

**УДК 615.03.579.61**

## **ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСОГЛОТКИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

**Калматов Р. К.**

*Oшский государственный университет, Ош, e-mail: krkmkmc@gmail.com*

Выполнено изучение динамики клеточного состава и микробиологических показателей слизистой оболочки носоглотки в ходе лечения часто болеющих детей (ЧБД) и детей с бронхиальной астмой (БА). Обследовано 215 детей, которые были разделены на 3 группы: 58 здоровых детей (1 группа – контрольная), 74 ребенка (группа 2) – ЧБД, 83 ребенка (группа 3) – дети с БА. Детям групп 2 и 3 проводили базисную терапию, которую дополняли иммунокорригирующей терапией. У детей с БА выявлены повышенные уровни нейтрофилов и эозинофилов при анализе цитологической картины отделяемого слизистой оболочки носа, у ЧБД значения этих показателей были увеличены в меньшей степени. После проведенного лечения установлено снижение частоты жалоб и симптомов заболеваний: двукратное уменьшение обострений бронхиальной астмой и частоты острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей, что сопровождалось изменениями цитологических и микробиологических показателей слизистой носоглотки. Исследование динамики цитологических показателей показало значительное снижение частоты обнаружения эозинофилов в отделяемом слизистой оболочки носа обследуемых детей обеих групп и существенное снижение высыпаемости различной микрофлоры. Сделан вывод о необходимости совершенствования диагностики состояния слизистой оболочки верхних дыхательных путей у ЧБД и детей с БА с использованием данных цитологических и микробиологических исследований.

Ключевые слова: бронхиальная астма, часто болеющие дети, верхние дыхательные пути, микрофлора, эозинофилы.

## **CYTOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NASAL MUCOSA IN FREQUENTLY ILL CHILDREN AND CHILDREN WITH ASTHMA**

**Kalmatov R. K.**

*Osh state university, Osh, e-mail: krkmkmc@gmail.com*

It was performed a study the dynamics of cellular composition and microbiological indicators of nasal mucosa in the treatment of frequently ill children (FIC) and children with bronchial asthma (BA). The study involved 215 children, who were divided into 3 groups: 58 healthy children (group 1 – control), 74 children (group 2) – FIC, 83 children (group 3) – Children with asthma. Kids Groups 2 and 3 were carried out basic therapy, which is complemented by immunotherapy. Children with asthma revealed elevated levels of eosinophils and neutrophils in the analysis of cytologic pattern of discharge of the nasal mucosa, in FIC values of these parameters were increased in a lesser degree. After the treatment is established decrease in the frequency of complaints and symptoms of disease: a two-fold reduction in exacerbations of asthma and frequency of acute respiratory viral infections in frequently ill children, accompanied by changes of cytological and microbiological indicators nasopharyngeal mucosa. Investigation of the dynamics of cytological indicators showed a significant reduction in the rate of detection eosinophils in the discharge of the nasal mucosa of surveyed children in both groups and a significant reduction in inoculation of different organisms. The conclusion about the need to improve diagnosis of the state of the mucous membrane of the upper respiratory tract in FIC and children with asthma using cytological and microbiological studies.

Keywords: bronchial asthma, frequently ill children, upper respiratory tract, microflora, eosinophils.

В настоящее время острые респираторные заболевания, в первую очередь вирусные инфекции, являются «бичом» педиатрии, а аллергия на бактериальные антигены и вирусы представляет собой не редкое явление [1, 8]. Понятие часто болеющий респираторными заболеваниями ребенок широко распространено. Все это позволяет считать актуальным

параллельное обследование детей, уже больных бронхиальной астмой (БА) и часто болеющих детей (ЧБД) в аспекте изучения иммунопатологических механизмов возникновения бронхиальной астмы у часто болеющих детей.

Известно, что о нарушениях механизмов защиты организма в значительной мере свидетельствует бессимптомное носительство условно-патогенной и патогенной флоры, выступающее в качестве маркера вторичной иммунной недостаточности. Одним из важнейших показателей состояния механизмов локальной защиты верхних дыхательных путей (ВДП) является их колонизационная резистентность, которая зависит от характеристик нормофлоры биотопа и состояния неспецифической резистентности организма [4, 12]. Развивающиеся при этом негативные изменения состояния эубиоза и нарушения иммунного статуса приводят к сдвигам в эндоэкологии макроорганизма, являясь базисом для формирования целого ряда донозологических изменений, которые со временем могут трансформироваться в клинически выраженную патологию, что, как правило, и наблюдается у детей с БА и у контингентов ЧБД [6]. Однако эти вопросы остаются недостаточно изученными, в доступной литературе практически отсутствуют данные о цитологических и микробиологических характеристиках отделяемого носоглотки у таких детей, не описана динамика показателей состояния слизистой оболочки ВДП в процессе лечения, в том числе с применением иммунотропных лекарственных средств.

