

ПАТОГЕНЕЗ ФОРМИРОВАНИЯ ЧАСТЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С ЭПШТЕЙНА–БАРР–ВИРУСНОЙ И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЯМИ

И.В. Бабаченко, А.С. Кветная, О.В. Мельник, А.С. Левина

Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

Pathogenesis of formation of frequent respiratory infections in children with Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infection

I.V. Babachenko, A.S. Kvetnaya, O.V. Melnik, A.S. Levina

Research Institute for childhood infections, Saint-Petersburg

Резюме. Целью работы было уточнить патогенез формирования частых респираторных заболеваний у детей с Эпштейна – Барр-вирусной и цитомегаловирусной инфекцией на основе изучения микробного пейзажа и антиинфекционной резистентности слизистых оболочек ротоглотки. Представлены результаты клинико-лабораторного обследования 47 часто и длительно болеющих детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет включительно с подтвержденной цитомегаловирусной и/или Эпштейна – Барр-вирусной инфекцией. 19 детей (40,4 %) имели моноцитомегаловирусную инфекцию, 6 пациентов (12,8 %) – моно-Эпштейна – Барр-вирусную инфекцию, 22 ребенка (46,8 %) – смешанную герпесвирусную инфекцию. На фоне снижения роста индигенной микрофлоры ротовой полости в 70,0 % случаев выявлено носительство *S. pneumoniae*, в 40,5 % случаев – *S. aureus*. В 98,0 % случаев установлен дефицит местного неспецифического секреторного иммуноглобулина класса А, в 93,9 % случаев – деструктивные изменения эпителиоцитов слизистой оболочки ротоглотки детей. У 29,8 % пациентов зарегистрировано наличие эозинофилов на слизистой оболочке ротоглотки, у 78,7 % пациентов – наличие полиморфноядерных лейкоцитов в количестве более 5 клеток в поле зрения. Представлена схема патогенеза развития повторных респираторных заболеваний у часто и длительно болеющих детей с активной Эпштейна – Барр-вирусной и/или цитомегаловирусной инфекцией.

Ключевые слова: часто болеющие дети, микрофлора и неспецифическая резистентность ротовой полости, Эпштейна – Барр-вирусная и цитомегаловирусная инфекция.

Введение

Изучение патогенеза развития повторных респираторных инфекций у часто и длительно болеющих (ЧДБ) детей представляет важную задачу педиатрической инфектологии в связи с высокой численностью этой категории пациентов, которая составляет от 5% до 50% в зависимости от возраста детей. Среди детей, посещающих детские дошколь-

Abstract. The goal was to clarify the pathogenesis of the formation of frequent respiratory infections in children with Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infection on the basis of studying the microbial landscape of anti-infective and mucous membranes of the oropharynx resistance. The results of clinical and laboratory examination of 47 frequently and chronically ill children aged 6 months to 7 years with active Epstein-Barr virus and / or cytomegalovirus infection are presented. 19 children (40,4 %) had mono-CMV infection, 6 patients (12,8 %) – Mono-Epstein – Barr virus infection, 22 children (46,8 %) – mixed herpesvirus infections. The carrier state of *S. pneumoniae* was revealed in 70,0 % of cases, the carrier state of *S. aureus* – in 40,5 % of cases against the background of decrease normal mouth microflora. Deficiency of nonspecific secretory immunoglobulin class A was established in 98 % of cases, destructive changes of epitheliocytes on a mucous membrane of an oral cavity children was established in 93,9 % of cases. The presence of eosinophils in the mucosa of the oropharynx was reported in 29,8 % of patients, in 78,7 % of patients – the presence of polymorphonuclear leukocytes of more than 5 cells in a field of view. A scheme of the pathogenesis of recurrent respiratory diseases in often long-term ill children is designed.

Key words: frequently and chronically ill children, mouth microflora and nonspecific resistance of the mouth, Epstein – Barr virus infection, cytomegalovirus infection.

ные учреждения, группа ЧДБ может составлять от 40% до 50%, в то время как среди школьников частые острые респираторные инфекции (ОРИ) отмечают лишь у 15% детей и подростков [1]. Актуальность проблемы также обусловлена возникновением у ЧДБ детей бактериальных осложнений ОРИ, таких как отит, синусит, бронхит, инфекция мочевыводящих путей, пневмония [2, 3, 4].

