

ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Супрун Е.Н., Козлов В.К.

Хабаровский филиал ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Сибирского Отделения РАМН – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, г. Хабаровск, Россия

Резюме. Нами разработана схема лечения бронхиальной астмы с персистенцией ЦМВ: базисная терапия, назначаемая исходя из тяжести заболевания согласно национальной программе 2009 года; иммуноглобулин человека, титрованный по количеству антител к ЦМВ. В результате исследования обнаружено, что применение иммуноглобулина, титрованного по содержанию антител к ЦМВ в комплексной терапии БА: прекращает активную репликацию ЦМВ в слизистой бронхов; облегчает течение БА; нивелирует изменения показателей иммунитета, характерные для детей, страдающих бронхиальной астмой и выделяющих ДНК ЦМВ; позволяет снизить объем базисной терапии с сохранением контроля над БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, цитомегаловирус, иммунитет, дети

Адрес для переписки:

Супрун Евгений Николаевич
ассистент кафедры детских болезней
педиатрического факультета Дальневосточного
государственного медицинского университета,
врач-аллерголог Института охраны материнства
и детства
680021, Россия, г. Хабаровск, ул. Серышева, 74-49.
Тел.: 8 (4212) 25-76-85.
E-mail: evg-suprun@yandex.ru

Авторы:

Супрун Е.Н. – ассистент кафедры детских
болезней педиатрического факультета,
Хабаровский филиал ФГБУ «Дальневосточный
научный центр физиологии и патологии дыхания»
Сибирского Отделения РАМН, врач-аллерголог
Института охраны материнства и детства,
г. Хабаровск

Козлов В.К. – д.м.н., профессор, член-
корреспондент РАМН, заслуженный деятель
науки РФ, заведующий кафедрой детских болезней
педиатрического факультета, Хабаровский
филиал ФГБУ «Дальневосточный научный центр
физиологии и патологии дыхания» Сибирского
Отделения РАМН, директор Института охраны
материнства и детства, г. Хабаровск

Поступила 04.02.2013
Отправлена на доработку 13.02.2013
Принята к печати 04.03.2012

RATIONALE FOR A SPECIFIC THERAPY OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Suprun E.N., Kozlov V.K.

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk Branch, Far Eastern Center of Respiratory Physiology and Pathology, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Research Institute of Mother and Child Care, Khabarovsk, Russian Federation

Abstract. We propose a protocol of treatment in cases of bronchial asthma with cytomegalovirus (CMV) persistence. This basic therapy is administered depending on the disease severity, according to the National Programme 2009. The treatment includes administration of human immunoglobulin, with dosage according on CMV antibodies titers. The study has revealed that such regimen of antibody administration based on the content of anti-CMV antibodies in bronchial asthma treatment stops active CMV replication in bronchial mucous membrane, alleviates clinical course of the disease, diminishes changes of immune system typical to children suffering from bronchial asthma and CMV reactivation, thus allowing to reduce the volume of basic therapy, along with maintaining control of asthma control. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 3, pp 269-276)

Keywords: bronchial asthma, cytomegalovirus, immunity, children

Address for correspondence:

Suprun Evgeniy N.
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk Branch, Far Eastern Center of Respiratory Physiology and Pathology, Allergologist, Research Institute of Mother and Child Care
680021, Russian Federation, Khabarovsk, Serysheva str., 74-49.
Phone: 7 (4212) 25-76-85.
E-mail: evg-suprun@yandex.ru

Received 04.02.2013
Revision received 13.02.2013
Accepted 04.03.2012

Authors:

Suprun E.N., Assistant Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk Branch, Far Eastern Center of Respiratory Physiology and Pathology, RAMS, Siberian Branch, Allergologist, Research Institute of Mother and Child Care, Khabarovsk
Kozlov V.K., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Chief, Department of Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk Branch, Far Eastern Center of Respiratory Physiology and Pathology, RAMS, Siberian Branch, Director of Research Institute of Mother and Child Care, Khabarovsk

