Н.А. Суханова, Э.А. Цветков, Г.А. Новик

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Российская Федерация

Клиническое значение влияния латентной инфекции верхних дыхательных путей на течение бронхиальной астмы у детей

Контактная информация:

Цветков Эдуард Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 542-96-46, e-mail: lor@gpma.ru

Статья поступила: 24.04.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

Обследовано 100 детей (71 мальчик и 29 девочек) в возрасте 3–18 лет с бронхиальной астмой (БА) в период ремиссии заболевания. Наряду со стандартным аллергологическим обследованием проведено иммуногистохимическое исследование глубокого соскоба слизистой оболочки глотки для верификации *Chlamydia pneumoniae*, цитомегаловируса, вирусов Эпштейна–Барр и простого герпеса 1 и 2-го типа, бактериоскопическое исследование патогенной и условно-патогенной флоры глотки. Иммунологическое исследование включало определение субпопуляционного состава лимфоцитов (CD3+, CD3+CD(16+56+)+TNK клеток, Т хелперов (CD3+CD4+), дубль-позитивных клеток (CD4+CD8+), CD3-CD(16+56)+NK клеток с помощью метода проточной цитометрии. Было проведено измерение уровней спонтанной и индуцированной продукции цитокинов (IFN α , IFN γ , IL 4) методом иммуноферментного анализа и уровня специфических антител (IgM, IgG) в сыворотке крови к изучаемым инфекционным возбудителям. В результате проведенного обследования выявлено, что у детей с БА и латентной инфекцией верхних дыхательных путей обнаружена более высокая степень гиперреактивности бронхов (86%), чаще (74,7%) обнаруживается частично контролируемое и неконтролируемое течение БА. У детей с БА при наличии латентной инфекции верхних дыхательных путей выявлено подавление индукции α -интерферона (74,7%), повышение IL 4 в сыворотке крови со смещением иммунного ответа в сторону Th2-пути, определено усиление цитотоксического ответа, увеличение TNK клеток (75,5%) при одновременном уменьшении NK клеток.

Ключевые слова: бронхиальная астма, иммуногистохимия, латентная инфекция.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 54–60)

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых значимых и распространенных заболеваний, имеющих тенденцию к ежегодному увеличению больных как среди детского, так и взрослого населения [1–3]. На рубеже XX–XXI веков каждые 10 лет частота БА и аллергических заболеваний во всем мире увеличивается вдвое [4, 5].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении БА, сохраняется большой процент детей, имеющих неконтролируемое течение болезни (Россия — 54%, США — 55%, Европа — 51%) [6, 7].

Многочисленные исследования подтверждают связь обострения БА с острыми респираторными вирусными

N.A. Sukhanova, E.A. Tsvetkov, G.A. Novik

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy, Russian Federation

Clinical significance of upper airways' latent infection's influence for the course of bronchial asthma in children

The study was based on the examination of 100 children (71 boy and 29 girls) aged 3–18 years with bronchial asthma in remission. The routine allergological examination was followed up by the immunohistochemical test of deep pharyngeal mucosal cells samples scraped to verify the *Chlamydia pneumoniae*, Cytomegalovirus hominis, HSV-1, HSV-2, EBV as well as by the bacterioscopic examination of pharyngeal causative and opportunistic pathogens. The immunological examination included evaluation of lymphocyte subpopulation (CD 3+, CD3+CD(16+56+)+ TNK cells, T helpers (CD3+CD4+), double-positive cells (CD4+CD8+), CD3-CD(16+56)+NK cells by means of flow cytometry. Measurements of spontaneous and induced cytokine production (IFN α , IFN γ , IL 4) were taken using the immune assay. The level of specific antibodies (Ig M, Ig G) to the relevant infectious agents in the serum was measured as well. These examinations demonstrated that children with bronchial asthma and latent infection of the upper respiratory tract have higher rates of bronchial hyperreactivity (86%) as well as more frequent (74,7%) uncontrolled or partially controlled course of asthma. According to the examination results, in children with bronchial asthma and latent infection of the upper respiratory tract α -interferon induction is oppressed (74,7%), the IL4 in the serum is increased along with a shift of the immune response towards Th2, cytotoxic response is increased, TNK cells are increased (75,5%) with simultaneous decrease of NK cells.

Key words: bronchial asthma, immunohistochemistry, latent infection.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 54–60)

инфекциями и другими инфекционными факторами [8]. Доказано, что у 50% взрослых и 80% детей обострения бронхиальной астмы обусловлены вирусными инфекциями дыхательных путей [8–10].