**Цель работы** – изучение динамики клеточного состава и микробиологических показателей слизистой оболочки носоглотки в ходе лечения часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой.

**Материалы и методы лечения.** На базе ... отделения (лечебного учреждения)... проведено обследование 215 детей, которые были разделены на 3 группы:

- 58 здоровых детей (1 группа – контрольная);
- 74 ребенка (группа 2) – часто болеющие дети;
- 83 ребенка (группа 3) – дети с бронхиальной астмой.

Распределение пациентов по возрасту, полу, средней длительности заболевания приведено в табл.1.

Таблица 1  
Распределение пациентов по возрасту и полу и длительности заболевания

Параметр	Группа 1 (контрольная) (n=58)	Группа 2 (часто болеющие дети) (n=74)	Группа 3 (дети с бронхиальной астмой) (n=83)
Возраст	13,9±2,1	13,7±1,8	12,8±2,6

Пол	Мальчики	30 (51,7 %)	39 (52,8 %)
	Девочки	28 (48,3%)	35 (41,3%)
Длительность заболевания (лет)	-	9,9±2,1	5,7±3,5

У детей, включенных в исследование, было выполнено клиническое обследование больных с оценкой общего состояния, уровня контроля БА по АСТ в зависимости от степени тяжести заболевания и лабораторные исследования.

Все пациенты были опрошены с помощью теста контроля астмы – Asthma Control Test (ACT). ACT был разработан в 2002 году компанией Quality Metric Incorporated, в 2003 г. представлен на Международном конгрессе по аллергологии и иммунологии, а в 2004 г. появилась валидизированная русскоязычная версия [1].

Оценивали цитологическую картину отделяемого слизистой оболочки носоглотки у обследуемых детей – процентное содержание нейтрофилов и эозинофилов в мазках. Исследование проводили до начала лечения, спустя 3 и 6 мес.

Также выполняли посевы мазков из слизистой носоглотки, оценивали состав микрофлоры у обследуемых детей – до лечения и через 3 месяца.

Лечение больных осуществляли в соответствии с консенсусом «Глобальная инициатива по бронхиальной астме, 2014 (GINA 2014) [5]. Базисная терапия вне обострения у детей с БА включала применение: монтелукаста (сингуляра) 10 мг/сутки – на ночь, или ингаляционно – интала по 2 вдоха 4 раза в день или пульмикорта турубхаллера 200–400 мкг в сутки или беклазон 200–500 мкг/сутки или серетид (тевакомб) сальметерол+флутказон в максимальной суточной дозе 100–250 мкг по флутиказону или симбикорт формотерол+бudesонид в максимальной суточной дозе 160–320 по будесониду.

Базисную терапию дополняли иммунокорригирующей терапией препаратом рузам, который представляет собой по химической структуре липопротеин, полученный из термофильного микробного штамма *S.aureus* (C2) [7]. Рузам назначали больным по 10 инъекций 1 раз в 7 дней в разовой дозе 0,1–0,2 мл, подкожно.

Оценку клинической эффективности терапии осуществляли по частоте обострений БА и количеству случаев ОРВИ в течение года после проведенного лечения, лабораторные показатели оценивали до лечения и через 3 и 6 месяцев после его окончания.