Несмотря на несомненные успехи аллергологии, в последние годы отмечен рост распространенности бронхиальной астмы (БА) и к настоящему времени ее регистрация достигла 10% среди детской популяции населения Земли. Согласно современным представлениям, бронхиальную астму рассматривают как самостоятельную нозологическую форму, при которой развивается хроническое аллергическое воспаление, сопровождающееся обратимой бронхиальной обструкцией и гиперреактивностью бронхов. Основным механизмом развития данного заболевания — аллергологический. Именно на его коррекцию направлены активно применяющиеся в настоящий момент схемы лечения. Их стандартизация и повсеместное применение позволили резко снизить смертность, обусловленную БА. Эти методы позволили облегчить тяжесть приступов и повысить качество жизни больных. Однако доля больных, у которых достигнут полный контроль бронхиальной астмы, согласно современным исследованиям (Global Burden of Asthma Report [GBAR], 2004), не превышает пяти процентов. В связи с чем ее лечение остается актуальной проблемой аллергологии. Один из путей ее решения — исключение неатопических факторов, к которым относят и пневмотропные персистирующие внутриклеточные инфекции. В связи с этим влияние пневмотропных внутриклеточных инфекций на течение бронхиальной астмы в последнее время привлекает большое внимание исследователей. Роль многих из них, например микоплазмы, риносинтициального вируса, уже является общепризнанной.

Ранее проведенные нами исследования отражают значимое влияние персистенции цитомегаловируса (ЦМВ) в слизистой бронхов на течение бронхиальной астмы. При сравнении детей с БА, выделяющих ДНК ЦМВ и не выделяющих, отмечается более тяжелое течение бронхиальной астмы и значимые различия в состоянии иммунной системы [7].

Полученные нами данные демонстрируют необходимость коррекции выявленных нарушений, вызванных репликацией цитомегаловируса в слизистой оболочке бронхов.

Такая коррекция может быть обеспечена путем прекращения активной репликации цитомегаловируса в органе-мишени. Для этого могут быть применены как противовирусные препараты: ганцикловир, фоскарнет, так и специфические иммуноглобулины с титром тел против цитомегаловируса. В первую очередь это касается препарата «Цитотек», который с успехом использовался и в педиатрической практике, в том числе для лечения новорожденных с внутриутробной инфекцией. В связи с высокой токсичностью и сложны-

ми схемами введения ганцикловир и фоскарнет могут использоваться только в тяжелых случаях, несущих угрозу жизни ребенка. Поэтому предпочтительными для элиминации активных форм цитомегаловируса в бронхах у детей с бронхиальной астмой являются иммуноглобулины с титром антител против цитомегаловируса, в том числе отечественных производителей. В связи с этим было решено использовать «иммуноглобулин человека нормальный», в котором высокий титр антител к цитомегаловирусу (1:12800) подтвержден в нашей лаборатории. Согласно литературным данным, эффективность применения такого иммуноглобулина приближается к таковому у цитотека.

Исходя из этого, нами была оптимизирована схема лечения бронхиальной астмы у детей, выделяющих ДНК цитомегаловируса с мокротой, включающая базисную терапию астмы, назначаемую исходя из тяжести заболевания, согласно национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2008) и «иммуноглобулин человека нормальный», титрованный по количеству антител к цитомегаловирусу.

Материалы и методы

В настоящее время лечение по данной схеме получили 18 больных, страдающих бронхиальной астмой и выделяющих ДНК цитомегаловируса с мокротой, в возрасте от 4 до 15 лет. На момент начала терапии легкую степень БА имели 11%, средней тяжести — 66% и тяжелую — 22%. Все они получали базисную терапию соответственно тяжести заболевания.

Осуществлялось клиническое обследование и наблюдение больных, сбор анамнеза. Оценка клинического течения бронхиальной астмы у обследуемых пациентов проводилась согласно критериям Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2008).