Некоторые дети с БА (27–30%) являются носителями скрытой латентной инфекции (*Chlamydia pneumoniae*, микоплазма, вирусы герпеса, цитомегаловирус [ЦМВ], аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус), которая персистирует в лимфоидной ткани верхних дыхательных путей и, возможно, влияет на течение atopических заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы [11–13]. Высказываются предположения, что одной из причин неконтролируемой астмы и неэффективности стандартной противоаллергической терапии является недооценка влияния инфекционного фактора на течение БА [5, 13, 14].

Цель исследования: установить особенности клеточного и гуморального иммунитета при латентной инфекции верхних дыхательных путей как одного из механизмов, определяющих контроль бронхиальной астмы у детей.

Настоящая работа основана на результатах обследования 71 мальчика и 29 девочек ($n = 100$) в возрасте 3–18 лет, находившихся на плановом обследовании и лечении с диагнозом «Бронхиальная астма» в период с 2008 по 2009 г. Работа выполнена на базе детского аллергологического отделения ДГБ № 2 св. Марии Магдалины (Санкт-Петербург).

Аллергологическое обследование включало следующие методы: сбор аллергологического анамнеза; постановку кожных аллергических проб скарификационным методом с использованием стандартных бытовых, эпидермальных, пыльцевых и пищевых аллергенов (производитель ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова, Россия); проведение ингаляционных провокационных проб с гистамином (по Т.М. Голиковой и соавт., 1980) и дистиллированной водой (по L. T. Rodwell, S. D. Anderson, 1992); пробу с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре от 0,5 Вт/кг до 2 Вт/кг массы тела на протяжении 6 мин (по P. J. Sterk с соавт., 1998), определение содержания в сыворотке крови общего иммуноглобулина (Ig) E и специфических IgE методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Функциональные методы обследования

1. Оценка функции внешнего дыхания на компьютерном спирографе («Fukuda Denshi Spirosift SP-5000», Япония) с анализом кривой «поток-объем».
2. Дыхательное мониторирование: исследование циркадианного ритма проходимости бронхов на основании определения пиковой скорости выдоха с помощью индивидуального пикфлоуметра и последующей математической обработки [5].

Иммунологическое исследование включало:

- определение субпопуляционного состава лимфоцитов (CD3+, CD3+CD(16+56+)+TNK клеток, Т хелперов (CD3+CD4+), дубль-позитивных клеток (CD4+CD8+), соотношение CD4/CD8 и CD3-CD(16+56)+NK клеток с помощью метода проточной цитометрии;
- определение продукции цитокинов методом ИФА (IFN α , IFN γ , IL 4);

- определение уровня специфических антител (IgM, IgG) в сыворотке крови к *S. pneumoniae*, вируса простого герпеса 1 и 2-го типа, ЦМВ, вируса Эпштейна–Барр [11, 15].

Иммуногистохимическое исследование глубокого соскоба со слизистой оболочки глотки [15].

Критериями оценки служили интенсивность окраски (светло-коричневые, темно-коричневые) и размеры гранул (крупные, мелкие), их локализация (на клеточной стенке, в цитоплазме, ядре), количество гранул в одной клетке, наличие перинуклеарной экспрессии. О наличии того или иного антигена свидетельствовала положительная иммуногистохимическая окраска, выявляемая в виде темно-коричневых гранул на поверхности и внутри клеток. При этом в мазке оценивали не менее 100 клеток в одном поле зрения. Оценка результатов производилась следующим образом: слабopоложительная реакция ($\pm$) — при наличии коричневых включений в цитоплазме или ядре клеток до 5–6 в поле зрения, резко положительный результат — 6–15 темно-коричневых гранул в поле зрения. Возбудитель определялся в зависимости от внесенных антител [15].

Полученные результаты обследования детей в виде качественных и количественных клинических и инструментальных признаков (220 показателей) составили компьютерную базу данных, созданную с использованием пакета Microsoft Access (MS Office XP). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета SPSS версия 13.0.

Понятие персистирующей инфекции включает в себя длительное пребывание инфекта в организме человека либо без клинических патологических проявлений, либо с активацией и исходом в заболевание при определенных условиях. Понятие латентной инфекции включает бессимптомное персистирование микроорганизма, не сопровождающееся его выделением в окружающую среду [16, 17]. У всех обследованных детей с БА латентную инфекцию в глотке определяли с помощью глубокого соскоба с миндалины путем иммуногистохимического исследования в сочетании с наличием специфических антител в сыворотке крови (рис. 1, а–г). Патогенная и условно-патогенная флора выявлялась бактериологическим методом.