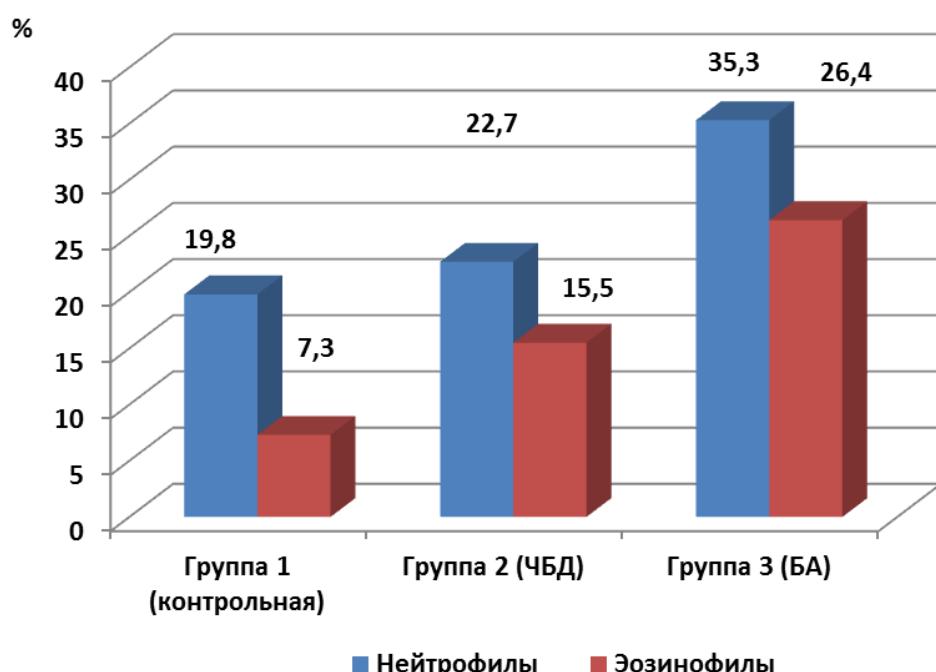
Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 8.0. Для определения статистически значимых различий показателей в группах обследуемых пациентов У-критерий Манна – Уитни (тест Колмогорова – Смирнова показал, что

распределение значений параметров существенно отличалось от нормального). При уровне  $p<0.05$  результаты оценивались как статистически значимые.

**Результаты.** Оценка частоты различных жалоб у обследуемых детей показала, что у них выявлялись затруднение дыхания, одышка и удушье (в первую очередь у детей с БА). Частота кашля была выше у детей с БА и составила 74,7 %, тогда как в группе ЧБД – 58,1 %. Заложенность носа у больных группы 2 отмечалась в 40,5 % случаев, тогда как у детей с БА – в 31,3 % случаях. Свистящее дыхание выявлялось только у детей с БА, частота этого признака составила 28,9 %.

Анализ цитологической картины отделяемого слизистой оболочки носа у обследуемых детей показал, что доля нейтрофилов среди всех клеток у детей контрольной группы 1 составила  $19,8 \pm 2,3$  % (рис.1). У детей группы 2 (ЧБД) – значение этого показателя было несколько выше, но достоверно не отличалось от такового в контроле –  $22,7 \pm 3,0$  %. В то же время в группе 3 (дети с бронхиальной астмой) уровень этого показателя был максимальным и составил  $35,3 \pm 4,6$  %, значительно превышая ( $p<0,05$ ) соответствующие значения в остальных группах.

Оценка количества эозинофилов также показала их минимальное значение у детей контрольной группы 1 -  $7,3 \pm 1,1$  %, в то время как в группах 2 и 3 уровня данного параметра было значимо выше ( $p<0,05$ ), составив соответственно  $15,5 \pm 2,8$  и  $26,4 \pm 5,1$  %.



*Рис.1. Цитологическая картина отделяемого слизистой оболочки носа у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой ( $M \pm m$ )*

Анализ микрофлоры, высеваемой со слизистых оболочек полости носа и зева у обследуемых детей, показал, что если у детей контрольной группы *St. Aureus* был выявлен только в 5,2 % случаях, то у часто болеющих детей и детей с БА значение этого показателя было выше более чем в 10 раз ( $p<0,05$ ) и составило соответственно 51,4 и 60,2 % (табл. 2). *Str. Pyogenes* был обнаружен в контроле только в 8,6 % случаев, тогда как у детей групп 2 и 3 значительно чаще ( $p<0,05$ ) – в 29,7 и 37,4 % случаях. Высеваемость *Enterococcus faec.* составила у детей контрольной группы 14,3 %, в группе 2 (часто болеющие дети) – 21,6 %, в группе 3 (дети с бронхиальной астмой) – 19,3 %, при этом значимых различий выявлено не было.

*Klebsiella pneum.* была отмечена в 5,2 % случаях у детей контрольной группы, в группах 2 и 3 – несколько чаще – у 14,9 и 13,3 % детей ( $p>0,05$ ). *Candida albicans* был выявлен лишь у 1 ребенка контрольной группы (3,5 %), тогда как в группе 2 (часто болеющие дети) – в 9,5 % случаях, а в группе 3 (дети с бронхиальной астмой) – у 10,8 % детей ( $p>0,05$ ).

