

ЛОКАЛЬНЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВЫШЕННОЙ ВОСПРИИМЧИВОСТИ К ВИРУСНЫМ И БАКТЕРИАЛЬНЫМ ИНФЕКЦИЯМ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Калматов Р.К.¹, Белов Г.В.¹, Джумаева Л.М.¹, Анарбаев А.А.², Нургазиева С.М.²

¹Ошский государственный университет, Ош, e-mail: krkmkmc@gmail.com;

²Ошская межобластная детская клиническая больница, Ош

Выполнен анализ литературных данных о взаимосвязи локальных иммунологических механизмов и частоты респираторных инфекций у больных бронхиальной астмой. Показано, что повышенная восприимчивость организма к инфекциям у этих пациентов может быть следствием атопии, поскольку аллергены могут нарушать барьерную функцию эпителия дыхательных путей. Проанализированы изменения свойств слизи, изменения клеток и особенности продукции цитокинов и интерферонов у данной категории больных. Показано, что латентные инфекции и колонизация дыхательных путей могут быть причиной повышенной восприимчивости к респираторным патогенам. Сделан вывод, что уточнение представлений об изменениях восприимчивости иммунной системы к специфическим вирусным и бактериальным патогенам у пациентов с бронхиальной астмой позволит существенно оптимизировать подходы к лечению и профилактике заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, острые респираторные инфекции, иммунная система, атопические заболевания, дыхательные пути.

LOCAL IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF INCREASED SUSCEPTIBILITY TO VIRAL AND BACTERIAL INFECTIONS IN BRONCHIAL ASTHMA AND ATOPIC DISEASES

Kalimatov R.K.¹, Belov G.V.¹, Dzhumaeva L.M.¹, Anarbaev A.A.², Nurgazieva S.M.²

¹Osh state university, international medical faculty, Osh, e-mail: krkmkmc@gmail.com;

²Osh interregional children clinical hospital, Osh

It was performed an analysis of published data on the relationship of local immunological mechanisms and respiratory infections in patients with bronchial asthma. It has been shown that the increased susceptibility to infections in these patients may be due to atopy, as allergens can disrupt the barrier function of the airway epithelium. The changes in mucus properties, cell changes and especially the production of cytokines and interferons in these patients. It is shown that the latent infection and colonization of the respiratory tract can cause increased susceptibility to respiratory pathogens. It was concluded that clarification of ideas about the changes of the susceptibility of the immune system to specific viral and bacterial pathogens in patients with asthma will significantly optimize approaches to treatment and prevention of disease.

Keywords: asthma, acute respiratory infections, the immune system, atopic diseases, respiratory tract.

К настоящему времени в большом количестве исследований была продемонстрирована роль респираторных инфекций в развитии и прогрессировании бронхиальной астмы (БА) [1, 2]. При этом общепризнанно, что течение острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у больных с бронхиальной астмой тяжелее, чем у пациентов без астмы, а частота этих заболеваний намного выше [3].

Для объяснения механизма повышенной чувствительности к определенным вирусным и бактериальным инфекциям у пациентов с БА и атопическими заболеваниями было выдвинуто несколько гипотез. В частности, полагают, что у детей с астмой и атопическими заболеваниями чаще возникает дисфункция компонентов неспецифического иммунитета, в том числе дефицит функции эпителия, гиперпродукция слизи, сниженная выработка

интерферона, нарушение функции альвеолярных макрофагов [3–5]. Однако роль и взаимовлияние вышеперечисленных факторов в усугублении клинических проявлений до настоящего времени дискутируются.

Цель работы – анализ литературных данных о взаимосвязи локальных иммунологических механизмов и частоты респираторных инфекций у больных бронхиальной астмой.

Известно, что эпителий верхних дыхательных путей выполняет барьерную функцию, обеспечивает мукоцилиарный транспорт и вырабатывает белки, способные нейтрализовать и уничтожить болезнетворные микроорганизмы, тем самым выступая в роли ключевого компонента неспецифического иммунитета. Кроме того, эпителий выделяет хемокины, которые мобилизуют антиген-специфические Т- и В-лимфоциты. Нарушение работы любого из вышеперечисленных механизмов повышает восприимчивость организма к инфекциям [3].

Исследование материалов биопсий пациентов с БА показало, что в бронхиальном эпителии таких пациентов происходит разрушение плотных межклеточных контактов, которые обеспечивают барьерную функцию. В связи с утратой плотных контактов повышается проницаемость эпителия для макромолекул [4; 5].