Лабораторное обследование детей включало определение фрагментов ДНК *Mycoplasma pneumoniae*, *Cytomegalovirus* в мокроте методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), клеточного иммунитета путем фенотипирования лейкоцитов периферической крови с регистрацией результатов на проточном цитометре FACS Calibur, уровня иммуноглобулинов классов А, G, М, Е в сыворотке крови методом ИФА, показателей функциональной активности нейтрофилов в спонтанном и индуцированном тестах фагоцитарной активности с частицами латекса («Реакомплекс», г. Чита) и расчетом фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа.

С целью оптимизации комплексной терапии у детей, больных бронхиальной астмой, выделявших ДНК цитомегаловируса с мокротой, использовали «Иммуноглобулин человека нормальный» производства ФГУР «НПО «Микроген». Образцы имеющихся в наличии партий были исследованы путем титрования по содержанию антител к цитомегаловирусу (Протокол № 1 от 21.09.2009) в вирусологической лаборатории НИИ Омид (заведующая, д.м.н., проф. О.В. Островская), результаты переданы на завод. Для дальнейшего использования были закуплены только партии с высоким содержанием антител к цитомегаловирусу (выше 1:12800). Препарат назначали детям, больным бронхиальной астмой с персистенцией цитомегаловируса в бронхах, подтвержденной выявлением фрагментов его ДНК, в дозе 1,5 мл внутримышечно через пять дней на шестой, курс состоял из 5 инъекций.

Повторное взятие материала для исследования производили через две недели после проведенного лечения. Длительность наблюдения больных составила 6 месяцев и более.

Статистическая обработка проводилась на основании статистического и корреляционного анализа при помощи пакета Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Во всех случаях после проведенного лечения фрагментов ДНК ЦМВ в мокроте не обнаружено, что говорит о прекращении активной репликации цитомегаловируса в бронхах после применения разработанной терапии.

При сравнении клинических и иммунологических показателей у этих больных до и после получения иммунотерапии была отмечена положительная динамика. Эти показатели не пришли к норме, но приблизились к таковым у детей, страдающих бронхиальной астмой без признаков персистенции цитомегаловируса.

Изменения в клинических показателях, произошедшие после курса терапии «иммуногло-

булином человека нормальным», представлены в таблице 1, где также для сравнения приведены значения этих показателей у детей, страдающих бронхиальной астмой без признаков персистенции цитомегаловируса в бронхах.

После проведенной терапии отмечается перераспределение степеней тяжести бронхиальной астмы. Доля больных с легким течением астмы в результате лечения возросла почти в пять раз, с астмой средней тяжести – снизилась на четверть, с тяжелым течением заболевания – сократилась вдвое (табл. 1).

Таким образом, после проведенного курса лечения отмечается значительное снижение тяжести течения заболевания. При этом структура тяжести бронхиальной астмы у пациентов, получавших «иммуноглобулин человека нормальный» с высоким титром антител к цитомегаловирусу, приблизилась к таковой у детей, страдающих бронхиальной астмой без признаков персистенции цитомегаловируса.

Снижение тяжести заболевания дало возможность пересмотреть объемы базисного лечения у пациентов, получивших курс иммунотерапии. Так, среднюю суточную дозу ингаляционных глюкокортикостероидов удалось снизить более чем в два раза, хотя она и все еще выше, чем у больных с бронхиальной астмой без признаков персистенции вируса. Кроме того удалось почти в два раза снизить долю пациентов, получавших комбинированную терапию. Таким образом, среди детей с бронхиальной астмой, получавших специфическое лечение, доля пациентов, требующих комбинированной терапии, практически сравнялась с таковой у больных без признаков персистенции возбудителя (табл. 1).

При изучении показателей клеточного звена иммунитета у пациентов, получавших иммунотерапию, до и после лечения достоверных отличий не выявлено. Однако отмечаются выраженные тенденции к росту абсолютного числа иммунокомпетентных клеток во всех популяциях (CD3⁺, CD19⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺).