В целом частота выявления монофлоры составила у детей контрольной группы 1 25,9 %, в группе 2 (ЧБД) – 40,5 %. В группе 3 (БА) значение этого показателя было максимальным – 55,4 %, значимо превышающим ( $p<0,05$ ) таковое в контроле.

Микстфлора редко отмечалась у детей контрольной группы – лишь в 12,1 % случаев, в то время как в группах 2 и 3 уровень этого показателя был в 3,5–5 раз выше ( $p<0,05$ ) и составил соответственно 59,5 и 44,6 %.

Не было выявлено микрофлоры при посевах отделяемого слизистых оболочек полости носа и зева у большинства детей контрольной группы (62,1 %), тогда как в группах 2 и 3 – не было таких детей.

Таблица 2  
Характеристика микрофлоры по результатам микробиологического исследования полости носа и зева у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой ( $M\pm m$ )

Виды микроорганизмов	Группа 1 (контрольная) (n=58)		Группа 2 (часто болеющие дети) (n=74)		Группа 3 (дети с бронхиальной астмой) (n=83)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>St. Aureus</i>	3	5,2	38	51,4*	50	60,2*
<i>Str. Pyogenes</i>	5	8,6	22	29,7	31	37,4
<i>Enterococcus faec.</i>	7	14,3	16	21,6	16	19,3
<i>Klebsiella pneum.</i>	3	5,2	11	14,9	11	13,3

Candida albicans	1	3,5	7	9,5	9	10,8
Монофлора	15	25,9	30	40,5	46	55,4*
Микстфлора	7	12,1	44	59,5*	37	44,6*
Не выявлено	36	62,1	-	-	-	-

Примечание:

\* – различия достоверны ( $p<0,05$ ) относительно соответствующих значений группы 1 по критерию  $\chi^2$ .

Оценка частоты жалоб больных БА после окончания лечения после начала лечения показала, что у этих детей уменьшилась частота затруднений дыхания, удушья и одышки – до 48,2 %, а спустя 3 мес. – до 26,5 %. В группе ЧБД в эти сроки таких жалоб отмечено не было. В обеих группах уменьшилась и частота кашля, соответственно до 40,5 % и 39,8 % в группах ЧБД и БА после проведенного лечения, спустя 3 мес. значения этих показателей продолжили тенденцию к снижению соответственно до 39,8 и 20,5 %. Заложенность носа была отмечена после окончания лечения у 25,7 % детей группы ЧБД и в 14,5 % случаях у детей с БА. Через 3 мес. эта жалоба была выявлена лишь у 10,8 % пациентов группы 2 (ЧБД) и в 4,8 % случаев в группе 3 (БА).

Сравнение количества обострений показало, что если до лечения у детей с бронхиальной астмой наблюдалось в среднем по 5,2 обострения в течение года, то после проведения курса терапии у этих больных значение данного показателя было почти в 2 раза ниже – 2,7 обострений в год (рис. 2).