Выявлена сильная корреляционная связь между бронхиальной астмой и полиморфизмом гена ингибитора протеиназ (SPINK5), то есть у таких больных активность протеиназ может быть снижена [5].

Повышенная восприимчивость организма к инфекциям может быть следствием атопии, поскольку аллергены могут нарушать барьерную функцию эпителия, а патоморфологические изменения, наблюдаемые в слизистой оболочке при аллергическом рините, практически полностью совпадают с изменениями, наблюдаемыми в нижних дыхательных путях астматиков [6]. Протеолитические аллергены нарушают целостность плотных контактов в культурах бронхиального эпителия человека и увеличивают его проницаемость [7]. Например, показано, что аллерген клеща домашней пыли, Derp1, нарушая целостность эпителиального барьера, усиливает репликацию респираторно-синцитиального вируса [8]. Результаты вышеперечисленных исследований демонстрируют, каким образом изменения эпителия при БА и атопических заболеваниях повышают восприимчивость к инфекционным заболеваниям.

Важную роль в контроле респираторных патогенов играет продукция слизи, при этом установлено, что при БА количество и вязкость слизи значительно увеличиваются. По данным эндобронхиальной биопсии у астматиков отмечается гиперплазия бокаловидных клеток, увеличение количества секреторирующих слизь клеток в эпителии и увеличение размеров подслизистых желез [9]. Показано, что риновирусная инфекция сопровождается

повышением продукции основного компонента слизи MUC5AC, а у больных БА концентрация MUC5AC положительно коррелирует с пиковой вирусной нагрузкой [10].

Рассматривая особенности продукции интерферонов у данной категории больных, следует отметить, что по результатам исследований, у людей, страдающих БА и атопическими заболеваниями, дефицит интерферонов наблюдается с рождения, в связи с чем значительно возрастает риск развития вирусных инфекций [11]. Было показано, что между концентрацией интерферона- γ в пуповинной крови и частотой респираторных вирусных инфекции в течение первого года жизни наблюдается обратная связь [12]. Действие аллергенов в сочетании с инфекцией риносинцитиальным вирусом (РСВ) способствует снижению выработки интерферона- γ сильнее, чем изолированная РСВ-инфекция, что было подтверждено результатами экспериментальных исследований [13].

Важность дефицита продукции интерферона- γ в патогенезе БА была продемонстрирована в ряде экспериментальных исследований. Так, показано, что при введении экзогенного интерферона- γ при острой вирусной инфекции у крыс с дефицитом этого белка отмечалось снижение выраженности бронхиального воспаления и последующего фиброза [14].

Дефицит интерферона- β и интерферона- λ при инфицировании риновирусом был продемонстрирован в исследовании *in vitro* [15]. Кроме того, показано, что снижение продукции интерферона- λ в клетках, полученных при бронхоальвеолярном лаваже и инфицированных риновирусом, напрямую связано с тяжестью клинических проявлений риновирусной инфекции *in vivo* [15].

В то же время Vochkov Y. et al показали, что выработка интерферона в бронхиальном эпителии у больных БА не отличается от таковой в эпителии здоровых людей [16]. Было установлено, что в эпителии носовой полости у астматиков после риновирусной инфекции снижена продукция интерферона-лямбда1, однако уровень этого интерферона прямо коррелирует с тяжестью клинических проявлений заболевания [17]. Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы выяснить, как вышеупомянутые наблюдения связаны с развитием клинически значимой инфекции и тяжестью заболевания.

У больных БА могут выявляться нарушения функции альвеолярных макрофагов. Показано, что для макрофагов из дыхательных путей детей с умеренной и тяжелой астмой характерна сниженная фагоцитарная активность в отношении *S. aureus*, эти макрофаги чаще подвергаются апоптозу [18]. В другом исследовании было установлено, что метаболизм глутатиона в макрофагах детей с тяжелой БА нарушен гораздо сильнее, чем в макрофагах детей с умеренной астмой [19].

Общепризнанно, что БА характеризуется повышенной активностью Т-хелперов 2-го типа (Th2). В дыхательных путях астматиков отмечается повышенное количество CD4+ Т-лимфоцитов, преимущественно Th2, в то время как в дыхательных путях здоровых людей преобладают Т-хелперы 1-го типа [20]. Задержка созревания иммунной системы после рождения является фактором риска развития респираторных инфекций. При этом повышенная продукция интерлейкина (ИЛ)-5 Т-хелперами 2-го типа является прогностическим фактором и ассоциирована с повышенным риском тяжелых респираторных инфекций в детском возрасте [21].

