовое разнообразие сочетания возбудителей внебольничных пневмоний (бактериальной, вирусной, бактериально-вирусной и другой этиологии), взаимное влияние различных патогенов на развитие и исход болезни. Однако необходимо учитывать тот факт, что результаты имеющихся исследований зачастую несопоставимы из-за разного дизайна исследований и очень редкого встречающегося упоминания о сочетании бактериологических, вирусологических и иммунологических методов исследований. Представленные данные говорят о необходимости учитывать особенности течения внебольничных пневмоний у детей с сочетанной этиологией при назначении антибактериального лечения и проведении профилактических и противоэпидемических мероприятий [25].

ЛЕГОЧНАЯ МИКРОБИОТА, РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

За последние 50 лет значительно выросла распространенность бронхиальной астмы (БА), и это совпало с нашим меняющимся мировоззрением в отношении роли респираторной микробиоты в возникновении и течении этого заболевания.

Выявленная микробиота дыхательных путей может играть решающую роль в патофизиологических процессах, связанных с БА [34, 43].

Установлена важная роль микробиоты дыхательных путей (вместе с кишечной микробиотой) в сохранении респираторного здоровья и развитии аллергии/астмы [42, 43, 47].

Исследованиями показана связь между обострениями астмы и инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae* и/или *Mycoplasma pneumoniae*. Имеются также данные, что *S. aureus* и/или его энтеротоксины действуют как фактор риска в развитии и обострении астмы; *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae* вызывают тяжелую стойкую одышку у детей [42].

В последние годы особое внимание в генезе хронического воспалительного процесса при БА уделяется микоплазменной инфекции. Одной из причин неконтролируемой астмы и снижения эффективности стандартных схем терапии является недооценка влияния инфекционного фактора на течение заболевания [2, 71, 73].

Уровень *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, выявленных в дыхательных путях больных БА, коррелировал с клиническими симптомами, риском обострения, снижением стероидной чувствительности и контроля [54].

В исследованиях также было показано, что *M. pneumoniae* является не только инфекционным агентом, но и аллергеном. Белок P1 *M. pneumoniae* может индуцировать выработку P1-специфического IgE [75].

Выделяемый *M. pneumoniae* специфический CARDS-токсин (community acquired respiratory distress syndrome toxin) взаимодействует с высокой степенью аффинности с SP-A белком сурфактанта, способен проникать внутрь клеток и оказывать прямое повреждающее действие на клетки респираторного эпителия, вызывать вакуолизацию клеток бронхиального эпителия и оказывать цитотоксическое действие на эпителий респираторного тракта. CARDS-токсин способствует развитию аллергического воспаления в легких, продукции цитокинов Th2-типа и играет важную роль в развитии воспаления и дисфункции дыхательных путей. Таким образом, возможной причиной неконтролируемого течения БА у детей может являться недооценка влияния инфекционного фактора. Микоплазменная инфекция поддерживает аллергическое воспаление в дыхательных путях при БА [5]. Длительная персистенция микоплазм может быть причиной хронического течения патологического процесса с периодическими обострениями. Важную роль в патогенезе БА играют иммунные комплексы, являющиеся депо длительного хранения не только антигенов, но и живых микроорганизмов. Комплексный подход к диагностике значительно повышает эффективность лечения микоплазменной инфекции макролидами у детей раннего и дошкольного возраста [6].

Колонизация микробиотой бронхиального дерева часто сочетается с дисбиозом кишечника и усилением выведения с фекалиями лизоцима, обладающего антигистаминными свойствами, снижением продукции гистамина, что повышает концентрацию гистамина в крови. Гистамин вырабатывается и самими бактериями. Таким образом, пневмококковая пневмония ассоциируется с развитием бронхообструктивного синдрома [10, 70]. Инфекционные агенты и продукты их разрушения, особенно пептидогликаны, неиммунологическим путем выделенные биологически активными веществами (гистамин, серотонин, компоненты калликреин-кининовой системы (ККС), системы комплемента), нарушают микроциркуляцию [70].

Микробиота кишечника участвует в метаболизме (ферментации) такого важного медиатора аллергических реакций, как гистамин [66]. В тех случаях, когда бактерии, продуцирующие гистамин, превосходят типы бактерий, раз-

рушающие гистамин, может происходить нарастание количества гистамина. В условиях измененной слизистой оболочки кишки не продуцируются в достаточном количестве ферменты гистаминазы и диаминооксидазы (БЛО), метаболизирующие гистамин, что на фоне повышенной проницаемости кишки приводит к всасыванию большого количества гистамина, усиливая (возможно, у части больных) явления бронхоспазма [32, 66].

Бактериальная микробиота может колонизировать подготовленную иммунопатологическими реакциями слизистую оболочку бронхов. Микроорганизмы, в свою очередь, могут способствовать воспалению через повреждение бронхиального эпителия, активацию системы комплемента, повышение чувствительности клеток-мишеней к действию гистамина. Таким образом, может создаваться порочный круг взаимного потенцирования воспаления и десенсилизации бета-адренергической рецепции, ведущей к развитию и прогрессированию гиперреактивности дыхательных путей [32].

Дисбиоз кишечника сопровождается повышением концентрации гистамина в крови, который принимает участие в развитии отека слизистой оболочки и бронхоспазма. Отмечено повышение уровня гистамина и в бронхоальвеолярной жидкости при тяжелой БА [62].