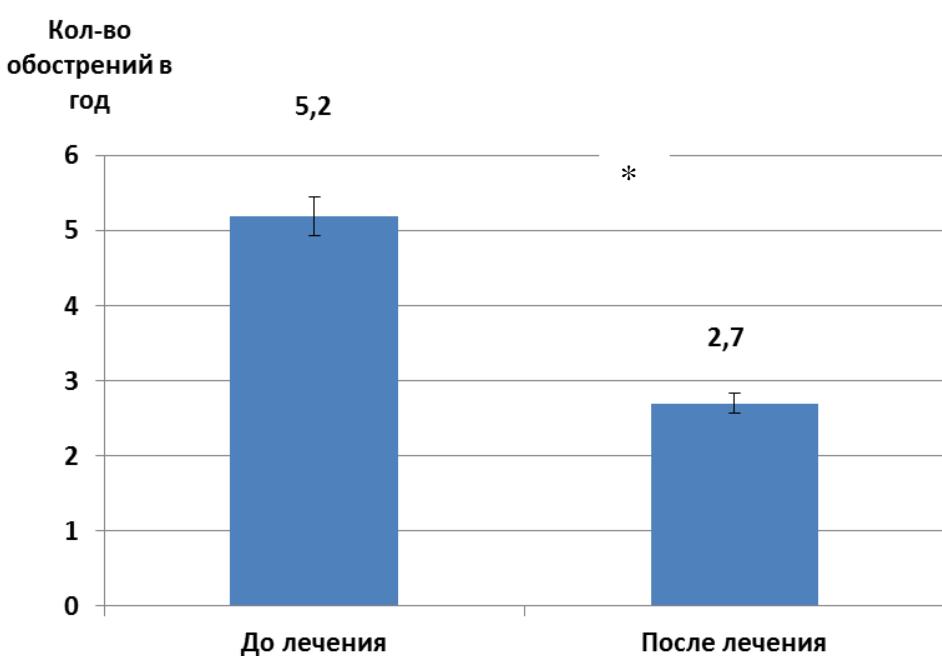


Рис. 2. Частота обострений бронхиальной астмы у обследуемых детей в течение года

Оценка частоты инфекционных заболеваний, в первую очередь ОРВИ, у часто болеющих детей свидетельствовала о том, что уровень этого показателя был значимо ниже ( $p<0,05$ ) после проведенного лечения, чем до его начала (рис. 3).

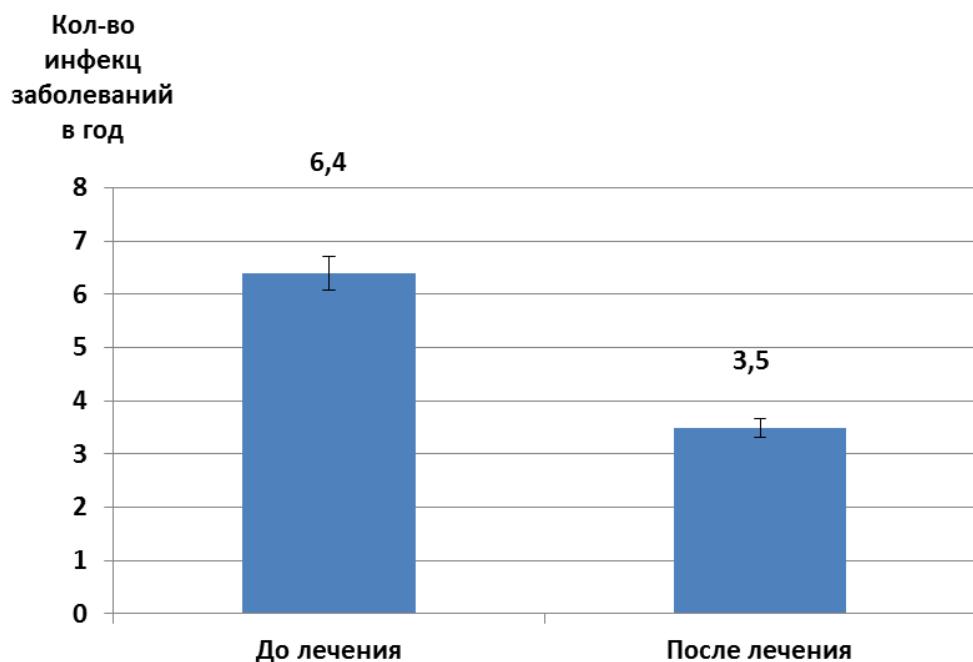
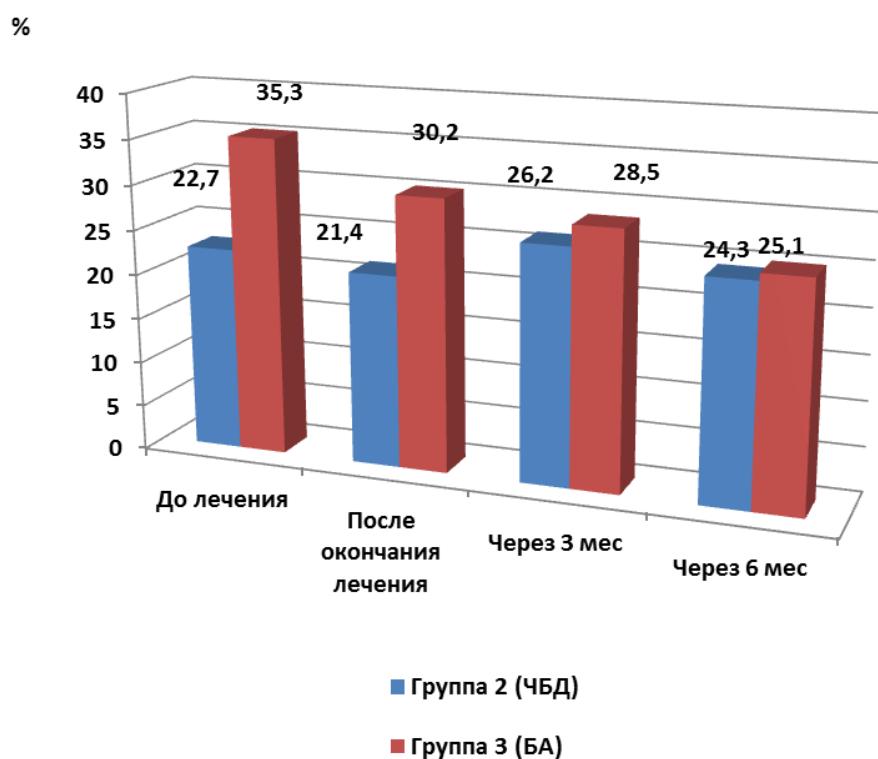