В экспериментальных исследованиях показано, что при инфицировании легких мышей *Chlamy diauridarum* наблюдается быстрое выделение ИЛ-13 – цитокина, продуцируемого Т-хелперами 2-го типа, который повышает восприимчивость к инфекциям, предположительно в связи с подавлением фагоцитарной активности макрофагов [22]. Эти данные объясняют увеличение продукции ИЛ-13 и повышенную восприимчивость к хламидийным инфекциям легких данной категории больных.

Подавление экспрессии Toll-like рецепторов (TLR) может выступать в качестве причины повышенной восприимчивости астматиков к микоплазменным инфекциям, поскольку было показано, что персистенция микоплазм в дыхательных путях связана с подавлением экспрессии TLR2 [23].

Нарушения специфического иммунного ответа наблюдаются и при atopическом дерматите. Так, Arkwright P. et al. показали, что у детей с умеренной и тяжелой экземой отмечается значительно менее активная выработка антител после вакцинации против пневмококка, чем у детей контрольной группы, страдающих от изолированных инфекций верхних дыхательных путей (17 % против 5 %) [24].

Вышеописанные изменения в деятельности иммунной системы могут быть в определенной степени обусловлены генетическими факторами, поскольку известно, что многие гены, связанные с развитием астмы и atopических заболеваний, участвуют в контроле иммунной системы [25]. Известно, что большое количество мутаций, ассоциированных с развитием atopического дерматита, также связаны с дисфункцией эпителиального барьера. Наиболее часто встречается мутация филлагрина, которая присутствует у 50 % больных atopическим дерматитом [26]. Эта мутация ассоциирована с персистенцией дерматита в зрелом возрасте, а также с более тяжелым течением БА [27].

Было высказано мнение о том, что наличие в анамнезе родителей астмы или atopических заболеваний также может влиять на функцию иммунитета, а наличие астмы или atopического заболевания у матери является фактором повышенного риска развития тяжелых респираторных вирусных инфекций у детей [28].

Частично объясняется повышенная активность Т-хелперов 2-го типа при астме и atopических заболеваниях тем фактом, что эти клетки обеспечивают защиту от гельминтов и прочих паразитарных инфекций, которые в прошлом встречались гораздо чаще. Цитокиновые сигналы Т-хелперов 2-го типа в легких астматиков повышают активность эозинофилов, вызывают гиперпродукцию слизи, повышают активности гладкой мускулатуры. В свою очередь эти реакции позволяют удалять гельминтов из ЖКТ при паразитарных инвазиях [29].

Reisongetal. показали, что у детей с повышенной активностью сигналинга Т-хелперов 2-го типа в связи с вариантом гена STAT6, связанного с проявлениями БА, наблюдается повышенная сопротивляемость гельминту *Ascarislumbricoides* [30]. Аналогичные взаимоотношения между atopическими заболеваниями и гельминтозами были выявлены у детей и в других исследованиях [31]. Результаты этих исследований показывают, что при atopических заболеваниях организм менее восприимчив к паразитарным инфекциям. Верно и обратное утверждение – подверженность паразитарным инфекциям снижает риск развития астмы и atopических заболеваний.

Одним из возможных механизмов, ответственных за повышенную восприимчивость к инфекциям дыхательных при астме, являются структурно-функциональные нарушения, обусловленные предыдущими инфекциями и развитием воспаления в дыхательных путях. В экспериментальных исследованиях было показано, что заражение парамиксовирусом и респираторно-синцитиальным вирусом мышей приводит к гиперреактивности дыхательных путей и гиперплазии бокаловидных клеток. Гиперплазия сохраняется как минимум в течение года после полной элиминации вируса, а гиперреактивность при метахолиновой пробе сохраняется в среднем в течение 154 дней после инфицирования. Показано также, что парамиксовирус также влияет на функцию эпителия, снижая активность мукоцилиарного транспорта и замедляя элиминацию бактерий [32].