При разных фенотипах астмы наблюдаются отличия в формировании бактериальной колонизации дыхательных путей определенным спектром бактерий, которые можно трактовать как возможности микробиома, определять время дебюта и тяжесть астмы, чувствительность к глюкокортикоステоидам (ГКС) и макролидам [67].

При нейтрофильном Th17-ответе наблюдается преобладание *Proteobacteria*, принадлежащих к семействам *Pasteurellaceae*, *Enterobacteriaceae* и *Bacillaceae* [50, 51].

Бактерии формируют воспаление бронхолегочного аппарата, которое может проявляться сенсibilизацией и аллергией, быть триггером с развитием бактериального воспаления. Бактерии могут колонизировать легкие без выраженной клинической, лабораторной и инструментальной симптоматики. У больных ACOS (asthma-COPD overlap syndrome, синдром перекрывания астмы, ХОБЛ) высокие уровни IgG к *S. pneumoniae*, *Neisseria perflava*, *H. influenzae* свидетельствуют об их этиологической значимости. В связи с чем разрабатываются методы лечения больных ХОБЛ и БА с использованием антибиотиков, вакцин и пробиотиков [22]. Особенно очевидна связь патогенов с нейтрофильной астмой, где воспаление в основном опосредуется нейтрофилами, а не эозинофилами. *H. influenzae*, *Moraxella* spp., *S. aureus* были выделены из дыхательных путей пациентов с нейтрофильной астмой. Совместное культивирование с *H. parainfluenzae* с *Prevotella* приводило к ингибированию стероидного ответа в лечении астмы [42].

Дыхательные пути пациентов с устойчивостью к ГКС и тяжелым течением заболевания колонизируются *M. catarrhalis*, *H. influenzae* или *S. pneumoniae* [33, 34].

У пациентов с ГКС-резистентной астмой в составе микробиома преобладали *Neisseria*, виды *Haemophilus*, виды

Campylobacter и *Leptotrichia*, которые отсутствовали у пациентов с астмой, чувствительной к ГКС [45].

Использование ГКС, особенно сочетание ингаляционных и пероральных, связано с увеличением численности *Proteobacteria* и рода *Pseudomonas* и уменьшением численности видов *Bacteroides*, *Fusobacteria* и *Prevotella* [40].

Лечение ингаляционными ГКС связывают с изменениями профиля цитокинов и воспалительного ответа дыхательных путей на микробиоту. При атопической астме характер воспаления коррелировал с составом микробиоты и серьезностью обструкции дыхательных путей. У пациентов с тяжелой бронхиальной астмой наблюдались снижение концентрации ИЛ-2 и ИЛ-10, высокие концентрации ФНО α , колонизация *Actinomyces*, *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae* [41].

Активно изучается воздействие на микробиоту легкого окружающей среды, диеты, инфекций верхних дыхательных путей у здоровых и у пациентов с астмой, противоастматических препаратов (длительно действующих бета-агонистов, длительно действующих антихолинергиков). Требуется уточнения значение антибиотиков при респираторной патологии и могут ли антибиотики, применяемые при респираторных инфекциях, восстановить нарушенный баланс микробиоты легких при астме. Отношения между микробиомом и иммунитетом слизистой оболочки могут быть двусторонними, то есть конкретные виды комменсальных бактерий способны играть как защитную, так и патогенную роль в развитии аллергии/астмы. Доклинические исследования показали, что изменение микробиоты может модулировать глобальный иммунный ответ хозяина, тем самым уменьшая сенсибилизацию и аллергическое воспаление. Ряд исследований, выполненных на экспериментальных моделях и в клинических условиях, показывает, что эффективная стратегия профилактики и лечения аллергии/астмы может быть связана с воздействием на микробиоту, модуляцию ее состава. Иммунная система слизистых находится в постоянной связи с огромным разнообразием микробов, присутствующих в организме человека [1].

Исследования последних лет показали, что вирусы способны принимать активное участие в патогенезе БА у детей, а не только провоцировать обострения болезни. Часто встречающаяся при БА пневмококковая инфекция предрасполагает к развитию хронического экссудативно-деструктивного воспаления, также ассоциируется с острой вирусной инфекцией, являющейся триггером обострения [21].

По результатам исследований детально рассматриваются механизмы предрасположенности пациентов с БА к вирус-индуцированным обострениям, в том числе на генном уровне, связанные как с воздействием на выработку подавляющих репликацию и распространение вирусов цитокинов, в частности альфа-интерферона, так и стимуляцией продукции Т2-цитокинов, таких как ИЛ-5. Отмечается важная роль в развитии обострений астмы при вирусных инфекциях аллергической сенсибилизации, обсуждается роль аллерген-специфических IgE-антител в патогенезе вызванных вирусами обострений астмы [20].

Новые данные о микробиоте нижних дыхательных путей размыкают классические термины «колонизация», «инфекция», побуждая исследователей строить новые научные гипотезы о взаимосвязи микробиоты с заболеваниями, в частности с БА, ее началом, хронизацией и тяжестью течения. Бактериальная микробиота нижних дыхательных путей обсуждается как фактор, провоцирующий обострения БА и/или являющийся причиной сохранения симптомов заболевания. Установлено, что легочная микробиота у пациентов с астмой и ХОБЛ изменена. На основании этого наблюдения выдвинуто предположение, что дисбиоз легкого может играть причинную роль в патогенезе этих заболеваний [1, 21]. Открытие новых молекулярных механизмов, обеспечивающих связь между хозяином и микроорганизмами, дает нам ключ к пониманию роли микробиома в сохранении респираторного здоровья.