Рис. 3. Частота инфекционных заболеваний у обследуемых больных в течение года

Исследование динамики относительного количества нейтрофилов в отделяемом слизистой оболочки носа показало, что до лечения его значение в группе 2 (ЧБД) было значимо ниже ( $p<0,05$ ), чем у детей с БА. После окончания лечения у часто болеющих детей значение этого показателя осталось практически на прежнем уровне и составило  $21,4\pm2,6$  %, а в группе детей с бронхиальной астмой снизилось до  $30,2\pm3,4$  %, при этом было значимо выше ( $p<0,05$ ), чем во второй группе (рис. 4).

Через 3 мес. количество нейтрофилов у ЧБД повысилось, а у детей с БА несколько снизилось, значения этого показателя не различались и составили в группах 2 и 3 соответственно  $26,2\pm3,1$  и  $28,5\pm2,8$  %. Спустя 6 мес. от начала лечения уровень данного показателя уменьшился у детей обеих групп, соответственно в группе 2 (часто болеющие дети) – до  $24,3\pm2,5$  %, у детей с бронхиальной астмой – до  $25,1\pm1,5$  %, последнее значение было достоверно ниже исходного уровня в этой группе.



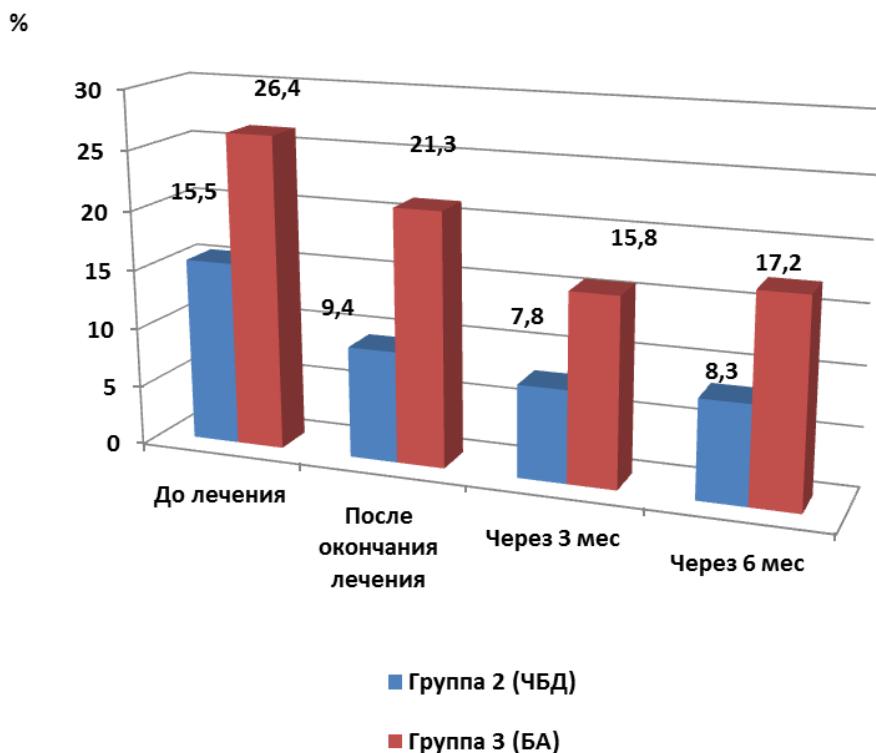
*Рис. 4. Динамика содержания нейтрофилов в отделяемом слизистой оболочки носа у обследуемых детей после лечения ( $M\pm m$ )*

Оценка количества эозинофилов в отделяемом слизистой оболочки носа обследуемых детей показала, что до лечения его значение в группе 2 (ЧБД) было значимо ниже ( $p<0,05$ ), чем у детей с БА.