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ПЕРСИСТЕНЦИЕЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ БРОНХОВ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Критерии	ЦМВ ⁺ n = 18		Достоверность различий (p) до и после лечения	ЦМВ ⁻
	До лечения	После лечения		
Степень тяжести:				
Легкая	11,11%	50,00%	0,00135	52,30%
Средняя	66,66%	39,89%		35,38%
Тяжелая	22,22%	11,11%		12,30%
Доля комбинированной терапии	89,89%	50,00%	0,0043	47,69%
Средняя доза ГКС (мкг/сут)	420±56,38	194±54,3	0,000005	129±9,7

Возможно отсутствие достоверных различий связано с небольшим сроком, прошедшим от окончания терапии «иммуноглобулином человека нормальным» с высоким титром антител к цитомегаловирусу до момента забора контрольной иммунограммы, который составил две недели. Клеточное звено является наиболее инертным в иммунной системе и требует более длительного времени для формирования изменений, поскольку для изменения соотношения иммунокомпетентных клеток в периферической крови необходимо, чтобы их предшественники прошли полный цикл дифференцировки в органах иммунной системы. Ниже будут приведены данные по иным звеньям иммунитета, где сходные тенденции уже сформировали достоверные изменения на фоне полученного лечения.

Согласно полученным данным, абсолютное количество собственно Т-лимфоцитов после курса иммунотерапии увеличилось на 14%, однако осталось значительно более низким, чем у детей без персистенции возбудителя в слизистой оболочке бронхов. Абсолютное количество В-лимфоцитов также увеличилось, но лишь на 8%, и осталось ниже, чем у больных, не выделяющих ДНК вируса с мокротой. Более чем на четверть (26%) возросло количество Т-хелперов, но и этот показатель значительно ниже, чем у детей, не выделяющих инфекта. Менее всего (на 7%) увеличилось абсолютное число Т-киллеров/супрессоров, но и оно демонстрирует тенденцию к росту, оставаясь значимо ниже, чем у пациентов без признаков персистенции вируса в орга-

не-мишени. Значительный рост, почти на четверть (22%), показывает абсолютное количество натуральных киллеров. Именно этот показатель продемонстрировал наибольшее различие в группах пациентов, выделяющих ДНК цитомегаловируса с мокротой и без признаков персистенции возбудителя в бронхах. И он же представил почти наибольший рост на фоне терапии, направленной на прекращение репликации возбудителя в слизистой оболочке бронхов (рис. 1).

В результате сравнения показателей гуморального иммунитета у детей с бронхиальной астмой, выделявших ДНК цитомегаловируса, получавших терапию «иммуноглобулином человека нормальным» с высоким титром антител против цитомегаловируса, исследованных до и после лечения, был выявлен ряд разнонаправленных изменений этого звена иммунной системы (табл. 2).

Согласно полученным данным, уровень общих иммуноглобулинов класса А у пациентов, получавших лечение иммуноглобулином с высоким титром антител к цитомегаловирусу, после курса терапии снизился более чем в три раза.

Этот показатель характеризует выработку иммуноглобулина, уровень которого нарастает при активной репликации возбудителей в слизистых оболочках различных органов, в том числе в слизистой оболочке бронхов. Его значимое падение свидетельствует о снижении инфекционной нагрузки на слизистые оболочки органа-мишени.

Тот факт, что у пациентов, получавших иммунотерапию, уровень этого показателя даже ниже, чем у детей с бронхиальной астмой, не выде-