Латентные инфекции и колонизация дыхательных путей могут быть причиной повышенной восприимчивости к респираторным патогенам, поскольку они усугубляют воспалительный процесс. Так, установлено, что у мышей следовое количество парамиксовирусов вызывает активацию натуральных киллеров и макрофагов, что сопровождается гиперпродукцией ИЛ-13, приводящей к метаплазии клеток слизистой оболочки дыхательных путей и гиперреактивности дыхательных путей [33].

Следует отметить и влияние экзогенных внешних факторов на функцию иммунной системы при БА и atopических заболеваниях. Достоверно повышают восприимчивость к респираторным инфекциям курение, загрязнители воздуха и особенности питания. Курение матери является фактором риска развития респираторных инфекций, астмы и atopических

заболеваний у детей [34, 35]. Установлено, что пассивное курение повышает риск колонизации носоглотки пневмококками [36].

Загрязнители воздуха, в том числе озон и выхлопные газы, вызывают изменения в деятельности иммунной системы и повышают восприимчивость к инфекциям. Показано, что действие озона вызывает нарушение целостности легочного эпителия – ключевого элемента неспецифической резистентности дыхательных путей [37]. Воздействие выхлопных газов повышает чувствительность к вирусу гриппа *in vitro* в связи с подавлением экспрессии антимикробных веществ (в том числе сурфактантных белков А и D) [38].

Сниженное потребление витамина D ассоциировано с повышенным риском развития респираторных инфекций у новорожденных и детей. Предполагается, что витамин D влияет на работу иммунитета за счет усиления экспрессии антимикробных белков и подавления пролиферации Т- и В-лимфоцитов [39, 40].

Лекарственные средства, применяемые для лечения астмы и атопических заболеваний, могут влиять на восприимчивость к инфекциям, и особенно это касается глюкокортикоидов. В то же время не выявлено повышения риска развития инвазивной пневмококковой инфекции при долгосрочном применении ингаляционных кортикостероидов у больных БА [41]. Wos et al. не выявили связи между дозой ингаляционных кортикостероидов и риском развития латентной риновирусной инфекции в нижних дыхательных путях пациентов с БА [42]. Более того, ингаляционные кортикостероиды в некоторой степени обеспечивают защиту дыхательных путей пациентов с аллергическим ринитом или астмой, поскольку применение этих препаратов стимулирует восстановление эпителия верхних и нижних дыхательных путей [42].

Высокоэффективной может оказаться вакцинация в сочетании с введением экзогенных интерферонов и глутатиона. Поскольку было показано, что астматики подвержены повышенному риску развития пневмококковой инфекции, в настоящее время всем взрослым пациентам с БА рекомендована вакцинация против пневмококка [43]. Показано, что такая вакцинация снижает частоту связанных с астмой госпитализаций и сокращает длительность стационарного лечения [44].

Поскольку у астматиков снижена продукция интерферона- β , Cakebread et al. предположили, что введение экзогенного интерферона- β позволит повысить устойчивость бронхиального эпителия к риновирусной инфекции [45]. Было показано, что обработка клеток эпителия интерфероном- β повышает устойчивость организма к последующей риновирусной инфекции, при этом подавляется репликация вируса, а инфицированные клетки подвергаются апоптозу [46].

В настоящее время проходит апробация схемы терапии тяжелой астмы, включающая использование глутатиона. Показано, что у пациентов с БА концентрация глутатиона снижена, в связи с чем нарушена функция макрофагов дыхательных путей. В исследованиях *ex vivo* было показано, что экзогенный глутатион усиливает фагоцитарную активность макрофагов в дыхательных путях астматиков [19].

Заключение. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что уточнение представлений об изменениях восприимчивости иммунной системы к специфическим вирусным и бактериальным патогенам у пациентов с БА и atopическими заболеваниями может существенно влиять на подход к лечению и профилактике. Если в настоящее время основой терапии бронхиальной астмы является использование ингаляционных кортикостероидов, то в будущем необходимо сосредоточить внимание на терапии, которая усиливает неспецифическую резистентность и/или специфический иммунитет при инфекциях и препятствует их хронизации.