В последние годы отмечается рост значимости герпесвирусов (Эпштейна – Барр вируса – ВЭБ, цитомегаловируса – ЦМВ, вирусов простого герпеса I, II типов, вируса герпеса человека VI типа) в этиологии ОРИ у ЧДБ детей, которые являются частой причиной повторных респираторных заболеваний, лимфаденопатии, длительного субфебрилитета, поражения центральной нервной и мочевыделительной систем у детей [2, 5, 6, 7, 8].

Известно, что более 80% респираторных заболеваний сопровождаются поражением слизистой оболочки глотки и лимфоидного глоточного кольца. Клетки эпителия слизистой оболочки носоглотки, в свою очередь, часто являются мишенями герпесвирусов. Противомикробная защита слизистой оболочки ротоглотки осуществляется системой врожденного (клетки слизистой оболочки, секретируемые ею вещества, клетки воспаления) и приобретенного (Т- и В-лимфоциты, вырабатываемые ими цитокины и антитела) иммунитета, которые взаимодействуют между собой. При нарушении этого взаимодействия происходит активация микрофлоры ротовой полости и развитие патологических процессов [11, 12].

Цель исследования – уточнить патогенез формирования частых респираторных заболеваний у детей с Эпштейна – Барр-вирусной и цитомегаловирусной инфекциями на основе изучения микробного пейзажа и антиинфекционной резистентности слизистых оболочек ротоглотки.

Материалы и методы

Комплексное клинико-лабораторное обследование проведено у 47 детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет включительно, страдавших частыми и длительно протекавшими респираторными заболеваниями и находившихся под наблюдением в амбулаторно-поликлиническом отделении и отделении респираторных (капельных) инфекций ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России» г. Санкт-Петербурга.

Клиническими критериями включения в исследование пациентов в возрасте первого года жизни являлись: неблагоприятный преморбидный фон, неблагоприятный ранний и акушерско-гинекологический анамнез матерей, наличие длительно и не гладко протекающих ОРИ. Для пациентов старше 1 года критерии включения в исследование были следующими: частота ОРИ в год, соответственно возрасту и критериям В.Ю. Альбицкого и А.А. Баранова (1986), наличие анамнестических данных о частом присоединении бактериальных осложнений во время эпизодов ОРИ, слабо/умеренно выраженный лимфопролиферативный синдром.

Для подтверждения и этиологической верификации герпесвирусных инфекций использовали серологический метод (иммуноферментный анализ – ИФА) и прямые методы – полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и иммуноцитохимию (ИЦХ). Для определения антиинфекционной резистентности слизистой оболочки ротоглотки исследовали ее морфофункциональное состояние [13].

Диагноз активной ВЭБ и/или ЦМВ инфекции, подтверждали при выявлении:

- серологических маркеров активной инфекции в ИФА: специфических антител класса IgM к ЦМВ и/или ВЭБ; специфических антител класса IgG к раннему антигену (ЕА) ВЭБ (IgG ЕА);
- ДНК вирусов в различных биологических средах (крови, слюне, моче) в ПЦР.

В качестве дополнительного метода обследования использовали иммуноцитохимическое исследование лимфовзвеси крови и мазков-отпечатков со слизистой оболочки ротоглотки.

В результате этиологической верификации герпесвирусных инфекций было установлено, что у 19 детей (40,4%) имела место активная моноЦМВ-ВИ, у 6 пациентов (12,8%) – моноВЭБИ, у 22 детей (46,8%) – смешанная герпесвирусная инфекция.

Серологические маркеры герпесвирусов выявляли в сыворотке крови пациентов с помощью стандартных тест-систем ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск): «ВектоЦМВ-IgM-стрип» – для выявления иммуноглобулинов класса IgM к ЦМВ, «ВектоЦМВ-IgG-стрип» – для выявления иммуноглобулинов класса IgG к ЦМВ, «ВектоВЭБ-VCA-IgM-стрип» – для выявления иммуноглобулинов класса IgM к капсидному антигену (VCA) ВЭБ, «ВектоВЭБ-EA-IgG-стрип» – для выявления иммуноглобулинов класса IgG к раннему антигену ВЭБ, «ВектоВЭБ-NA-IgG-стрип» – для выявления иммуноглобулинов класса IgG к ядерному антигену (NA) ВЭБ.