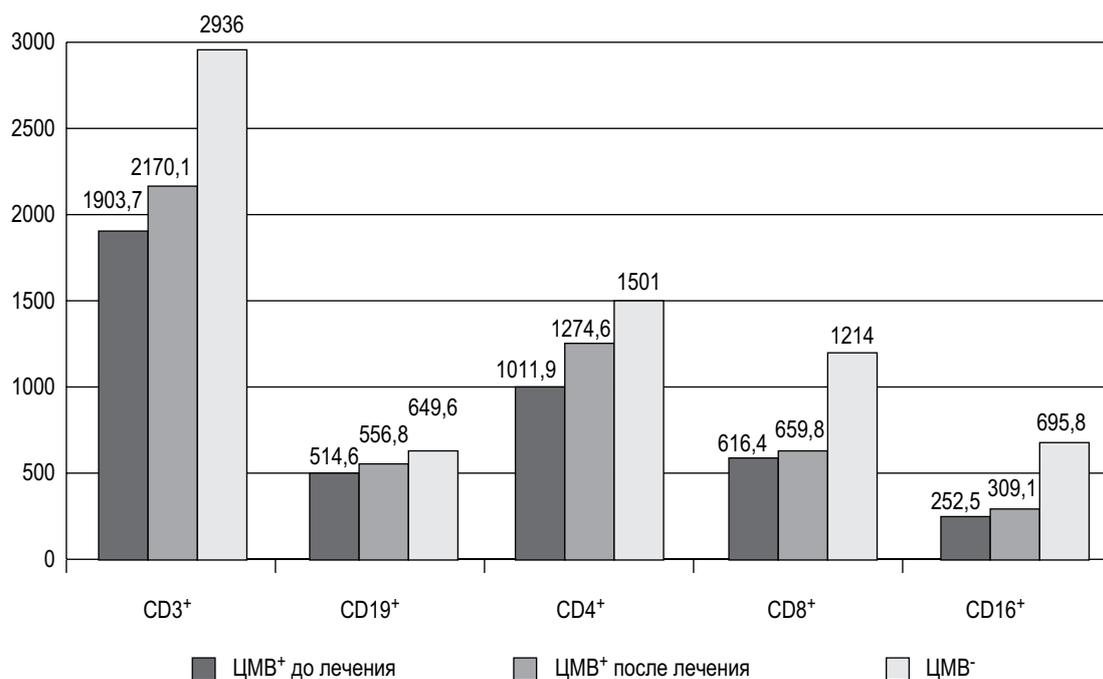


Рисунок 1. Показатели клеточного звена иммунной системы до и после лечения

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ВЫДЕЛЯВШИХ ДНК ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Критерии г/л	ЦМВ+ n = 18		Достоверность различий (p) до и после лечения	ЦМВ-
	До лечения	После лечения		
IgA	3,18±0,31	1,067±0,14	0,000001	1,63±0,2
IgM	1,93±0,25	2,18±0,17	0,5307	2,16±0,3
IgG	13,8±1,8	25,2±2,1	0,000006	14,2±1,9

лявших ДНК цитомегаловируса в мокроте, возможно, связан с общим иммуномодулирующим воздействием иммуноглобулина человеческого, которое и привело к снижению инфекционной нагрузки на слизистых оболочках организма в целом.

Достоверных изменений уровня общего иммуноглобулина М на фоне полученной иммунотерапии не отмечено. Однако и при сравнении детей с бронхиальной астмой, выделяющих фрагменты ДНК с мокротой, и пациентов без признаков персистенции возбудителя в слизистой оболочке бронхов достоверных различий по этому показателю не обнаруживалось, поэтому его значимые изменения и не предполагались.

После получения курса терапии «иммуноглобулином человека нормальным» с подтвержденным высоким титром к цитомегаловирусу, отмечается увеличение уровня общего иммуноглобулина класса G почти в два раза. По нашему мнению, это связано с самим характером получаемой терапии, по сути заключающейся в прямом введении иммуноглобулинов этого класса.

В ходе сравнения показателей функциональной активности нейтрофилов у детей, страдающих бронхиальной астмой и выделявших фрагменты ДНК цитомегаловируса с мокротой, исследованных до и после получения ими курса терапии «иммуноглобулином человека нормальным» с подтвержденным высоким титром антител к цитомегаловирусу, были выявлены значимые изменения (табл. 3).

Произошло некоторое снижение функционального напряжения фагоцитарного звена иммунной системы, которое было характерно для этих пациентов до лечения, в сравнении с больными без признаков персистенции цитомегаловируса в слизистой оболочке бронхов.