ВЫВОДЫ

- Возникновение мультидемии оказывает влияние на вирусный патогенез, расширяя вирусный тропизм и способствуя иммунному уклонению, вызывая тяжелое течение ОРВИ у детей, создавая сложности выбора тактики этиотропной терапии.
- Коинфицирование — патологический процесс взаимодействия инфекционных патогенов, влияющего на состояние барьерных тканей, иммунную систему организма ребенка с развитием более тяжелого течения инфекционного процесса и значительным повышением частоты его осложнений, летальных исходов.
- Сочетанные бактериально-вирусные респираторные инфекции чреваты осложнениями, которые могут возникнуть в результате лечения и профилактики респираторных заболеваний, ориентированных на моноинфекцию.
- Понимание причин изменения клинических проявлений острых респираторных инфекций у детей может помочь в разработке целевых диагностических и терапевтических стратегий и последующим снижением количества осложнений.
- Необходима разработка новых стратегий борьбы с бактериально-вирусным инфицированием с использованием новых биотехнологий и рассмотрением микробиома как терапевтической мишени для профилактики и лечения респираторной патологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Гамова И.В., Перфилова И.А., Удовиченко Е.Н., Скучаева Л.В., Михайлова И.Э. Роль микробиома дыхательных путей в респираторном здоровье. *Лечащий врач*. 2019;(5):88.
2. Бархатова О.И., Андреевская С.Г., Алексеева Н.В., Жуховицкий В.Г., Раковская И.В. Образование биопленки in vitro возбудителем респираторного микоплазмоза *Mycoplasma pneumoniae*. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2019;37(3):122–127. <https://doi.org/10.17116/molgen201937031122>.
3. Бруснигина Н.Ф., Мазепа В.Н., Самохина Л.П. и др. Этиологическая структура внебольничной пневмонии. *Медицинский альманах*. 2009;(2(7)):118–121.
4. Вартанян Р.В., Швецова Ю.В., Бунин С.В., Яцишина С.Б., Малышев Н.А. Бокавирусная инфекция у детей раннего возраста. *Детские инфекции*. 2010;9(3):10–14.
5. Гладин Д.П., Козлова Н.С., Эйдельштейн И.А., Мартинович А.А., Борухович Д.Г., Кириллова Н.П., Зачиняева А.В., Андреева А.Н., Комиссарова М.Ю. Микоплазмы. Биологические свойства (лекция). *Российские биомедицинские исследования*. 2023;8(4):103–115. <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.58.16.012>.
6. Горина Л.Г., Крылова Н.А., Раковская И.В., Гончарова С.А., Бархатова О.И. Тактика контроля и оценка клинической эффективности терапии детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с микоплазменной инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(5):35–41. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-35-41>.
7. Грицинская В.Л. Рекуррентные респираторные инфекции у детей. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(1):19–29. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.36.12.002>.
8. Демина Ю.В. Научно-методические основы эпидемиологического надзора и профилактики внебольничных пневмоний в Российской Федерации. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2014. 48 с.
9. Зайцев А.А., Акимкин В.Г., Тутельян Ф.В., Марьян Г.Г. Актуальные вопросы эпидемиологии, фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(11):53–57. EDN: YWYOYP.
10. Зольникова О., Поцхверашвили Н., Кокина Н. и др. Изменение кишечной микробиоты как фактор риска развития бронхиальной астмы. *Врач*. 2020;31(1):3–7. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-01-01>.
11. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика иммунотерапия. М.: МИА; 2014. 144 с.
12. Каннер Е.В., Максимов М.Л., Фарбер И.М., Горелов А.В. Острые респираторные инфекции у подростков и взрослых: взаимодействие возбудителей, стратегия терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(11):635–644. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-11-6>.
13. Клинические рекомендации. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) — 2022-2023-2024 (13.09.2022). Доступно по: https://disuria.ru/_ld/13/1385_kr22J00J06kMZ.pdf (дата обращения: 15.12.2025).
14. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В. и др. Особенности циркуляции вирусов гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2019–2020 гг. в отдельных регионах России. *Вопросы вирусологии*. 2020;65(6):335–349. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-4>.
15. Малова И.Д., Баранова И.П. Метапневмовирусная и бокавирусная инфекция у госпитализированных больных в эпидемические зоны 2011–2014 гг. *Клиническая медицина*. 2015;2(S4):81–92.
16. Плоскирева А.А., Яцишина С.Б., Хлыповка Ю.Н., Николаева С.В. Этиология внебольничных пневмоний у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;8(11):50–54.
17. Сафина А.И., Выжлова Е.Н., Шамшева Д.С., Шувалов А.Н., Малиновская В.В. Конфекции: клинко-эпидемиологические параллели в постпандемный период (обзор литературы). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(11):645–653. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-11-7>.
18. Сергеева Е.И., Иванова Е.В., Швалов А.Н., Терновой В.А., Михеев В.Н., Агафонов А.П. и др. Структура заболеваемости респираторными вирусными инфекциями в г. Новосибирске и Новосибирской области в эпидемический сезон 2011–2012 гг. *Вестник РАМН*. 2013;68(6):21–25.
19. Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии у детей — проблемы и решения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(1):9–21. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-9-21>.
20. Фассахов Р.С. Респираторные вирусные инфекции и обострения бронхиальной астмы: новые возможности омализумаба. *Медицинский Совет*. 2020;(17):19–24. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-19-24>.
21. Федоров И.А., Пушкарева Ю.Э., Рыбакова О.Г. Микробиота респираторного тракта у детей при тяжелой бронхиальной астме. *Доктор.Ру*. 2018;11(155):57–60. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-155-11-57-60>.
22. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Голубева В.И., Тимчик В.Г., Негруца К.В., Разумовская Т.С., Александрин В.А., Крякунов К.Н. К вопросу о роли бактерий у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и АСОС. *Российский аллергологический журнал*. 2018;15(6):65–78. <https://doi.org/10.36691/RJA112>.
23. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Чешик С.Г., Вартанян Р.В., Яблонская К.П. Метапневмовирусная и бокавирусная инфекции в структуре ОРВИ у детей. *Детские инфекции*. 2015;14(2):5–11. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-2-5-11>.