Постановку полимеразной цепной реакции осуществляли с помощью тест-систем производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва): «АмплиСенс® Цитомегаловирус-500/ВКО-800» и «АмплиСенс® EBV-EPh», исследовали различные биологические жидкости (кровь, слюну, мочу).

При иммуноцитохимическом исследовании лимфоцитов периферической крови и/или мазков из ротоглотки использовали соответствующие моноклональные антитела производства фирмы BioGenex (США) ВЭБ (клон 1108-1), ЦМВ (клон VM204).

Оценка качественного состава аэробной и факультативно анаэробной микрофлоры слизистой носоглотки больных проводилась полуколичественным методом [14].

Оценку морфофункционального состояния слизистой оболочки ротоглотки проводили на основе изучения браш-биоптатов по методу А.С. Кветной

Таблица 1

Частота выделения условно-патогенных бактерий и представителей индигенной микрофлоры со слизистой оболочки ротоглотки часто болеющих детей с ВЭБИ и/или ЦМВИ

Микроорганизмы, колонизирующие слизистую оболочку ротоглотки, log КОЕ/мл	n	%
<i>S. pneumoniae</i> $\geq 10^4$	12/47	25,5
<i>S. pneumoniae</i> $< 10^4$	22/47	46,8
<i>S. aureus</i> $\geq 10^4$	6/47	12,8
<i>S. aureus</i> $< 10^4$	13/47	27,7
<i>S. pyogenes</i> $\geq 10^4$	2/47	4,3
<i>S. pyogenes</i> $< 10^4$	1/47	2,1
<i>H. influenzae</i> $\geq 10^4$	2/47	4,3
<i>Neisseria</i> spp. $< 10^5$	29/44	65,9
<i>S. viridans</i> $< 10^5$	21/28	75,0
Грибы рода <i>Candida</i> spp. $\leq 10^2$	4/47	8,5
Актиномицеты	3/47	6,4

(1994) при помощи стандартного оборудования бактериологической лаборатории и универсального зонда-щетки (FLOCKED SWABS фирмы MICRORHEOLOGICS Srl, Италия).

Характер местного неспецифического иммунитета по уровню секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA) изучали в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) в секрете ротоглотки с использованием люминесцирующих моноспецифических диагностических антител против IgA (H) человека (НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН РФ, Москва). Нормой считали уровень sIgA равный 20,4 log титра [15].

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью табличного редактора Excel, в частности, его модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» и пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows. Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрических и непараметрических методов оценки гипотез: параметрический критерий t-Стьюдента, непараметрический критерий χ^2 -Пирсона, непараметрический критерий χ^2 -ML. Связи между признаками выявляли с помощью параметрического коэффициента корреляции Пирсона, максимума правдоподобия и непараметрического Спирмена.

Результаты и обсуждение

У большинства обследованных пациентов имело место нарушение микрoэкологического равновесия: снижение роста индигенной (нормальной) микрофлоры вследствие вытеснения патогенной флорой. У 72,3% детей выявлено бактерионосительство *S. pneumoniae*, при этом у 25,5% из них – в большом количестве ($\geq 10^4$ КОЕ/мл). У 40,5% детей отмечали носительство *S. aureus*, у 12,8% из них – в большом количестве ($\geq 10^4$ КОЕ/мл). Высокий процент носительства пневмококка у наблюдаемых пациентов объясняется возрастом обследованных – от 6 мес. до 6 лет, что подтверждает данные О.Н. Зайкиной (2010) о том, что дети в возрасте 1–3 лет и 4–6 лет составляют группы риска по развитию назофарингеального носительства пневмококка [10]. Частота выделения условно-патогенных бактерий и представителей индигенной микрофлоры со слизистой оболочки ротоглотки обследованных детей представлена в таблице 1.

Нормальная индигенная микрофлора составляет важный многофункциональный компонент системы естественной противомикробной защиты слизистых оболочек организма. В норме между индигенной (нормальной) микрофлорой полости рта и антимикробными факторами организма-хозяина устанавливается динамическое равновесие.