После окончания лечения было выявлено снижение этого показателя в обеих группах: у часто болеющих детей до  $9,4\pm2,1$  % (значимо ниже исходного,  $p<0,05$ ), у детей с бронхиальной астмой до  $21,3\pm4,8$  % (рис. 5). Последнее значение было значимо выше ( $p<0,05$ ), чем у детей группы 2 (ЧБД), но при этом достоверно не отличалось от исходного уровня.

Через 3 мес. было выявлено дальнейшее снижение относительного количества эозинофилов в отделяемом слизистой носа у детей обеих групп. Значения показателя в этот срок исследования были достоверно ниже ( $p<0,05$ ) соответствующих исходных уровней: в группе 2 (ЧБД) –  $7,8\pm1,8$  %, в группе 3 (БА) –  $15,8\pm3,2$  %, при этом последнее значение было достоверно выше такового ( $p<0,05$ ) во второй группе.

Спустя 6 мес. соотношения значений данного параметра были в целом сходными, изменились незначительно по сравнению с предыдущим сроком.



*Рис. 5. Динамика содержания эозинофилов в отделяемом слизистой оболочки носа у обследуемых детей после лечения ( $M\pm m$ )*

Оценка состояния слизистой оболочки полости носа и зева у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой через 3 мес. после проведенного лечения была выполнена также по высеиваемости различной микрофлоры. Было установлено снижение частоты высеиваемости *St. Aureus* в группе 2 (часто болеющие дети) до 23,0 %, в группа 3 (дети с бронхиальной астмой) до 26,5 %, хотя значения этих показателей достоверно превышали соответствующий уровень в контрольной группе (табл. 3).

Высеиваемость *Str. Pyogenes* составила у детей контрольной группы – 8,6 %, в группах 2 и 3 была выше, соответственно 16,2 % и 20,5 %, при этом значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Высеиваемость *Enterococcus faec.* у детей контрольной группы была на уровне 14,3 %, в группах 2 и 3 не отличалась существенно от этого значения, составив соответственно 8,1 % и 10,8 %. Также не было выявлено значимых межгрупповых различий по частоте обнаружения *Klebsiella pneumoniae*.

Отмечены были единичные случаи обнаружения *Candida albicans*. В целом частота выявления монофлоры составила у детей контрольной группы 25,9 %, в группе 2 (часто болеющие дети) – 20,3 %, группа 3 (дети с бронхиальной астмой) была выше – 38,6 %, но значимых различий при этом выявлено не было. Оценка частоты выявления микстфлоры показала, что если в контроле значение этого показателя составило 12,1 %, то в группах 2 и 3 его значения по-прежнему были значимо выше ( $p<0,05$ ), соответственно 32,4 % и 34,9 %. Соответственно в контрольной группе было значимо больше ( $p<0,05$ ) у детей, у которых не было выявлено никакой микрофлоры – 62,1 %, тогда как в группах 2 и 3 значения этого показателя составили соответственно 47,3 и 25,5 %.

Таблица 3  
Характеристика микрофлоры по результатам микробиологического исследования полости носа и зева у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой через 3 мес. после проведенного лечения ( $M\pm m$ )

Виды микроорганизмов	Группа 1 (контрольная) (n=58)		Группа 2 (часто болеющие дети) (n=74)		Группа 3 (дети с бронхиальной астмой) (n=83)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>St. Aureus</i>	3	5,2	17	23,0*	22	26,5*
<i>Str. Pyogenes</i>	5	8,6	12	16,2	17	20,5
<i>Enterococcus faec.</i>	7	14,3	6	8,1	9	10,8

Klebsiella pneum.	3	5,2	3	4,1	5	6,0
Candida albicans	1	3,5	1	1,4	2	2,4
Монофлора	15	25,9	15	20,3	32	38,6
Микстфлора	7	12,1	24	32,4*	29	34,9*
Не выявлено	36	62,1	35	47,3	22	25,5*

Примечание:

\* – различия достоверны ( $p<0,05$ ) относительно соответствующих значений группы 1 по критерию  $\chi^2$ .

