

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

**РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**На правах рукописи**

**УДК:616.2330022.08.036.8.092**

**Гафурова Малика фархадовна**

**«РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ИММУННОЙ  
СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО  
ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ПОДРОСТКОВ»**

**5А 720103 - ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание ученой степени**

**магистра медицинских наук**

**Научный руководитель:**

**кандидат медицинских наук,  
доцент ДАВИДЬЯН А.А**

**САМАРКАНД – 2013**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Список условных сокращений .....
	Ведение .....
Глава 1	Обзор литературы.....
	Современные проблемы хронического обструктивного бронхита.....
	Роль иммуноцитокинов в возникновении и развитии хронического обструктивного бронхита .....
Глава 2	Материал и методы исследования.....
Глава 3	Диагностика активности инфекционно-воспалительного процесса при различных формах хронического бронхита...
Глава 4	Показатели иммуноцитокина ИЛ-8 у подростков больных хроническим обструктивным бронхитом.....
	Выводы и практические рекомендации.....
	Список использованной литературы.....

## **Список условных сокращений**

ХБ- Хронический бронхит

ХОБ- Хронический обструктивный бронхит

ИС- иммунный статус

ИЛ-8 – интерлейкин 8

GOLD - Global initiative for chronic obstructive lung diseasrs

COPD - chronic obstructive pulmonalry disease

ХОЗЛ - хронических обструктивных заболеваний легких

ИАВ - индекс активности воспаления

МАВ – маркер активности воспаления

САВ степень активности воспаления

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы:** В современной медицине проблема хронических неспецифических заболеваний легких в первую очередь хронического обструктивного бронхита среди подростков по своей распространенности, недостаточной расшифровке патогенетических механизмов развития, хронизации и тяжести осложнений, приобрела исключительную актуальность [Чучалин А.Г., 2009; Holgate S.T., 2008; Vuc M. et al., 2009]. Благодаря успехам современной науки, широкому внедрению в клиническую практику лабораторных методов диагностики представилось возможным более глубоко изучить механизмы развития хронического обструктивного бронхита, по-новому интерпретировать некоторые вопросы патогенеза этого заболевания.

Одной из причин хронизации патологического процесса, частых рецидивов и торпидности к проводимой традиционной терапии являются развивающиеся нарушения в системе иммунитета. Иммунитет является сложной иерархической многокомпонентной структурой с множеством соподчиненных составных элементов, функционирующих согласно определенным закономерностям. В настоящее время большое значение в патогенезе хронического обструктивного бронхита придается цитокиновой регуляции в развитии пролиферативной стадии воспаления в процессе моделирования бронхов при заболеваниях легких различной этиологии [Архипов В.В., 2008, Bousquet J. et al., 2007; Bateman E.D. et al., 2008]. Активированные эффекторные клетки иммунной системы выделяют более 50 медиаторов воспаления, которые приводят к бронхиальной обструкции вследствие отека гиперсекреции слизи, изменения реологических свойств мокроты, морфологической перестройки бронхиального дерева и дальнейшей колонизации бронхиального дерева патогенными микроорганизмами. Интерлейкин-8 является одним из активных провоспалительных  $\alpha$ -хемокинов семейства СХС, высвобождается в очаге воспаления и экспрессирует на поверхности эндотелия. В доступной

литературе имеются данные о повышении уровня IL-8 в крови больных с системными воспалениями, в том числе бронхиальной астмой [Bateman E.D. et al., 2008].

Установление нарушений в системном иммунитете при хроническом обструктивном бронхите служит целью многих исследований, так как расширение представлений о патогенезе заболевания может способствовать разработке новых лечебных и профилактических мероприятий хронического обструктивного бронхита.

Таким образом, проблема изыскания новых патогенетических механизмов в формировании хронической обструктивной патологии у подростков является актуальной. Указанные факты представляются обоснованными в целях разработки мер профилактики и лечения данной патологии.

#### **Цель исследования:**

Изучить продукцию провоспалительных цитокинов при хроническом обструктивном бронхите в подростковом возрасте и оценить методы иммунокоррекции при данной патологии.

#### **Задачи исследования.**

1. Изучить особенности клинических, гематологических, и биохимических маркеров активности воспаления и выделить степени активности инфекционно-воспалительного процесса при хроническом обструктивном бронхите у подростков.
2. Изучить цитологические и эндоскопические маркеры активности воспаления инфекционно-воспалительного процесса у подростков с хроническим обструктивным бронхитом.
3. Изучить особенности продукции провоспалительных биомаркеров в сыворотке крови у больных ХОБ в подростковом возрасте.
4. Установить взаимосвязь биомаркеров с клинико-функциональными характеристиками больных ХОБ в подростковом возрасте.