Повторный и нередко длительный прием антибактериальных препаратов подавляет рост нормальной флоры у часто болеющих детей, что приводит к колонизации слизистых устойчивыми бактериями и грибами (чаще *Candida albicans*), которые в норме вытесняются или подавляются бактериями-комменсалами [11]. Среди обследованных детей антибактериальное лечение на первом году жизни получили 56,0% (n = 14/25). К моменту госпитализации в НИИДИ антибактериальную терапию одним препаратом получили 18,4% (n = 7/38), двумя препаратами – 36,8% (n = 14/38), тремя и более – 42,1% (16/38) пациентов.

Особенностью детей исследуемой возрастной группы является интенсивное формирование лимфоэпителиальной глоточной системы, которая защищает макроорганизм от антигенов, поступающих извне, среди которых по количеству и разнообразию антигенных структур преобладают вирусы [4]. На процессы развития и функционирования лимфоэпителиальной ткани ротоглотки отрицательное влияние оказывает ряд факторов, в том числе неблагоприятная эпидемическая ситуация в детских коллективах, необоснованное применение антибиотиков и перенесённые инфекционные заболевания, особенно длительно протекающие, вызывающие длительное антигенное раздражение лимфоэпителиальной ткани носовой и ротоглотки ребёнка [8]. Полноценно функционирующая эпителиальная ткань ротоглотки является первой линией защиты организма от микробов [11]. При повреждении (деструкции) эпителиальных клеток значительно увеличивается количество вирусных и бактериальных агентов, атакую-

щих уже слабо защищённую лимфоидную ткань. Анализ клеточного состава слизистой оболочки ротоглотки больных показал, что эпителиоциты с деструкцией цитоплазмы и ядра регистрировали у 48,9% ($n = 23/47$) пациентов, с деструкцией ядра — у 44,7% ($n = 21/47$). Таким образом, более 93% часто болеющих пациентов имели выраженную деструкцию эпителиоцитов.

Второй линией защиты организма от микробов является ретикулоэндотелиальная система, которая в случае прорыва микробами первой линии защиты локализует их путем формирования воспалительной реакции в очаге внедрения в слизистую. Эффекторными клетками, реализующими воспаление, — фагоциты, включающие полиморфно-ядерные лейкоциты и макрофаги, эозинофилы, тучные клетки, базофилы и естественные киллеры [17].

Полиморфно-ядерные лейкоциты, с одной стороны, являются активными фагоцитами и уничтожают все чужеродные вещества (микробы, вирусы, грибы, токсины), а с другой стороны, они вырабатывают более 30 биологически активных веществ, участвующих в различных защитных и регуляторных реакциях организма. От наличия этих клеток и их состояния во многом зависит развитие воспаления и степень его течения. У обследованных нами детей полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ) в 78,7% ($n = 37/47$) случаев регистрировали в количестве более 5 кл. в п. зр., в 21,3% случаев — менее 5 кл. в поле зрения. Наличие эозинофилов на слизистой оболочке ротоглотки отмечали у 29,8% ($n = 14/47$) пациентов. При этом частота регистрации эозинофилов на слизистой оболочке ротоглотки достоверно коррелировала с данными о наличии у пациентов в анамнезе рецидивирующего обструктивного бронхита (χ^2 -Пирсона, $p < 0,001$). Выявлено, что у пациентов, страдающих рецидивирующим обструктивным бронхитом, в 83,3% случаев отмечали наличие эозинофилов на слизистой оболочке ротоглотки, тогда как у больных, не имеющих данных о рецидивирующем обструктивном бронхите в анамнезе, — в 18,4% случаев. Между тем на диспансерном учёте у аллерголога состояло 40,3% пациентов. Вероятно, это объясняется не только местной воспалительной реакцией, но и аллергической составляющей патогенеза рецидивирующего обструктивного бронхита.

Третья линия защиты организма от микроба — приобретенный иммунитет, действие которого проявляется при несостоятельности первой и второй линий защиты. Основными эффекторами приобретенного иммунитета являются антитела, в том числе секреторные IgA (sIgA) на поверхности слизистых оболочек [11].