24. Хозеева Е.В., Третьякова А. В., Зимина Ю.А., Особенности иммунного ответа при коинфекциях и инфекциях в сочетании с инвазиями. *Живые и биокосные системы: электронный научный журнал* 2022;(42). URL: <https://jbks.ru/archive/issue-42/article-2/>. <https://doi.org/10.18522/2308-9709-2022-42-2>.
25. Чубукова О.А., Шкарин В.В. Особенности эпидемиологии внебольничных пневмоний с сочетанной этиологией. *Медицинский альманах*. 2017;4(49):149–155.
26. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Смоленск: МАКМАХ; 2010. 80 с.
27. Шкарин В.В., Саперкин Н.В. Взаимодействие возбудителей сочетанных инфекций при комплексной коморбидности (теоретические и практические вопросы). *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(11):737–743. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-11-737-743>.
28. Ahmad J.G., Marino J.M., Luong A.U. Concept of unified airway. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2022;56(1):181–195. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2022.09.014>.
29. Alhumaid S., Alabdulqader M., Al Dossary N. et al. Global coinfections with bacteria, fungi, and respiratory viruses in children with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(11):380. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7110380>.
30. Allander T., Jartti T., Gupta S., Niesters H.G.M., Lehtinen P., Österback R. et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis*. 2007;44(7):904–910. <https://doi.org/10.1086/512196>.
31. Bakaletz L.O. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Curr Opin Microbiol*. 2016;35:30–35. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.11.003>.
32. Barcik W., Wawrzyniak M., Akdis C., O'Mahony L. Immune regulation by histamine and histamine-secreting bacteria. *Curr Opin Immunol*. 2017;48:108–113. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.08.011>.
33. Carr T.F., Alkatib R., Kraft M. Microbiome in mechanisms of asthma. *Clin Chest Med*. 2019;40(1):87–96. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.10.006>.
34. Carr T.F., Kraft M. Chronic infection and severe asthma. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2016;36(3):483–502. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2016.03.010>.
35. Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R. et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):957–963.
36. Cho Y., Blaser M.J. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Gen*. 2012;13(4):260–270. <https://doi.org/10.1038/nrg3182>.
37. Damasio G.A., Pereira L.A., Moreira S.D., Duarte dos Santos C.N., Dalla-Costa L.M., Raboni S.M. Does virus-bacteria coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection? *J Med Virol*. 2015;87(9):1456–1461.
38. De Vor L., Rooijackers S.H.M., van Strijp J.A.G. Staphylococci evade the innate immune response by disarming neutrophils and forming biofilms. *FEBS Lett*. 2020;594(16):2556–2569. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13767>.
39. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M., McCloskey L., Falkowski N.R., Huffnagle G.B., Curtis J.L. Bacterial topography of the healthy human lower respiratory tract. *mBio*. 2017;8(1):e02287-16. <https://doi.org/10.1128/mBio.02287-16>.
40. Durack J., Boushey H.A., Lynch S.V. Airway microbiota and the implications of dysbiosis in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(8):2. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0631-8>.
41. Durack J., Lynch S.V., Nariya S. et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):63–75. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.055>.
42. Earl C.S., Keong T.W., Shi-qi An et al. Haemophilus influenzae responds to glucocorticoids used in asthma therapy by modulation of biofilm formation and antibiotic resistance. *EMBO Mol Med*. 2010;7(8):1018–1033. <https://doi.org/10.15252/emmm.201505088>.
43. Frati F., Salvatori C., Incorvaia C. et al. The role of the microbiome in asthma: the GutLung Axis. *Int J Mol Sci*. 2018;20(1):123. <https://doi.org/10.3390/ijms20010123>.
44. Ghoneim H.E., Thomas P.G., McCullers J.A. Depletion of alveolar macrophages during influenza infection facilitates bacterial superinfections. *J Immunol*. 2013;191(3):1250–1259. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300014>.
45. Goleva E., Jackson L.P., Harris J.K. et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(10):1193–1201. <https://doi.org/10.1164/rccm.201304-0775OC>.
46. Griffiths E.C., Pedersen A.B., Fenton A., Petchey O.L. The nature and consequences of coinfection in humans. *J Infect*. 2011;63(3):200–206. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.06.005>.
47. Guilbert T.W., Denlinger L.C. Role of infection in the development and exacerbation of asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(1):71–83. <https://doi.org/10.1586/ers.09.60>.
48. Haney J., Vijayakrishnan S., Streetley J. et al. Coinfection by influenza A virus and respiratory syncytial virus produces hybrid virus particles. *Nat Microbiol*. 2022;7(11):1879–1890. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01242-5>.
49. Herten L., Beutler B., Bienenstock J., Blaser M., Cani P.D., Eriksson J. et al. Helsinki alert of biodiversity and health. *Ann Med*. 2015;47(3):218–225. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1010226>.
50. Huang Y.J., Nariya S., Harris J.M. et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):874–884. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.044>.
51. Huang Y.J., Marsland B.J., Bunyavanich S., O'Mahony L., Leung D.Y., Muraro A. et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;39(4):1099–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.007>.
52. Jiang S., Liu P., Xiong G. et al. Coinfection of SARS-CoV-2 and multiple respiratory pathogens in children. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1160–1161. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0434>.
53. Kouni S., Karakitsos P., Chranioti A. et al. Evaluation of viral co-infections in hospitalized and non-hospitalized children with