#### **Научная новизна работы.**

Выявлены клиничко-функциональные изменения, в зависимости от степени тяжести ХОБ у подростков и активности воспалительного процесса. Отмечена взаимосвязь между изменением продукции иммуноцитоклинов в частотности ИЛ-8 и степенью обструкции при ХОБ в подростковом возрасте.

Исследованы ранее не изученные клиничко-лабораторные маркеры активности инфекционно-воспалительного процесса при ХОБ у подростков. У подростков, проживающих в современных условиях с высоким уровнем антропогенной нагрузки, определены наиболее характерные изменения цитокинового статуса при ХОБ у подростков.

### **Практическая значимость.**

Полученные в результате проведенных исследований новые сведения о патогенетических механизмах развития иммунологической недостаточности, лежащих в основе прогрессирования хронического обструктивного бронхита послужили отправной точкой для разработки методов диагностики степени тяжести и периода заболевания, внедрение которых в клиничческую практику позволит определить оптимальные схемы терапии, критерии назначения противовоспалительных препаратов.

Определена клиничко-диагностическая значимость изменений цитокинового статуса при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания у подростков, проживающих в современных условиях с высоким уровнем антропогенной нагрузкой, что вызывает необходимость своевременного иммунологического обследования пациентов.

Установлены клиничческие особенности и закономерность продукции провоспалительных цитокинов при хроническом обструктивном бронхите определяющие необходимость поиска научно обоснованных мер по оптимизации лечения и профилактики заболеваний органов дыхания

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА

**Хронический обструктивный бронхит** - хроническое заболевание, в основе которого лежит диффузное поражение бронхиального дерева, обусловленное длительным раздражением и нейтрофильным воспалением с прогрессирующим нарушением легочной вентиляции по обструктивному типу, и проявляющееся одышкой, кашлем, выделением мокроты. Может осложняться дыхательной недостаточностью, легочной гипертензией, легочным сердцем и недостаточностью кровообращения. Несоответствие терминологии влечет невозможность сопоставления статистических данных различных стран. Термин ХОБ используется в ряде стран постсоветского пространства для обозначения отдельной нозологии, входящей в состав хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ). ВОЗ и Национальный институт кардиологии, пульмонологии и гематологии США (US National Heart, Lung, and Blood Institute) используют термин COPD (chronic obstructive pulmonary disease) - хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Ими же разработана Глобальная стратегия диагностики и лечения ХОБЛ (Global initiative for chronic obstructive lung diseases - GOLD). В указанной стратегии ХОБЛ является заболеванием, характеризующимся сочетанием клинических проявлений хронического обструктивного бронхита и эмфиземы, долевое соотношение которых может быть различным. Из-за сравнительно недавнего введения термина ХОБ во многих странах еще нет статистических данных о заболеваемости этой нозологией, и при оценке ситуации приходится ориентироваться на данные о хроническом бронхите.

Так, заболеваемость хроническим бронхитом в 2000 году в Украине составила 236,1 на 100 тыс. населения, прирост за 1999-2000г. - 3,7%. Смертность за 2000 год - 52,8 на 100 тыс. населения. По данным многоцентровых эпидемиологических исследований, в мире насчитывается

600 млн. больных ХОЗЛ, из них в США - 10 млн. Среди ведущих причин смерти ХОЗЛ занимает четвертое место в США и третье в европейских странах. Ежегодно в мире регистрируется 3 млн. смертельных случаев, обусловленных ХОЗЛ. Ежегодный статистический прирост ХОЗЛ обусловлен широким распространением табакокурения во всех странах мира, ростом загрязненности окружающей среды и атмосферы, увеличением продолжительности жизни населения в развитых странах.

В XXI век человечество входит с новой проблемой – резкое увеличение числа хронических заболеваний легких. В условиях ухудшающейся экологии, распространения табакокурения, увеличивается не только распространенность этих заболеваний, но и летальность (6). По прогнозам ВОЗ, в XXI веке летальность вследствие патологии органов дыхания будет занимать вторую строку в общей структуре причин смерти. Так, по данным American Thoracic Society, с 1982 года число больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) к 1995 году возросло на 41,5% и составило 14 млн. человек, причем в 12,5 млн. случаев причиной был хронический обструктивный бронхит (1). Особенное неблагополучие этой тенденции придают данные о поздней диагностике такого тяжелого заболевания, как ХОБЛ. European Respiratory Society (ERS) указывает, что лишь в 25 % случаях заболевание диагностируется своевременно.

Как уже указывалось, наиболее часто ХОБЛ развивается на фоне хронического обструктивного бронхита. Это привело к терминологическим неясностям и выраженной разнородности в формировании диагноза.