Состояние местного неспецифического иммунитета у обследованных пациентов оценивали по уровню общего местного неспецифического се-

креторного иммуноглобулина класса А (sIgA). Уровень sIgA в пределах возрастной нормы выявлен у одного ребёнка (2,2%), остальные 97,8% ($n = 45/46$) имели уровень sIgA ниже возрастной нормы. Секреторный иммуноглобулин А играет важную профилактическую роль в здоровом респираторном тракте и лечебную — в защите лёгких от болезней. К основным функциям sIgA относят предотвращение адгезии микробов к слизистой оболочке и проникновения антигенов через нее, нейтрализацию вирусов, токсинов и ферментов, стимуляцию фагоцитоза. Секреторный IgA играет важную роль в реализации резистентности к инфекции [11, 12, 16, 17]. Низкий уровень этого иммуноглобулина у обследованных пациентов обусловлен угнетающим действием вирусов на его синтез или истощением его продукции при чрезвычайно высокой потребности в условиях частого возникновения вирусных инфекций. Изучение микробиоценоза у обследованных пациентов показало, что для них характерен высокий процент носительства *S. pneumoniae*, а, как известно, многие стрептококки вырабатывают протеазы иммуноглобулина А (IgA-протеазы), которые расщепляют секреторный IgA [11].

Известно, что снижение количества sIgA может указывать на недостаточность функции местного иммунитета [18]. В ряде исследований доказано, что снижение местного иммунитета, в частности sIgA, может приводить к формированию хронической патологии. В исследовании М. Calvo с соавт. (1990) показано, что у здоровых детей, имеющих нормальный уровень sIgA, риск развития хронической лёгочной патологии, в том числе и бронхиальной астмы, составляет 46%, а при низком уровне sIgA повышается до 86%.

Выводы

Таким образом, у обследованных часто и длительно болеющих детей с подтвержденной активной герпесвирусной инфекцией имела место ассоциация вирусных и бактериальных патогенов. У 40,4% наблюдаемых пациентов подтверждена активная моноцитомегаловирусная инфекция, у 12,8% — моно-Эпштейна — Барр-вирусная инфекция, у 46,8% — смешанная герпесвирусная инфекция. Наряду с этим, в 70% случаев у детей выявлено носительство *S. pneumoniae*, в 40,5% случаев — *S. aureus* на фоне снижения роста индигенной микрофлоры ротовой полости. Несмотря на наличие нейтрофилов на слизистой оболочке ротоглотки, вероятно, имело место нарушение их фагоцитарной функции вследствие низкого содержания sIgA, который стимулирует фагоцитоз. Из-за дефицита sIgA эпителиальные клетки легче подвергались повреждающему действию вирусов и бактерий с последующим развитием деструктивных изменений. Низкая антиинфекционная

резистентность слизистых оболочек ротоглотки способствует длительному носительству не только герпесвирусных и бактериальных патогенов, но и их ассоциаций с развитием частых, осложненных респираторных заболеваний. Проведенные исследования позволяют представить патогенез формирования частых респираторных инфекций у детей раннего и дошкольного возраста как порочный круг, в основе которого лежит нарушение микроэкологического равновесия слизистой оболочки ротоглотки, чему способствует недостаточная сформированность лимфоэпителиальной глоточной системы, особенно у детей раннего возраста, наличие активной герпесвирусной инфекции

и высокая антигенная нагрузка, связанная с началом посещения детских дошкольных учреждений (рис. 1). Нарушается система антиинфекционной защиты слизистой оболочки верхних дыхательных путей, что способствует персистенции и реактивации вирусных и бактериальных патогенов, в том числе, герпесвирусов (ЦМВ и ВЭБ), на фоне наслоения респираторных вирусных инфекций. Это приводит к повторным респираторным заболеваниям с негладким, осложненным течением, что требует назначения антибиотиков и еще больше усугубляет нарушение микроэкологического равновесия на слизистой оболочке ротоглотки.