**Заключение.** Известно, что ключевым звеном патогенеза БА является обратимая обструкция дыхательных путей, обусловленная хроническим воспалением и гиперреактивностью, которые возникают в результате контакта с провоцирующим агентом [3, 9, 10, 12]. К настоящему времени установлено, что изменения в организме больного БА в значительной мере обусловлены локальной аккумуляцией клеток воспаления, в первую очередь эозинофилов, а также гиперплазией бокаловидных клеток с преобладанием фенотипа, продуцирующего вязкий секрет [11, 13].

С этими положениями согласуются полученные данные, полученные в ходе нашего исследования. Так, у детей с БА выявлены повышенные уровни нейтрофилов и эозинофилов при анализе цитологической картины отделяемого слизистой оболочки носа. У часто болеющих детей значения этих показателей были увеличены в меньшей степени. Анализ микрофлоры слизистых оболочек полости носа и зева у обследуемых больных показал высокую частоту высыпаемости *St. Aureus*, *Str. Pyogenes* и высокую общую частоту обнаружения микстфлоры у ЧБД и детей с БА.

Исследование динамики цитологических показателей показало значительное снижение частоты обнаружения эозинофилов в отделяемом слизистой оболочки носа обследуемых детей обеих групп и существенное снижение высыпаемости различной микрофлоры.

Ряд исследователей подчеркивают, что чем чаще ребенок с бронхиальной астмой болеет ОРВИ, тем в большей степени у него отмечается персистенция различных возбудителей, что в свою очередь определяет частоту заболеваемости острыми респираторными инфекциями. Все это сказывается на цитокиновом статусе ЧБД и детей с аллергическими заболеваниями, у них

отмечается недостаточность интерферона-гамма, сопровождающая увеличением уровней медиаторов фагоцитарных реакций – интерлейкинов, в частности 8, и фактора некроза опухоли – альфа [2, 6]. Однако в отличие от здоровых детей интенсивность продукции и, соответственно, функционирования этих цитокинов у этих групп детей нельзя признать полноценной.

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что для ранней диагностики нарушений функции иммунной системы у рассматриваемых контингентов детей и повышения эффективности их лечения необходимо совершенствовать подходы с учетом современных представлений о молекулярно-клеточных основах патологии верхних дыхательных путей, для чего следует применять на практике методы оценки состояния слизистой оболочки верхних дыхательных путей у ЧБД и детей с БА с использованием данных цитологических и микробиологических исследований.

### **Список литературы**

1. Белевский А. С. Тест контроля астмы – «новая игрушка» или важный инструмент? // Пульмонология и аллергология. – 2005. – № 1 (16). – С. 1–2.
2. Дугаров И. Д., Анаев Э. Х., Чучалин А. Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С.96-102.
3. Латышева Т. В., Варфоломеева М. И., Удалова В. А. и др. Взаимосвязь дисбаланса Th1- и Th2- лимфоцитов и формы бронхиальной астмы // Иммунология. – 2005. – № 3. – С.164-167.
4. Метельская В. А. Характеристика колонизационной резистентности слизистых оболочек дыхательного тракта при бронхитах у детей: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2013. – 24 с.
5. Ненашева Н. М. GINA 2014: обзор некоторых основных изменений // Практическая пульмонология. – 2014. – № 3. – С.2-14.
6. Рамазанова З. К., Бляхер М. С., Капустин И. В. и др. Состояние иммунной системы и продукция цитокинов у часто болеющих детей и у детей с бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 2-3. – С. 135-138.
7. Чучалин А. Г., Колганова Н. А., Гайчиева З. Н. Оценка эффективности и безопасности препарата рузам при лечении атопического дерматита // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 4. – С.33-37.
8. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т.92 (5). – С.676-684.

9. Anderson G. P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease // *The Lancet*. – 2008. – Vol. 372 (9643). – P.1107–1119.
10. Hambly N., Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2014. – Vol.20 (1). – P.87-94.
11. Li Y., Hua S. Mechanisms of pathogenesis in allergic asthma: Role of interleukin-23 // *Respirology*. – 2014. – Vol. 19 (5). – P.663-669.
12. Magrone T., Simone M., Altamura M., Munno I. Characterization of the Immune Inflammatory Profile in Obese Asthmatic Children // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug. Targets.* – 2014. – Vol.14 (3). – P.187-195.
13. Spann K. M., Baturcam E., Schagen J. et al. Viral and host factors determine innate immune responses in airway epithelial cells from children with wheeze and atopy // *Thorax*. – 2014. – Vol. 69 (10). – P.918-925.