Результаты анализа особенностей клинической картины заболевания, функциональных тестов и некоторых показателей иммунитета у детей с латентной инфекцией верхних дыхательных путей (ВДП) и БА представлены в табл. 1.

Уровень IgE был достоверно выше при наличии латентной инфекции ВДП, чем в группе детей с БА без латентной инфекции. В группе детей с ЦМВ инфекцией и персистированием вируса простого герпеса 1 и 2-го типа отмечался самый ранний дебют БА.

У детей с БА и наличием латентной инфекции ВДП выявлена более высокая степень гиперреактивности бронхов ($p < 0,05$). Пациенты с БА и латентной инфекцией ВДП (герпетическая инфекция) нуждались в достоверно более высоких дозах ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) для достижения контроля течения заболе-

Рис. 1. Микроскопическая картина положительной хламидийной и Эпштейна–Барр инфекции верхних дыхательных путей при иммуногистохимическом исследовании

A
Chlamydia pneumoniae

Б
Вирус Эпштейна–Барр

В
Вирус простого герпеса 1 и 2 типа

Г
Отсутствие латентной инфекции

Рис. 2. Спектр патогенной, условно-патогенной флоры и латентной инфекции в глотке у детей с бронхиальной астмой, %

вания ($p < 0,05$). Дети с БА и латентной инфекцией ВДП имели большую зону риска обострения заболевания, несмотря на то, что среднесуточные показатели проходимости бронхов оставались в пределах возрастной нормы. Количество больных с неконтролируемым течением БА было больше в группе с наличием латентной инфекции ВДП ($p < 0,05$).

У 52% обследованных больных с БА и нормальной микрофлорой в глотке латентная инфекция ВДП не выявлена. У 9% детей при нормальной микрофлоре в полости глотки определялось наличие *C. pneumoniae*, у 8% — ЦМВ, у 7% — вирус герпеса 1 и 2-го типов, у 5% — вирус Эпштейна–Барр. У 12% детей отмечено носительство *Streptococcus viridans* в глотке (рис. 2). У 7% детей с БА определялось сочетание *S. viridans* и *C. pneumoniae*. У 5% детей с БА определялось сочетание *S. viridans* и ЦМВ, у 7% — значительное количество золотистого стафилококка в глотке ($> 10^6$), и только у 4% в этой группе больных с помощью иммуногистохимического анализа была выявлена *C. pneumoniae*.

Если у больных с БА без латентной инфекции ВДП в подавляющем числе случаев отмечалась низкая неспе-

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика пациентов с бронхиальной астмой (БА) в зависимости от вида латентной инфекции верхних дыхательных путей

Признак	Бронхиальная астма		
	Латентная инфекция		
	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (n = 15)	Герпесвирусная инфекция (ЦМВ инфекция, герпес 1 и 2-го типа, вирус Эпштейна–Барр) (n = 30)	Отрицательная латентная инфекция (n = 55)
Возраст первого обструктивного бронхита (в годах)	4,8	3,9	3,6
Возраст постановки диагноза БА (в годах)	9,8	7,4	6,5
IgE в сыворотке МЕ/мл	301,09 ± 28*	350 ± 24*	221,17 ± 20
Гиперреактивность бронхов (%)			
Низкая	20,0*	37,6*	61,8
Средняя	60,0*	43,9	32,1
Высокая	20,0*	18,4*	5,1
Дозы ИГКС (%):			
Низкие	26,8	25,0	27,3
Средние	46,6	40,6	54,5
Высокие	26,6	34,4*	18,2
Уровень контроля:			
частично контролируемая, %	14,7	11,4	10,0
неконтролируемая, %	32,3*	36,6*	19,0
Спирометрия:			
FVC _{ср.} , %	93,7	94,2	99,4
FEV ₁ , %	104,7	87,8	97,9
Эозинофилия:			
Есть, %		20,3	11,5
Нет, %		79,7	88,5

Примечание. * — $p < 0,05$. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

цифическая гиперреактивность бронхов (81%), то у пациентов с латентной инфекцией ВДП, наоборот, высокая — у 86%. Таким образом, наличие латентной инфекции ВДП у детей с БА закономерно сочетается с более высокой степенью неспецифической гиперреактивности бронхов (рис. 3).