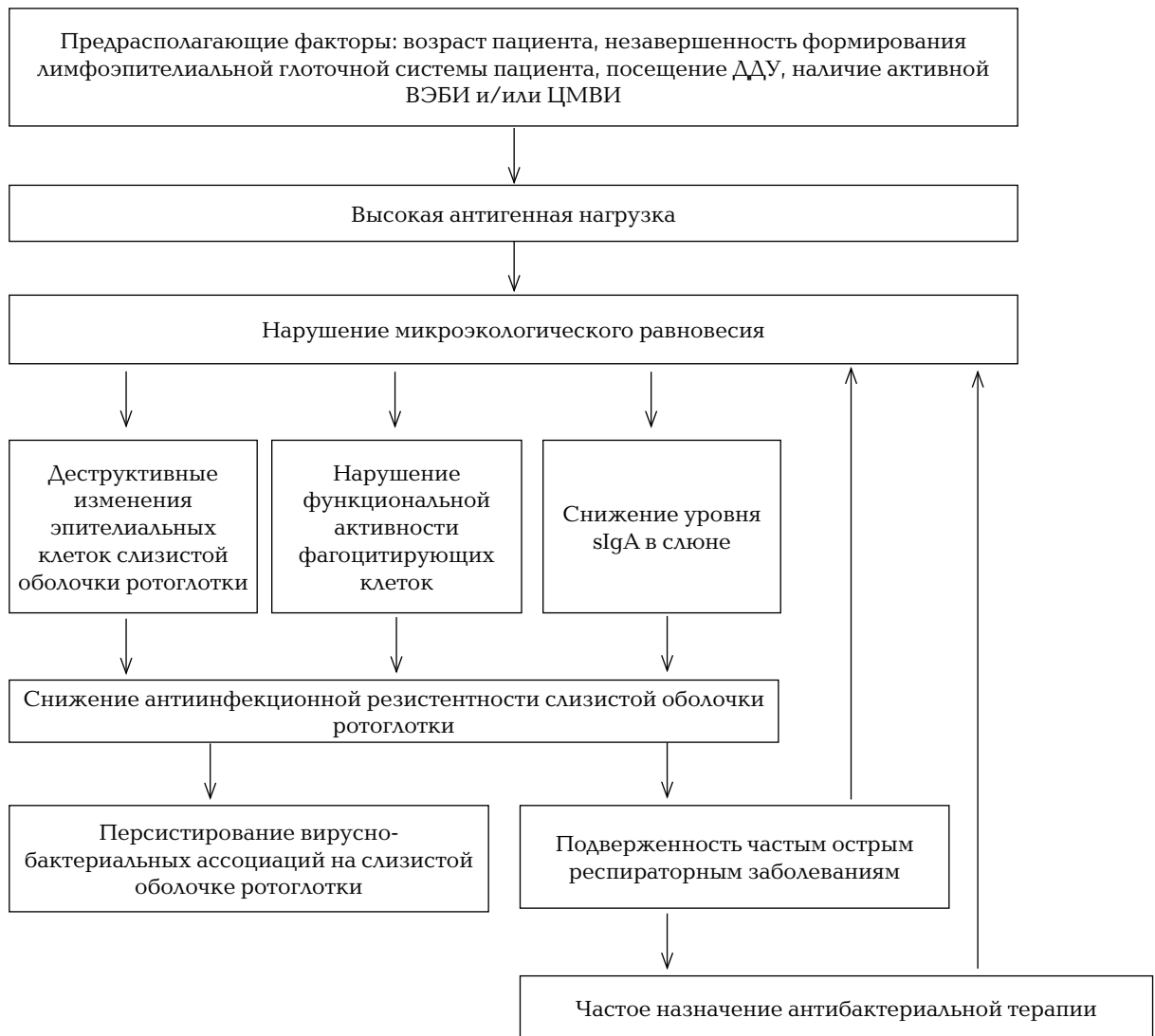


Рис. 1. Патогенез формирования частых респираторных заболеваний у детей с ВЭБИ и/или ЦМВИ