- respiratory infections using microarrays. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(8):772–777. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12015>.
54. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med.* 2000;21(2):301–313. [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(05\)70268-9](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(05)70268-9).
 55. Lalbiaktluangy C., Yadav M.K., Singh P.K., Singh A., Iyer M. A cooperativity between virus and bacteria during respiratory infections. *Front Microbiol.* 2023;14:1279159. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1279159>.
 56. LeMessurier K.S., Tiwary M., Morin N.P., Samarasinghe A.E. Respiratory Barrier as a Safeguard and Regulator of Defense Against Influenza A Virus and Streptococcus pneumoniae. *Front Immunol.* 2020;11:3. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00003>.
 57. Liang X., Bushman F.D., Fitz Gerald G.A. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(33):10479–10484. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501305112>.
 58. Maselli D.J., Medina J.L., Brooks E.G. et al. The immunopathologic effects of Mycoplasma pneumoniae and community-acquired respiratory distress syndrome toxin. A primate model. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018;58(2):253–260. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0006OC>.
 59. Mitchell A.B., Glanville A.R. The human respiratory microbiome: implications and impact. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(2):199–212. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1617441>.
 60. Nguyen D.T., Louwen R., Elberse K. et al. Streptococcus pneumoniae enhances human respiratory syncytial virus infection in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2015;10(5):e012709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127098>.
 61. Piret J., Boivin G. Viral interference between respiratory viruses. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(2):273–281. <https://doi.org/10.3201/eid2802.211727>.
 62. Rankin J.A., Katiner M., Herbert Y. Histamine levels in bronchoalveolar lavage from patients with asthma, sarcoidosis, and idiopathic pulmonary fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;79(2):371–378. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(87\)90158-8](https://doi.org/10.1016/0091-6749(87)90158-8).
 63. Rogers G.B., Wesselingh S. Precision respiratory medicine and the microbiome. *Lancet Respir Med.* 2016;4(1):73–82. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00476-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00476-2).
 64. Sajjan U.S., Jia Y., Newcomb D.C. et al. H. influenzae potentiates airway epithelial cell responses to Rhinovirus by increasing ICAM-1 and TLR3 expression. *FASEB J.* 2006;20(12):2121–2123. <https://doi.org/10.1096/fj.06-5806fje>.
 65. Short K.R., Kasper J., Van Der A.S. et al. Influenza virus damages the alveolar barrier by disrupting epithelial cell tight junctions. *Eur Respir J.* 2016;47(3):954–966. <https://doi.org/10.1183/13993003.01282-2015>.
 66. Smolinska S., Jutel M., Cramer R., O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy.* 2014;69(3):273–281. <https://doi.org/10.1111/all.12330>.
 67. Sokolowska M., Frei R., Lunjani N., Akdis C. A., O'Mahony L. Microbiome and asthma. *Asthma Res Pract.* 2018;4:1. <https://doi.org/10.1186/s40733-017-0037-y>.
 68. Sondergaard M.J., Friis M.B., Hansen D.S. Clinical manifestations in infants and children with Mycoplasma pneumoniae infection. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195288. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195288>.
 69. Stark J.M., Stark M.A., Colasurdo G.N., LeVine A.M. Decreased bacterial clearance from the lungs of mice following primary respiratory syncytial virus infection. *J Med Virol.* 2006;78(6):829–838. <https://doi.org/10.1002/jmv.20631>.
 70. Stokholm J., Blaser M.J., Thorsen J. et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat Commun.* 2018;9(1):141. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02573-2>.
 71. Sun W., Pan L., Zhang W. Risk Factors for readmission of children hospitalized with acute asthma attacks in South China. *J Asthma.* 2021;58(4):438–447. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1705334>.
 72. Tay W.H., Chong K.K., Kline K.A. Polymicrobial-Host Interactions during Infection. *J Mol Biol.* 2016;428(17):3355–3371. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.05.006>.
 73. Totten A.H., Xiao L., Luo D., Briles D., Hale J.Y., Crabb D.M. et al. Allergic airway sensitization impairs antibacterial igg antibody responses during bacterial respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):1183–1197.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.07.021>.
 74. Venkataraman A., Bassis Ch.M., Beck J.M., Young V.B. Application of a neutral community model to assess structuring of the human lung microbiome. *mBio.* 2015;6(1):02284–14. <https://doi.org/10.1128/mBio.02284-14>.
 75. Ye Q., Mao J.H., Shu Q., Shang S.Q. Mycoplasma pneumoniae induces allergy by producing P1-specific immunoglobulin E. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(4):90–97. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.014>.