В каких же случаях правомерна постановка диагноза хронического бронхита. По определению ВОЗ, состояние, выражающееся в наличии продуктивного кашля на протяжении, по крайней мере, 3 месяцев в течение 2 лет при отсутствии других заболеваний, которые могут вызывать указанные симптомы, необходимо рассматривать как хронический бронхит (3). А хронический обструктивный бронхит – это заболевание, характеризующееся хроническим диффузным неаллергическим воспалением бронхов, ведущее к

прогрессирующему нарушению легочной вентиляции по обструктивному типу и проявляющееся кашлем, одышкой и выделением мокроты, не связанными с поражением других органов и систем (4).

Строгого определения ХОБЛ не существует, в связи с чем определение носит описательный характер: хроническая обструктивная болезнь легких – заболевание, характеризующееся снижением максимального экспираторного потока и замедлением форсированного опорожнения легких, которые медленно прогрессируют и являются необратимыми (2). Довольно распространенная классификация, в которой выделялись хронический простой, обструктивный, гнойный и гнойно-обструктивный варианты за последние годы претерпела изменения и на первый план вышло разделение бронхитов по наличию обструкции, так как от этого фактора в первую очередь зависят тяжесть и прогноз заболевания. Более того, хронический обструктивный бронхит (ХОБ) часто стал подменяться термином ХОБЛ, что не вполне верно. Конечно, наиболее частой причиной ХОБЛ является ХОБ (1), но дело в том, что ХОБЛ кумулятивное понятие, отражающее состояние с медленно и необратимо прогрессирующей обструкцией дыхательных путей, в основе которой лежит не только воспаление и склероз, свойственные для бронхита, но и деструкция ацинарной ткани с потерей эластических свойств легких, что характерно для эмфиземы. ХОБЛ является собирательным понятием и объединяет в себе такие заболевания как: хронический обструктивный бронхит, эмфизему легких и бронхиальную астму тяжелого течения. Видимо, более верно говорить о том, что ХОБЛ является заключительным этапом любой обструктивной патологии. Именно поэтому выделение ХОБ имеет важное значение, позволяя при ранней диагностике проводить адекватную терапию, направленную на устранение обратимого компонента бронхиальной обструкции (4). В связи с этим, при формулировке диагноза в тех ситуациях, когда можно выделить нозологическую принадлежность заболевания (что характерно для ХОБЛ легкой и средней степени тяжести), термин ХОБЛ следует опустить и

ограничиться указанием нозологии, степени тяжести, фазы заболевания и наличия осложнений (5).

Учитывая вышесказанное, предпочтение следует отдать клинико-функциональной классификации хронического бронхита.

Классификация хронического бронхита:

По функциональной характеристике:

1. необструктивный (простой)
2. обструктивный

По характеру воспаления:

1. катаральный
2. гнойный

По фазе заболевания:

1. обострение
2. ремиссия

Также при формулировке диагноза необходимо отметить возможные осложнения, характерные для данной патологии, а именно: дыхательная недостаточность (I, II, III степени) и хроническое легочное сердце (14).

Основными причинами возникновения и дальнейшего развития хронического бронхита являются аэрополлютанты и неиндифферентная пыль, которые механически или химически вызывают раздражение слизистой оболочки бронхиального дерева, а также рецидивирующие инфекции.

1. Хронические инфекции ЛОР-органов, а также частые ОРВИ и острые бронхиты (аденовирус, РС-вирусы, вирус гриппа, микоплазмы).
2. Табакокурение: среди прочих факторов риска стоит на первом месте. Табачный дым содержит не только токсичные вещества, такие как формальдегид, бензопирен, винилхлорид, но и является «поставщиком» огромного количества свободных радикалов, запускающих процессы перекисного окисления липидов и ведущих к повреждению эпителия бронхов.

3. Промышленные поллютанты и производственная пыль: озон, окислы серы, азота, углерода, органические соединения, образующиеся при сгорании нефти и газа, кадмий, кремний.

Следует отметить, что кроме внешних воздействий, есть внутренние факторы, способствующие развитию хронического бронхита и, в первую очередь, его самой тяжелой формы – ХОБЛ. К этим факторам относятся дефицит  $\alpha$ -1-антитрипсина, высокий уровень IgE, бронхиальная гиперреактивность, семейный характер заболевания и генетическая предрасположенность (2).

Наиболее важным звеном в патогенезе хронического бронхита являются нарушения в системе мукоцилиарного клиренса. Механическое и химическое раздражение слизистой оболочки дыхательных путей вызывает увеличение образования бронхиального секрета и ведет к изменению его вязкостных свойств. Токсическое воздействие на клетки и дискриния приводят к нарушению функции мерцательного эпителия, увеличивая недостаточность мукоцилиарного эскалатора. В этих условиях длительное воздействие токсических веществ ведет к дистрофии и разрушению реснитчатых клеток и образованию так называемых «проплешин» – участков слизистой свободных от мерцательного эпителия. Точно такие же изменения в рельефе слизистой оболочки дыхательных путей вызывает действие респираторных вирусов.