Литература

1. Аминова, А.И. Профилактика госпитальной и повторной заболеваемости ОРВИ у часто болеющих детей, проживающих в условиях экологического неблагополучия / А.И. Аминова и др. // *Детские инфекции*. — 2009. — № 4. — С. 54–57.
2. Самсыгина, Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии / Г.А. Самсыгина // *Педиатрия*. — 2005. — № 1. — С. 66–74.
3. Зиновьева, Н.В. Часто болеющие дети: чем они больны на самом деле / Н.В. Зиновьева [и др.] // *Трудный пациент. Педиатрия*. — 2007. — Т. 5, № 2. — С. 25–27.
4. Харит, С.М. Использование рибомунила при вакцинации часто болеющих детей / С.М. Харит [и др.] // *Трудный пациент. Педиатрия*. — 2007. — Т. 5, № 2. — С. 29–33.
5. Симованьян, Э.Н. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, А.В. Григорян // *Педиатрия*. — 2007. — Т. 86, № 4. — С. 79–85.
6. Харламова, Ф.С. Вирусы семейства герпеса и иммунитет / Ф.С. Харламова [и др.] // *Детские инфекции*. — 2006. — № 3. — С. 3–9.
7. Савенкова, М.С. Лимфаденопатия и лимфаденит у детей: диагностика и лечение / М.С. Савенкова [и др.] // *Трудный пациент*. — 2008. — Т. 6, № 12. — С. 5–9.
8. Боковой, А.Г. Роль герпесвирусных инфекций в формировании контингента часто болеющих детей / А.Г. Боковой // *Детские инфекции*. — 2007. — № 3. — С. 3–7.
9. Кветная, А.С. Метод непрямой иммуофлюоресценции в ранней диагностике пневмококковой инфекции: методические рекомендации / А.С. Кветная [и др.]. — Л., 1989. — 11 с.
10. Зайкина, О.Н. Носоглоточное носительство бактериальных патогенов у часто болеющих детей и взрослых / О.Н. Зайкина, А.П. Бондаренко, Н.И. Гончарова // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. — 2010. — Т. 1, № 17. — С. 104–110.
11. Микробиология и иммунология для стоматологов: [пер. с англ.] / под ред. Р.Дж. Ламонта, М.С. Лантц, Р.А. Берне, Д.Дж. Лебланка; пер. с англ. под ред. В.К. Леонтьева. — М.: Практическая медицина, 2010. — 504 с.: ил.
12. Патологическая физиология челюстно-лицевой области: учебное пособие для студентов стоматологического факультета / под ред. Е.В. Маркеловой, В.Е. Красникова. — Владивосток: Медицина ДВ, 2006. — С. 296.
13. Кветная, А.С. Алгоритм оценки резистентности слизистых оболочек в прогнозировании исходов инфекционной патологии у детей: учебное пособие / А.С. Кветная [и др.]. — СПб., 2002. — 14 с.
14. Кветная, А.С. Микробиологические основы патогенеза пневмококковой инфекции у детей: дис. ... д-ра мед. наук / А.С. Кветная. — СПб.: НИИДИ, 1994. — 316 с.
15. Быценко, Д.С. Адаптационные механизмы формирования бактерионосительства токсигенных *согунебacterium diphtheria*: дисс. ... канд. мед. наук / Д.С. Быценко. — СПб., 2000. — 128 с.
16. Wines, B.D. IgA receptors in health and disease / B.D. Wines, P.M. Hogarth // *Tissue Antigens*. — 2006. — V. 68, № 2. — P. 103–114.
17. Woof, J.M. The function of immunoglobulin A in immunity / J.M. Woof, M.A. Kerr // *J. Pathol.* — 2006. — V. 208, №2. — P. 270–282.
18. Маковецкая, А.К. Изучение состояния местного иммунитета слизистых оболочек дыхательного тракта у лиц с аллергической патологией / А.К. Маковецкая, О.В. Высоцкая, В.Д. Иванов // *Материалы пленума «Экологически обусловленные ущербы здоровью: методология, значение и перспективы оценки»*. — М., 2005. — С. 436–438.

Авторский коллектив

Бабаченко Ирина Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций ФГУ «НИИДИ ФМБА России», ведущий научный сотрудник, 8 (812) 234-29-87; 8-921-579-96-51; e-mail: babachenko-doc@mail.ru;

Кветная Ася Степановна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела микробиологии человека ФГУ «НИИДИ ФМБА России», ведущий научный сотрудник, 8 (812) 234-36-73; e-mail: asya41@mail.ru;

Мельник Олеся Владимировна — аспирант отдела респираторных (капельных) инфекций ФГУ «НИИДИ ФМБА России», 8-921-889-33-34; e-mail: orangelove@yandex.ru;

Левина Анастасия Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций ФГУ «НИИДИ ФМБА России», 8-921-349-43-27; e-mail: rossii@mail.ru.