Результаты иммунологического обследования детей с БА в сочетании с латентной инфекцией ВДП представлены в табл. 2.

При анализе иммунологических показателей у детей с БА при сочетании с латентной инфекцией ВДП отмечается повышение общего числа Т лимфоцитов у больных с латентной герпетической инфекцией ($p < 0,05$). Это соответствует некоторым ранее проведенным исследованиям [3, 18–20].

У больных с БА и латентной ЦМВ инфекцией ВДП отмечается достоверное повышение ТНК клеток. Повышение ТНК клеток наблюдается при недостаточном иммунном ответе со стороны НК клеток и цитотоксических (CD3-CD8+) лимфоцитов в случае невозможности элиминации вируса данными иммунокомпетентными клетками.

У больных с БА и латентной инфекцией ВДП отмечается повышение субпопуляции дубль-позитивных клеток (CD4+CD8+) вне зависимости от вида обнаруженной у них латентной инфекции, причем в группе больных с вирусом Эпштейна–Барр выявленные изменения отмечены у 50,1% обследованных ($p < 0,05$). В норме дубль-позитивные клетки (CD4+CD8+) не появляются в пери-

ферической крови в результате естественного процесса созревания данного клона лимфоцитов в лимфатических образованиях. Появление этой субпопуляции Т лимфоцитов можно объяснить наличием латентной инфекции и необходимостью усиления цитотоксического ответа. Инфицирование микроорганизмами провоцирует повы-

Рис. 3. Выраженность гиперреактивности бронхов у детей с бронхиальной астмой в сочетании с латентной инфекцией верхних дыхательных путей (%)

Таблица 2. Основные показатели субпопуляций лимфоцитов у детей с бронхиальной астмой в зависимости от вида латентной инфекции верхних дыхательных путей

Показатель субпопуляций лимфоцитов	Бронхиальная астма		
	Вид латентной инфекции		
	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (n = 15)	Герпесвирусная инфекция (ЦМВ-инфекция, герпес 1 и 2-го типа, вирус Эпштейна-Барр) (n = 30)	Отрицательная латентная инфекция (n = 55)
CD3+ (Т лимфоциты)			
Повышены, %	27,3*	19,4	17,1
Ниже нормы, %	9,1*	16,4	20,1
CD3+(16+56+)+ (ТНК клетки)			
Повышены, %	–	4,0*	–
CD3+CD4+ (Т хелперы)			
Повышены, %	63,2*	55,8*	28,6
Ниже нормы, %	9,1*	19,2	17,1
CD3+CD8+ (Т киллеры)			
Повышены, %	–	–	–
Ниже нормы, %	27,3	17,9*	31,4
CD4+CD8+ (дубль-позитивные клетки)			
Повышены, %	9,1*	22,2*	5,6
CD3-CD8+ (активированные NK клетки)			
Повышены, %	9,1*	5,5*	17,1
Ниже нормы, %	9,1	23,6*	8,5
соотн CD4/CD8			
Повышены, %	63,2	54,2	60,2
Ниже нормы, %	–	15,2	11,2
CD3-(16+56+) (NK клетки)			
Повышены, %	18,2	5,6*	22,7
Ниже нормы, %	36,4	33,4	31,1

Примечание. * — $p < 0,05$.

Рис. 4. Показатели цитокинового статуса у детей с бронхиальной астмой и персистирующей инфекцией верхних дыхательных путей

шенное образование этих клеток, которые не успевают созреть в лимфоидных органах и выходят в кровь незрелыми.

У всех обследованных детей с БА отмечалось подавление индукции α интерферона, причем в группе с латентной инфекцией ВДП наблюдалось более значимое изменение этого показателя ($p < 0,05$). Присоединение латентной инфекции у больных БА не сопровождалось достоверным изменением выработки γ интерферона (рис. 4).

При латентной инфекции ВДП у детей с БА выявлено повышение IL 4 в сыворотке крови по сравнению с детьми с БА без латентной инфекции ($p = 0,03$). Индекс IL 4/γ интерферон был достоверно смещен у пациентов с БА в группе с латентной инфекцией ВДП в сторону Th2 ответа.