Согласно полученным данным, достоверных различий в показателях спонтанного НСТ-теста не определялось. При этом значения стимулированного НСТ-теста возросли более чем на треть, а функциональный резерв нейтрофилов возрос более чем в три раза.

Достоверных различий значений спонтанного и стимулированного фагоцитарного числа до и после лечения не выявлено. Однако резерв фагоцитарного числа до лечения составлял отрицательную величину -1,79, т.е. фагоциты парадоксально реагировали на стимуляцию снижением количества захваченных фрагментов латекса. После лечения резерв фагоцитарного числа возрос и составил 4,73 – тенденция к росту резерва фагоцитарного числа очевидна. Спонтанная фагоцитарная активность нейтрофилов до лечения была выше, чем после курса терапии, что показывает значимое уменьшение напряжения фагоцитарного звена. Стимулированная фагоцитарная активность нейтрофилов также была до лечения выше, чем после терапии. Однако в связи с более выраженным падением спонтанной фагоцитарной активности нейтрофилов резерв фагоцитарной активности после курса иммуноглобулина возрос с -4,05 до 9.

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ВЫДЕЛЯВШИХ ДНК ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Критерии	ЦМВ+ n = 18		Достоверность различий (p) до и после лечения	ЦМВ-
	До лечения	После лечения		
НСТ сп.	30,07±5,18	30,01±3,6	0,9911	41,84±1,7
НСТ ст.	33,35±3,9	50,14±1,8	0,0052	55,43±2,9
ФЧ сп.	8,06±0,42	6,83±0,45	0,1621	4,17±1,0
ФЧ ст.	6,27±0,27	11,56±2,65	0,0829	9,13±1,4
ФАН сп.	59,27±2,52	41,16±3,01	0,00004	9,65±5,4
ФАН ст.	55,22±5,03	50,16±4,18	0,0001	10,0±5,5

Следовательно, после приема «иммуноглобулина человека нормального» с высоким титром антител к цитомегаловирусу у детей, страдающих бронхиальной астмой, отмечается снижение функционального напряжения и рост резервов фагоцитарного звена иммунитета.

Из вышеизложенных данных следует, что у больных, выделявших фрагменты ДНК цитомегаловируса с мокротой, после применения препарата отмечается некоторое улучшение параметров всех звеньев иммунитета, однако восстановления этих показателей до значений, характерных для пациентов с бронхиальной астмой, не переносивших персистенции возбудите-

ля в слизистой оболочке бронхов, в течение периода наблюдения не происходит.

Таким образом, при анализе эффективности комплексного лечения бронхиальной астмы, включающего «иммуноглобулин человека нормальный» с подтвержденным высоким титром антител к цитомегаловирусу, как препарат, целенаправленно прекращающий активную репликацию цитомегаловируса в бронхах у детей с персистенцией возбудителя в органе-мишени, отмечаются улучшения как клинического состояния, что позволяет снизить объем базисной терапии при сохранении контроля над заболеванием, так и показателей иммунной системы.

Список литературы

1. Доклад о состоянии здоровья детей в Российской Федерации // Материалы всероссийской диспансеризации 2002 года. — М., 2003. — 96 с.
2. Захрауи С. Некоторые внутриклеточные патогены и бронхиальная астма у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 24 с.
3. Коровина Н.А. Руководство по использованию иммуноглобулинов для внутривенного введения в педиатрической практике. — М., 2000. — 55 с.
4. Кузьменко Л. Г. Значение внутриклеточных патогенов в формировании хронических бронхолегочных заболеваний // Детские инфекции. — 2003. — № 1. — С. 71-76.
5. Ласица О.И. Охотникова Е.Н. Роль атипичной микрофлоры в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Украинский пульмонологический журнал. — 2004. — №1. — С. 84-96.
6. Научно-практическая программа «Бронхиальная астма у детей: диагностика лечение профилактика». — М., 2008.
7. Супрун Е.Н., Козлов В.К., Морозова О.И., Ефременко М.В. Влияние персистенции цитомегаловируса на иммунный статус и течение бронхиальной астмы // Медицинская иммунология. — 2011. — Т. 13, № 4-5. — С. 356-357.
8. Щуркова Г.В., Почивалов А.В. Инфицированность детей с бронхиальной астмой цитомегаловирусом и возбудителем микоплазма // Материалы 12-го национального конгресса по болезням органов дыхания. — М., 2002. — С. 254.
9. Овчаренко Л.С., Редько И.И., Григорьева Н.П., Волкова Т.Д. Эффективность лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции и врожденного таксоплазмоза с применением отечественных специфических иммуноглобулинов // Современная педиатрия. — 2005. — Т. 2, № 7. — С. 178-183.