REFERENCES

1. Astafieva N.G., Kobzev D.Yu., Gamova I.V., Perfilova I.A., Udovichenko E.N., Skuchaeva L.V., Michailova I.E. The role of the respiratory tract microbiome in respiratory health. *Lechaschi Vrach.* 2019;5(5):88. (In Russian).
2. Barkhatova O.I., Andreevskaya S.G., Alekseeva N.V., Zhukhovitsky V.G., Rakovskaya I.V. Biofilm formation in vitro by Mycoplasma pneumoniae caused respiratory infection. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2019;37(3):122–127. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/molgen201937031122>.
3. Brusnigina N.F., Mazepa V.N., Samokhina L.P. et al. Etiological structure of community-acquired pneumonia. *Medical Almanac.* 2009;2(7):118–121. (In Russian).
4. Vartanyan R.V., Shvetsova Yu.V., Bunin S.V., Yatsishina S.B., Malyshev N.A. Bocavirus infection in infants. *Children Infections.* 2010;9(3):10–14. (In Russian).
5. Gladin D.P., Kozlova N.S., Edelstein I.A., Martinovich A.A., Borukhovich D.G., Kirillova N.P., Zachinyaeva A.V., Andreeva A.N., Komissarova M.Yu. Mycoplasmas. Biological properties (lecture). *Russian Biomedical Research.* 2023;8(4):103–115. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.58.16.012>.
6. Gorina L.G., Krylova N.A., Rakovskaya I.V., Goncharova S.A., Barkhatova O.I. Control tactics and evaluation of clinical efficacy of therapy in children with bronchial asthma associated with mycoplasma infection. *Tuberculosis and Lung Diseases.*

- 2021;99(5):35–41. (In Russian). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-35-41>.
7. Gritskinskaya V.L. Recurrent respiratory infections in children. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(1):19–29. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.36.12.002>.
 8. Demina Yu.V. Scientific and methodological foundations of epidemiological surveillance and prevention of community-acquired pneumonia in the Russian Federation. Avtoref. dis. ... Dr. Med. Sci. Moscow; 2014. 48 p. (In Russian).
 9. Zaitsev A.A., Akimkin V.G., Tutelyan A.V., Maryin G.G. Topical issues of epidemiology, pharmacotherapy, and prevention of acute respiratory viral infections. *RMJ. Medical Review*. 2018;2(11):53–57 (In Russian). EDN: YWYOYP.
 10. Zolnikova O., Potkhverashvili N., Kokina N. et al. A change in the gut microbiota as a risk factor for asthma. *Vrach*. 2020;31(1):3–7. (In Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-01-01>.
 11. Kalyuzhin O.V. Acute respiratory viral infections: modern challenges, antiviral response, immunoprophylaxis and immunotherapy. Moscow: MIA; 2014. 144 p. (In Russian).
 12. Kanner E.V., Kanner I.D., Maximov M.L., Farber I.M., Gorelov A.V. Acute respiratory infections in adolescents and adults: interaction of pathogens, treatment tactics. *RMJ. Medical Review*. 2024;8(11):635–644. (In Russian). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-11-6>.
 13. Clinical guidelines. Acute respiratory viral infection (ARVI) — 2022-2023-2024 (September 13, 2022). Available at: https://disuria.ru/_id/13/1385_kr22J00J06kMZ.pdf (accessed: December 15, 2025). (In Russian).
 14. L'vov D.K., Burtseva E.I., Kolobukhina L.V. et al. Peculiarities of the influenza and ARVI viruses circulation during epidemic season 2019–2020 in some regions of Russia. *Problems of Virology*. 2020;65(6):335–349. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-4>.
 15. Malova I. D., Baranova I. P. Metapneumovirus and bocavirus infection in hospitalized patients during the 2011–2014 epidemic seasons. *Klinicheskaya Meditsina*. 2015;2(S4):81–92. (In Russian).
 16. Ploskireva A.A., Hlypovka Yu.N., Yatsyshina S.B. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in children. *RMJ. Medical Review*. 2018;8(11):50–54.
 17. Safina A.I., Vyzhlova E.N., Shamsheva D.S., Shuvalov A.N., Malinovskaya V.V. Co-infections: clinical and epidemiological parallels in the post-pandemic period (literature review). *RMJ. Medical Review*. 2024;8(11):645–653. (In Russian). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-11-7>
 18. Sergeeva E.I., Ivanova E.V., Shvalov A.N. et al. The structure of the incidence of respiratory viral infections in Novosibirsk and the Novosibirsk region in the epidemic season 2011–2012. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2013;68(6):21–25. (In Russian).
 19. Tatochenko V.K. Community-acquired pneumonia in children — problems and solutions. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(1):9–21. (In Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-9-21>.
 20. Fassakhov R. Respiratory viral infections and asthma exacerbations: new opportunities of omalizumab. Medical Council. 2020;(17):19–24. (In Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-19-24>.
 21. Fedorov I.A., Pushkareva Yu.E., Rybakova O.G. Respiratory tract microbiota in children with severe bronchial asthma. *Doctor.Ru*. 2018;11(155):57–60. (In Russian). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-155-11-57-60>.
 22. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Golubeva V.I., Timchik V.G., Negrutsa K.V., Razumovskaya T.S., Aleksandrin V.A., Kryakunov K.N. About the role of bacteria in patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and ACOS. *Russian Journal of Allergy*. 2018;15(6):65–78. (In Russian). <https://doi.org/10.36691/RJA112>.
 23. Harlamov F.S., Kladova O.V., Uchaykin V.F., Cheshik S.G., Vartanyan R.V., Yablonskaya K.P. Metapneumovirus and bocavirus respiratory infections in the structure of SARS in children. *Children Infections*. 2015;14(2):5–11. (In Russian). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-2-5-11>.
 24. Khozeeva E.V.1, Tretyakova A.V.1, Zimina Yu.A. Features of the immune response in co-infections and in combination with invasions. *Live and bio-abiotic systems: Electronic scientific journal*. 2022;(42). URL: <https://jbks.ru/archive/issue-42/article-2/>. (In Russian). <https://doi.org/10.18522/2308-9709-2022-42-2>.
 25. Chubukova O.A., Shkarin V.V. Features of the epidemiology of community-acquired pneumonia with combined etiology. *Medical Almanac*. 2017;4(49):149–155. (In Russian).
 26. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Tyurin I.E., Rachina S.A. Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention. Smolensk: MAKMAKH; 2010. 80 p. (In Russian).
 27. Shkarin V.V., Saperkin N.V. Interaction of concurrent infection pathogens in complex comorbidity (theoretical and practical issues). *RMJ. Medical Review*. 2021;5(11):737–743. (In Russian). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-11-737-743>.
 28. Ahmad J.G., Marino J.M., Luong A.U. Concept of unified airway. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2022;56(1):181–195. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2022.09.014>.
 29. Alhumaid S., Alabdulqader M., Al Dossary N. et al. Global coinfections with bacteria, fungi, and respiratory viruses in children with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(11):380. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7110380>.
 30. Allander T., Jartti T., Gupta S., Niesters H.G.M., Lehtinen P., Österback R. et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis*. 2007;44(7):904–910. <https://doi.org/10.1086/512196>.
 31. Bakaletz L.O. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Curr Opin Microbiol*. 2016;35:30–35. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.11.003>.
 32. Barcik W., Wawrzyniak M., Akdis C., O'Mahony L. Immune regulation by histamine and histamine-secreting bacteria. *Curr Opin Immunol*. 2017;48:108–113. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.08.011>.
 33. Carr T.F., Alkatib R., Kraft M. Microbiome in mechanisms of asthma. *Clin Chest Med*. 2019;40(1):87–96. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.10.006>.
 34. Carr T.F., Kraft M. Chronic infection and severe asthma. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2016;36(3):483–502. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2016.03.010>.

35. Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R. et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):957–963.
36. Cho Y., Blaser M.J. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Gen*. 2012;13(4):260–270. <https://doi.org/10.1038/nrg3182>.
37. Damasio G.A., Pereira L.A., Moreira S.D., Duarte dos Santos C.N., Dalla-Costa L.M., Raboni S.M. Does virus-bacteria coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection? *J Med Virol*. 2015;87(9):1456–1461.
38. De Vor L., Rooijackers S.H.M., van Strijp J.A.G. Staphylococci evade the innate immune response by disarming neutrophils and forming biofilms. *FEBS Lett*. 2020;594(16):2556–2569. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13767>.
39. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M., McCloskey L., Falkowski N.R., Huffnagle G.B., Curtis J.L. Bacterial topography of the healthy human lower respiratory tract. *mBio*. 2017;8(1):e02287-16. <https://doi.org/10.1128/mBio.02287-16>.
40. Durack J., Boushey H.A., Lynch S.V. Airway microbiota and the implications of dysbiosis in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(8):2. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0631-8>.
41. Durack J., Lynch S.V., Nariya S. et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):63–75. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.055>.
42. Earl C.S., Keong T.W., Shi-qi An et al. Haemophilus influenzae responds to glucocorticoids used in asthma therapy by modulation of biofilm formation and antibiotic resistance. *EMBO Mol Med*. 2010;7(8):1018–1033. <https://doi.org/10.15252/emmm.201505088>.
43. Frati F., Salvatori C., Incorvaia C. et al. The role of the microbiome in asthma: the GutLung Axis. *Int J Mol Sci*. 2018;20(1):123. <https://doi.org/10.3390/ijms20010123>.
44. Ghoneim H.E., Thomas P.G., McCullers J.A. Depletion of alveolar macrophages during influenza infection facilitates bacterial superinfections. *J Immunol*. 2013;191(3):1250–1259. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300014>.
45. Goleva E., Jackson L.P., Harris J.K. et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(10):1193–1201. <https://doi.org/10.1164/rccm.201304-0775OC>.
46. Griffiths E.C., Pedersen A.B., Fenton A., Petchey O.L. The nature and consequences of coinfection in humans. *J Infect*. 2011;63(3):200–206. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.06.005>.
47. Guilbert T.W., Denlinger L.C. Role of infection in the development and exacerbation of asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(1):71–83. <https://doi.org/10.1586/ers.09.60>.
48. Haney J., Vijayakrishnan S., Streetley J. et al. Coinfection by influenza A virus and respiratory syncytial virus produces hybrid virus particles. *Nat Microbiol*. 2022;7(11):1879–1890. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01242-5>.
49. Herten L., Beutler B., Bienenstock J., Blaser M., Cani P.D., Eriksson J. et al. Helsinki alert of biodiversity and health. *Ann Med*. 2015;47(3):218–225. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1010226>.
50. Huang Y.J., Nariya S., Harris J.M. et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):874–884. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.044>.
51. Huang Y.J., Marsland B.J., Bunyavanich S., O'Mahony L., Leung D.Y., Muraro A. et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;39(4):1099–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.007>.
52. Jiang S., Liu P., Xiong G. et al. Coinfection of SARS-CoV-2 and multiple respiratory pathogens in children. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1160–1161. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0434>.
53. Kouni S., Karakitsos P., Chranioti A. et al. Evaluation of viral co-infections in hospitalized and non-hospitalized children with respiratory infections using microarrays. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(8):772–777. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12015>.
54. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med*. 2000;21(2):301–313. [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(05\)70268-9](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(05)70268-9).
55. Lalbiaktluang C., Yadav M.K., Singh P.K., Singh A., Iyer M. A cooperativity between virus and bacteria during respiratory infections. *Front Microbiol*. 2023;14:1279159. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1279159>.
56. LeMessurier K.S., Tiwary M., Morin N.P., Samarasinghe A.E. Respiratory Barrier as a Safeguard and Regulator of Defense Against Influenza A Virus and Streptococcus pneumoniae. *Front Immunol*. 2020;11:3. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00003>.
57. Liang X., Bushman F.D., Fitz Gerald G.A. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(33):10479–10484. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501305112>.
58. Maselli D.J., Medina J.L., Brooks E.G. et al. The immunopathologic effects of Mycoplasma pneumoniae and community-acquired respiratory distress syndrome toxin. A primate model. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;58(2):253–260. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0006OC>.
59. Mitchell A.B., Glanville A.R. The human respiratory microbiome: implications and impact. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(2):199–212. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1617441>.
60. Nguyen D.T., Louwen R., Elberse K. et al. Streptococcus pneumoniae enhances human respiratory syncytial virus infection in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2015;10(5):e012709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127098>.
61. Piret J., Boivin G. Viral interference between respiratory viruses. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(2):273–281. <https://doi.org/10.3201/eid2802.211727>.
62. Rankin J.A., Katiner M., Herbert Y. Histamine levels in bronchoalveolar lavage from patients with asthma, sarcoidosis, and idiopathic pulmonary fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;79(2):371–378. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(87\)90158-8](https://doi.org/10.1016/0091-6749(87)90158-8).