Список литературы

1. Ansaldi F, Turello V, Lai P, Bastone G, De LS, Rosselli R, et al. Effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine in preventing pneumonia and non-invasive pneumococcal infection in elderly people: a large-scale retrospective cohort study. *J Int Med Res.* 2005; 33(5):490–500.
2. Arkwright PD, Patel L, Moran A, Haeney MR, Ewing CI, David TJ. Atopic eczema is associated with delayed maturation of the antibody response to pneumococcal vaccine. *ClinExpImmunol.* 2000; 122(1):16–9.
3. Asquith KL, Horvat JC, Kaiko GE, Carey AJ, Beagley KW, Hansbro PM, et al. Interleukin-13 promotes susceptibility to chlamydial infection of the respiratory and genital tracts. *PLoSPathog.* 2011; 7(5): 1001339.
4. Bochkov YA, Hanson KM, Keles S, Brockman-Schneider RA, Jarjour NN, Gern JE. Rhinovirus-induced modulation of gene expression in bronchial epithelial cells from subjects with asthma. *Mucosal Immunol.* 2010; 3(1):69–80.
5. Broeckaert F, Arsalane K, Hermans C, Bergamaschi E, Brustolin A, Mutti A, et al. Serum clara cell protein: a sensitive biomarker of increased lung epithelium permeability caused by ambient ozone. *Environ Health Perspect.* 2000; 108(6):533–7.
6. Cakebread JA, Xu Y, Grainge C, Kehagia V, Howarth PH, Holgate ST, et al. Exogenous IFN β has antiviral and anti-inflammatory properties in primary bronchial epithelial cells from asthmatic subjects exposed to rhinovirus. *J Allergy ClinImmunol.* 2011; 127(5):1148–54.

7. Cardozo DM, Nascimento-Carvalho CM, Andrade AL, Silvany-Neto AM, Daltro CH, Brandao MA, et al. Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among adolescents. *J Med Microbiol.* 2008; 57(Pt 2):185–9.
8. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, et al. The severity dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J Allergy ClinImmunol.* 2009; 123(5):1055–61.
9. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007; 179(3):1634–47.
10. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PA, Bartlett NW, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med.* 2006; 12(9):1023–6.
11. Copenhaver CC, Gern JE, Li Z, Shult PA, Rosenthal LA, Mikus LD, et al. Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first year of life. *Am J RespirCritCare Med.* 2004; 170(2):175–80.
12. Fitzpatrick AM, Holguin F, Teague WG, Brown LA. Alveolar macrophage phagocytosis is impaired in children with poorly controlled asthma. *J Allergy ClinImmunol.* 2008; 121(6):1372–8.
13. Fitzpatrick AM, Teague WG, Burwell L, Brown MS, Brown LA. Glutathione oxidation is associated with airway macrophage functional impairment in children with severe asthma. *Pediatr Res.* 2011; 69(2):154–9.
14. Flohr C, Quinnell RJ, Britton J. Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? *ClinExp Allergy.* 2009; 39(1):20–32.
15. Foster S, Bedford KJ, Gould ME, Coward WR, Hewitt CR. Respiratory syncytial virus infection and virus-induced inflammation are modified by contaminants of indoor air. *Immunology.* 2003; 108(1):109–15.
16. Gern JE. Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27(10 Suppl): 97–103.
17. Gowdy K, Krantz QT, Daniels M, Linak WP, Jaspers I, Gilmour MI. Modulation of pulmonary inflammatory responses and antimicrobial defenses in mice exposed to diesel exhaust. *ToxicolApplPharmacol.* 2008; 229(3):310–9.
18. Grigoryev DN, Howell MD, Watkins TN, Chen YC, Cheadle C, Boguniewicz M, et al. Vaccinia virus-specific molecular signature in atopic dermatitis skin. *J Allergy ClinImmunol.* 2010; 125(1):153–9.
19. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(3):193–204.
20. Han YY, Lee YL, Guo YL. Indoor environmental risk factors and seasonal variation of

childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009; 20(8):748–56.