References

1. Doklad o sostoyanii zdorov'ya detey v Rossiyskoy Federatsii [Report on the state of health of children in the Russian Federation]. *Materialy vserossiyskoy dispanserizatsii 2002 goda* [Proceedings of all-Russian medical examination]. Moscow, 2003. 96 p.
2. Zakhraui S. Nekotorye vnutrikletochnye patogeny i bronkhial'naya astma u detey. Avtoref. diss. kand. med. nauk [Some intracellular pathogens and bronchial asthma in children. Autoref. Cand. med. sci. diss.]. Moscow, 2000. 24 p.
3. Korovina N.A. Rukovodstvo po ispol'zovaniyu immunoglobulinov dlya vnutrivennogo vvedeniya v pедиатрической практике [Manual on the use of immunoglobulin for intravenous injection in pediatric practice]. Moscow, 2000. 55 p.
4. Kuz'menko L.G. Znachenie vnutrikletochnykh patogenov v formirovaniі khronicheskikh bronkholegochnykh zabolevaniy [The value of intracellular pathogens in the formation of chronic bronchopulmonary disease]. *Detskie infektsii — Child Infections*, 2003, no. 1, pp. 71-76.
5. Lasitsa O.I. Okhotnikova E.N. Rol' atipichnoy mikroflory v patogeneze bronkhial'noy astmy u detey [The Role of atypical microflora in the pathogenesis of bronchial asthma in children]. *Ukrainskiy pul'monologicheskii zhurnal — Ukrainian Pulmonology Journal*, 2004, no. 1, pp. 84-96.

6. Nauchno-prakticheskaya programma “Bronkhial’naya astma u detey: diagnostika lechenie profilaktika” [The scientific-practical program “Bronchial asthma in children: diagnosis treatment prevention”]. *Moscow, 2008.*
7. Suprun E.N., Kozlov V.K., Morozova O.I., Efemenko M.V. Vlyainie persistentsii tsitomegalovirusa na immunnyy status i techenie bronkhial’noy astmy [The value persistence cytomegalovirus on the immune status and course of bronchial asthma]. *Meditinskaya immunologiya – Medical Immunology, 2011, vol. 13, no. 4-5, pp. 356-357.*
8. Shchurkova G.V., Pochivalov A.V. Infitsirovannost’ detey s bronkhial’noy astmoy tsitomegalovirusom i vzbuditelem mikoplazmoza [Infitsirovannost of children with bronchial asthma a cytomegalovirus and the causative agent of mycoplasmosis]. *Materialy 12-go natsional’nogo kongressa po boleznyam organov dykhaniya* [Materials of the 12th national congress by diseases of respiratory organs]. *Moscow, 2002, p. 254.*
9. Ovcharenko L.S., Red’ko I.I., Grigor’eva N.P., Volkova T.D. Effektivnost’ lecheniya vrozhdennoy tsitomegalovirusnoy infektsii i vrozhdenного taksoplazmoza s primeneniem otechestvennykh spetsificheskikh immunoglobulinov [Efficiency of treatment of a congenital tsitomegalovirusny infection and congenital toxoplasmosis with application of domestic specific immunoglobulins]. *Sovremennaya pediatriya – Modern Pediatrics, 2005, vol. 2, no. 7, pp. 178-183.*