Хорошо известно, что IL 4 является ключевым цитокином, определяющим формирование хронического аллергического воспаления у больных БА. Определение более высокого уровня IL 4 в сыворотке крови вне обострения у больных с БА и латентной инфекцией ВДП по сравнению с больными БА, не имеющими таковую, позволяет предположить дополнительную стимуляцию образования данного провоспалительного цитокина латентно протекающей инфекции ВДП. Усиление аллергического воспаления слизистой оболочки дыхательных путей приводит к формированию более высокой гиперреактивности

бронхов у детей с БА и латентной инфекцией ВДП и создает дополнительные трудности в достижении контроля течения заболевания у этих больных (рис. 5).

Использование многомерной статистической процедуры по сбору данных, содержащих информацию о выборе объектов, и упорядочиванию объектов в сравнительно однородные группы (кластеры) позволил выделить 3 кластера (табл. 3).

1 кластер включает в себя детей с БА, подавляющее большинство (75%) которых не имело латентной инфекции ВДП. У этих детей отмечалось более позднее формирование БА, более высокие «скоростные» показатели функции внешнего дыхания (ФВД), они получали преимущественно низкие и средние дозы ИГКС для контроля БА. У подавляющего большинства больных (75%) удалось достигнуть полного контроля течения заболевания. Пауцигранулоцитарный фенотип риноцитогаммы отмечался у большинства больных этой группы. Соотношение выработки интерферонов было смещено в сторону продукции интерферона γ (95%). Количество ТНК клеток было повышено у 30% детей в данном кластере.

2 кластер включает в себя детей с БА и наличием латентной инфекции ВДП (75%), со сниженными показателями ФВД (ОФВ₁) и более ранним дебютом заболевания. Для достижения контроля течения заболевания использовались (77%) высокие дозы ИГКС с невозможностью достижения полного контроля у подавляющего числа больных. Преимущественно отмечался нейтрофильный фенотип риноцитогаммы. Индукция интерферона α и уровень интерферона γ были не изменены. Количество ТНК клеток оставалось в пределах референтных значений у 98% детей.

Рис. 5. Показатели интерлейкина (IL) 4 у детей с бронхиальной астмой при наличии/отсутствии латентной инфекции верхних дыхательных путей

3 кластер включает в себя детей с наличием БА и латентной инфекции ВДП (60%), относительно более низкими показателями ФВД (ОФВ₁) в периоде ремиссии заболевания, недостаточным контролем течения заболевания (78%) и использованием средних и высоких доз ИГКС. В отличие от детей, вошедших во 2-й кластер, в субпопуляционном составе лимфоцитов выявлено увеличение ТНК клеток в сочетании с выраженным угнетением индукции α интерферона.

ВЫВОДЫ

1. При наличии латентной инфекции верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой достоверно чаще ($p < 0,03$) выявляется высокая степень гиперреактивности бронхов (86%) и неконтролиру-

Таблица 3. Основные фенотипические характеристики выделенных кластеров

Основные характеристики кластеров	1 кластер (n = 56)	2 кластер (n = 9)	3 кластер (n = 15)
Контроль над астмой (%):			
Контролируемая	75,0	22,3	26,7
Частично контролируемая	21,4	44,4	53,3
Неконтролируемая	3,6	33,3	20,0
Возраст постановки диагноза БА (в годах)	7,5	9	7,8
Возраст 1-го БОС (годы)	6,5	3,8	3,2
Дозы ИГКС (%):			
Низкие	29,6	22,3	38,4
Средние	47,5	55,4	38,4
Высокие	22,9	22,3	23,2
Эозинофилия (%)			
Есть	18	23	33
Нет	82	77	66
Вид риноцитогаммы (%):			
Нейтрофильный	19,0	22,3	26,0
Эозинофильный	21,0	11,3	—
Пауцигранулоцитарный	60,0	66,4	74,0
Иммуноглобулин Е (ср. знач.) мкЕд/л	353,3	465,5	343,2
Гиперреактивность (%):			
Низкая	35,7	22,2	26,6
Средняя	42,8	44,3	33,4
Высокая	21,5	33,5	40,0

Примечание. БОС — бронхообструктивный синдром, ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

емое течение заболевания (74,7%), потребовавшие использования более высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов ($675 \pm 3,2$ против $264 \pm 2,6$ мкг в эквивалентных дозах по бекламетазону дипропионату; $p < 0,05$).