63. Rogers G.B., Wesselingh S. Precision respiratory medicine and the microbiome. *Lancet Respir Med*. 2016;4(1):73–82. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00476-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00476-2).
64. Sajjan U.S., Jia Y., Newcomb D.C. et al. H. influenzae potentiates airway epithelial cell responses to Rhinovirus by increasing ICAM-1 and TLR3 expression. *FASEB J*. 2006;20(12):2121–2123. <https://doi.org/10.1096/fj.06-5806fje>.
65. Short K.R., Kasper J., Van Der A.S. et al. Influenza virus damages the alveolar barrier by disrupting epithelial cell tight junctions. *Eur Respir J*. 2016;47(3):954–966. <https://doi.org/10.1183/13993003.01282-2015>.
66. Smolinska S., Jutel M., Cramer R., O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy*. 2014;69(3):273–281. <https://doi.org/10.1111/all.12330>.
67. Sokolowska M., Frei R., Lunjani N., Akdis C. A., O'Mahony L. Microbiome and asthma. *Asthma Res Pract*. 2018;4:1. <https://doi.org/10.1186/s40733-017-0037-y>.
68. Sondergaard M.J., Friis M.B., Hansen D.S. Clinical manifestations in infants and children with Mycoplasma pneumoniae infection. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195288. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195288>.
69. Stark J.M., Stark M.A., Colasurdo G.N., LeVine A.M. Decreased bacterial clearance from the lungs of mice following primary respiratory syncytial virus infection. *J Med Virol*. 2006;78(6):829–838. <https://doi.org/10.1002/jmv.20631>.
70. Stokholm J., Blaser M.J., Thorsen J. et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat Commun*. 2018;9(1):141. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02573-2>.
71. Sun W., Pan L., Zhang W. Risk Factors for readmission of children hospitalized with acute asthma attacks in South China. *J Asthma*. 2021;58(4):438–447. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1705334>.
72. Tay W.H., Chong K.K., Kline K.A. Polymicrobial-Host Interactions during Infection. *J Mol Biol*. 2016;428(17):3355–3371. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.05.006>.
73. Totten A.H., Xiao L., Luo D., Briles D., Hale J.Y., Crabb D.M. et al. Allergic airway sensitization impairs antibacterial IgG antibody responses during bacterial respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):1183–1197.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.07.021>.
74. Venkataraman A., Bassis Ch.M., Beck J.M., Young V.B. Application of a neutral community model to assess structuring of the human lung microbiome. *mBio*. 2015;6(1):02284–14. <https://doi.org/10.1128/mBio.02284-14>.
75. Ye Q., Mao J.H., Shu Q., Shang S.Q. Mycoplasma pneumoniae induces allergy by producing P1-specific immunoglobulin E. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(1):90–97. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.014>.

ОБ АВТОРАХ

* **Зоя Васильевна Нестеренко**, д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики детских болезней, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0001-9522-897X; eLibrary SPIN: 9811-0810; e-mail: zvnesterenk0@gmail.com

Елена Юрьевна Иванина, педагог-психолог, гимназия № 586 Василеостровского района, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0003-2489-6606; eLibrary SPIN: 4024-1310; e-mail: eltaire@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

AUTHORS' INFO

* **Zoia V. Nesterenko**, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Propediatrics Childhood Diseases with a Course of Care for Patients General Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0001-9522-897X; eLibrary SPIN: 9811-0810; e-mail: zvnesterenk0@gmail.com

Elena Yu. Ivanina, school psychologist, Gymnasium No. 586, Vasileostrovsky District, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0003-2489-6606; eLibrary SPIN: 4024-1310; e-mail: eltaire@gmail.com