21. Hewson CA, Haas JJ, Bartlett NW, Message SD, Laza-Stanca V, Kebabze T, et al. Rhinovirus induces MUC5AC in a human infection model and in vitro via NF-kappaB and EGFR pathways. *EurRespir J.* 2010; 36(6):1425–35.
22. Isnard A, Chevillard C. Recent advances in the characterization of genetic factors involved in human susceptibility to infection by schistosomiasis. *Curr Genomics.* 2008; 9(5):290–300.
23. Kabesch M, Carr D, Weiland SK, von ME. Association between polymorphisms in serine protease inhibitor, kazal type 5 and asthma phenotypes in a large German population sample. *ClinExp Allergy.* 2004; 34(3):340–5.
24. Karmali R, Hewison M, Rayment N, Farrow SM, Brennan A, Katz DR, et al. 1,25(OH)₂D₃ regulates c-myc mRNA levels in tonsillar T lymphocytes. *Immunology.* 1991; 74(4):589–93.
25. Kim EY, Battaile JT, Patel AC, You Y, Agapov E, Grayson MH, et al. Persistent activation of an innate immune response translates respiratory viral infection into chronic lung disease. *Nat Med.* 2008; 14(6):633–40.
26. Krasnowska M, Malolepszy J, Liebhart E, Inglot AD. Inhaled natural human interferon alpha induces bronchospastic reactions in asthmatics. *Arch ImmunolTherExp (Warsz).* 1992; 40(1):75–8.
27. Look DC, Walter MJ, Williamson MR, Pang L, You Y, Sreshta JN, et al. Effects of paramyxoviral infection on airway epithelial cell Foxj1 expression, ciliogenesis, and mucociliary function. *Am J Pathol.* 2001; 159(6):2055–69.
28. Miller EK, Hernandez JZ, Wimmenauer V, Shepherd BE, Hijano D, Libster R, et al. A mechanistic role for type III IFN-lambda1 in asthma exacerbations mediated by human rhinoviruses. *Am J RespirCrit Care Med.* 2012; 185(5):508–16.
29. Miller EK, Williams JV, Gebretsadik T, Carroll KN, Dupont WD, Mohamed YA, et al. Host and viral factors associated with severity of human rhinovirus-associated infant respiratory tract illness. *J Allergy ClinImmunol.* 2011; 127(4):883–91.
30. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev.* 2011; 242(1):10–30.
31. O'Regan GM, Irvine AD. The role of filaggrin in the atopic diathesis. *ClinExp Allergy.* 2010; 40(7):965–72.
32. Ordonez CL, Khashayar R, Wong HH, Ferrando R, Wu R, Hyde DM, et al. Mild and moderate asthma is associated with airway goblet cell hyperplasia and abnormalities in mucin gene expression. *Am J RespirCrit Care Med.* 2001; 163(2):517–23.

33. Peebles RS Jr, Sheller JR, Collins RD, Jarzecka AK, Mitchell DB, Parker RA, et al. Respiratory syncytial virus infection does not increase allergen-induced type 2 cytokine production, yet increases airway hyperresponsiveness in mice. *J Med Virol*. 2001; 63(2):178–88.
34. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med*. 1992; 326(5):298–304.
35. Runswick S, Mitchell T, Davies P, Robinson C, Garrod DR. Pollen proteolytic enzymes degrade tight junctions. *Respirology*. 2007; 12(6):834–42.
36. Schafer T, Dirschedl P, Kunz B, Ring J, Uberla K. Maternal smoking during pregnancy and lactation increases the risk for atopic eczema in the offspring. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36(4): 550–6.
37. Schleimer RP, Kato A, Kern R, Kuperman D, Avila PC. Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(6):1279–84.
38. Sorkness RL, Castleman WL, Kumar A, Kaplan MR, Lemanske RF Jr. Prevention of chronic postbronchiolitis airway sequelae with IFN-gamma treatment in rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(2):705–10.
39. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(20):2082–90.
40. Tang ML, Kemp AS, Thorburn J, Hill DJ. Reduced interferon-gamma secretion in neonates and subsequent atopy. *Lancet*. 1994; 344(8928):983–5.
41. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59(34):1102–6.
42. Walter MJ, Morton JD, Kajiwara N, Agapov E, Holtzman MJ. Viral induction of a chronic asthma phenotype and genetic segregation from the acute response. *J Clin Invest*. 2002; 110(2): 165–75.
43. Wos M, Sanak M, Soja J, Olechnowicz H, Busse WW, Szczeklik A. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(10): 1082–9.
44. Wu Q, Martin RJ, Lafasto S, Efaw BJ, Rino JG, Harbeck RJ, et al. Toll-like receptor 2 downregulation in established mouse allergic lungs contributes to decreased mycoplasma clearance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(7):720–9.
45. Xiao C, Puddicombe SM, Field S, Haywood J, Broughton-Head V, Puxeddu I, et al. Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(3):549–56.

46. Zhang G, Rowe J, Kusel M, Bosco A, McKenna K, de KN, et al. Interleukin-10/interleukin-5 responses at birth predict risk for respiratory infections in children with atopic family history. *Am J RespirCrit Care Med.* 2009; 179(3):205–11.