2. У больных с бронхиальной астмой и ЦМВ инфекцией верхних дыхательных путей отмечается достоверное повышение TNK клеток (75,5%) в периферической крови при одновременно низком уровне NK клеток и цитотоксических (CD3-CD8+) клеток ($p = 0,04$). Повышение TNK клеток возникает при недостаточном иммунном ответе со стороны NK клеток и цитотоксических (CD3-CD8+) клеток, что объясняет невозможность полной элиминации изученной герпесвирусной

и хламидийной инфекции данными иммунокомпетентными клетками.

3. Усиление цитотоксического эффекта у детей с бронхиальной астмой и латентной инфекцией верхних дыхательных путей достигается за счет появления в периферической крови дубль-позитивных клеток CD4+CD8+ (18,9% больных).
4. Индукция α -интерферона была угнетена у пациентов с бронхиальной астмой при наличии латентной инфекции верхних дыхательных путей. Снижение стимулированной выработки иммунокомпетентными клетками α -интерферона у данной категории больных способствует латентному течению изученных герпесвирусной и хламидийной инфекций верхних дыхательных путей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rose M.A., Schubert R., Schmitt-Grohe S., Reichenbach J., Zielen S. Immunoglobulins and inflammatory cytokines in nasal secretions in humoral immunodeficiencies. *Laryngoscope*. 2006; 116 (2): 239–244.
2. Miller E.K., Griffin M.R., Edwards K.M., Weinberg G.A., Szilagyi P.G., Staat M.A., Zhu Y., Hall C.B., Fairbrother G., Seither R., Erdman D., Lu P., Poehling K.A. New Vaccine Surveillance Network. Influenza burden for children with asthma. *Pediatrics*. 2008; 121 (1): 1–8.
3. Steele C., Fidel P.L. Cytokine and chemokine production by human oral and vaginal epithelial cells in response to *Candida albicans*. *Infect Immun*. 2002; 70 (2): 577–583.
4. Аллергология и иммунология. Под ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. *Союз педиатров России*. 2011; 3: 24.
5. Новик Г.А. Бронхиальная астма у детей. Под ред. И.М. Воронцова. СПб.: Фолиант. 2009. 230 с.
6. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.-H., Eigenmann P.A., Frischer T., Gotz M., Helms P.J., Hunt J., Liu A., Papadopoulos N., Platts-Mills T., Pohunek P., Simons F.E., Valovirta E., Wahn U., Wildhaber J. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008; 63 (1): 5–34.
7. Gern J.E., Lemanske R.F. Infectious triggers of pediatric asthma. *Pediatr Clin North Am*. 2003; 50 (3): 555–575.
8. Огородова Л.М. Тяжелая БА у детей. *Consilium Medicum*. 2001; 3 (9): 9–25.
9. Зайцева О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей. *Пульмонология*. 2007; 4: 106–111.
10. Харламова Ф.С. Вирусы семейства герпеса и иммунитет. Под ред. Ф.С. Харламова, Н.Ю. Егорова, Л.Н. Гусева и др. *Детские инфекции: Науч.-практ. журн. ассоц. педиатров-инфекционистов*. 2006; 5 (3): 3–10.
11. Романенко Э.Е. Сравнительная характеристика микрофлоры слизистых верхних дыхательных путей при бронхиальной астме и персистирующем аллергическом рините. Под ред. Э.Е. Романенко, А.П. Батуро, И.Н. Улиско. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2005; 2: 61–65.
12. Gern J.E. Mechanism of virus-induced asthma. *J Pediatr*. 2003; 142: 9–14.
13. Gern J.E. Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis*. 2008; 27: 97–103.
14. Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей. *Педиатрия*. 2004; 4: 7–10.
15. Калинина Н.М., Давыдова Н.И. Роль иммуотропной терапии в повышении эффективности лечения герпес-вирусных инфекций. *Terra medica nova: Всероссийский журнал для врачей всех специальностей*. 2009; 1: 17–22.
16. Быков А.С., Воробьев А.А., Зверев В.В. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. *Медицинское информационное агентство*. 2008. 272 с.
17. Рабсон А. Основы медицинской иммунологии: пер. с англ. под ред. А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. М.: Мир. 2006. 320 с.
18. Cohen J.I. EBV RARF-1 protein is dispensable for B cell transposition in inhibits LINF Secretion from mononuclear cells. *J Virol*. 1999; 73: 7623–7632.
19. Haas H., Falcone F.H., Holland M.J. et al. Early IL-4: its role in the switch towards a Th2 response and Ig E-mediated allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999; 119: 86–94.
20. Sears M.R. Epidemiology of asthma exacerbations. *Allergy Clin Immunol*. 2008; 122 (4): 662–670.