Вышеописанное нарушение мукоцилиарного клиренса ведет к нарушению всего комплекса его функций: секреторной, очистительной, защитной, а это, в свою очередь, результируется в том, что поврежденные участки слизистой оболочки теряют способность препятствовать адгезии микроорганизмов, которые внедряются через эти участки в более глубокие слои и поддерживают воспалительный процесс. Вне зависимости от формы, наиболее часто при хроническом бронхите выявляется колонизация *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae* (13).

Воспаление в слизистой оболочке бронхов способствует формированию «оксидативного стресса» и выделению большого количества свободных радикалов, что ведет к нарушениям системы протеазы-антипротеазы и дальнейшему повреждению легочной ткани с развитием эмфиземы и перибронхиального фиброза, вызывающих развитие необратимой бронхиальной обструкции и переходу хронического бронхита в ХОБЛ.

В целях правильной постановки диагноза и различия ХОБ и ХОБЛ – утратой обратимого компонента бронхиальной обструкции условно принято считать ситуацию, когда после 3-месячного курса адекватной терапии у больного не отмечается улучшения показателя ОФВ1. Как явствует из определения, основными проявлениями хронического бронхита являются кашель с отделением мокроты. По существу, клиническая картина будет зависеть от формы хронического бронхита. О необструктивном бронхите речь заходит, когда пациент не отмечает одышки. Типичной чертой – является сезонность (ранняя весна, поздняя осень) обострений. Причем фазы обострения и ремиссии при этом варианте бронхита довольно четко разграничены.

Фаза обострения хронического необструктивного бронхита представлена двумя основными синдромами – «кашлевым» и интоксикационным. Для ХОБ характерно присоединение признаков бронхообструкции и дыхательной недостаточности, причем в зависимости от длительности заболевания и тяжести его течения выраженность этих признаков будет колебаться в широких пределах. Следует отметить, что для ХОБ характерна большая частота обострений.

Физикальные признаки, позволяющие отличить хронический простой бронхит от ХОБ на ранних стадиях последнего достаточно скудны и ограничиваются, пожалуй, лишь возможностью выслушивания высокотональных сухих хрипов, особенно при форсировании выдоха пациентом. При более позднем обращении и появлении признаков эмфиземы (бочкообразная грудная клетка, выбухание верхушек легких и межреберных

промежутков, уменьшение экскурсии нижнего края легких, коробочный перкуторный звук) дифференцировать простой бронхит от ХОБ становится проще. В дальнейшем при объективном исследовании в случае ХОБЛ на первое место будут выступать признаки эмфиземы, дыхательной недостаточности и легочной гипертензии.

В связи с этим на первое место в дифференциальной диагностике выходит исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Как следует из названия, простой бронхит не сопровождается лимитацией воздушного потока, в отличие от ХОБ и ХОБЛ. При последних же - отмечается медленное падение показателей функции внешнего дыхания.

Использование в оценке стандартизованных показателей (жизненная емкость легких [ЖЕЛ], форсированная жизненная емкость легких [ФЖЕЛ], объем форсированного выдоха за 1 секунду [ОФВ1] и максимальной объемной скорости потока на разных отрезках трахеобронхиального дерева [МСВ 75-25]), при форсированном экспираторном маневре во время проведения спирометрии или пневмотахометрии, а также оценка формы кривой поток-объем, позволяют решить вопрос о наличии обструкции. Бронхиальная обструкция считается хронической, если она регистрируется при повторных исследованиях ФВД не менее 3 раз в течение одного года, несмотря на проводимую терапию (2). В норме с возрастом у некурящих происходит падение ОФВ1 на 30-35 мл в год. У курящих снижение этого показателя достигает 45 мл в год. Прогностически неблагоприятным признаком является ежегодное снижение ОФВ1 на 50 мл, что свидетельствует о прогрессирующем течении заболевания.

Важным дифференциально-диагностическим признаком является необратимость обструкции, что можно установить при помощи бронходилатационного теста. Во избежание ошибки перед проведением пробы необходимо отменить базисную бронходилатационную терапию (b<sub>2</sub>-агонисты короткого действия – за 6 часов, м-холиноблокаторы – за 8 часов, пролонгированные b<sub>2</sub>-агонисты – за 12 часов, а пролонгированные

теофиллины – за 24 часа) (7). С целью оценки бронходилатационного ответа рекомендуется использовать показатель ОФВ1 (7). В качестве бронходилатирующих агентов для проведения теста обычно используют b2-агонисты короткого действия (контроль ответа через 15 минут) или ипратропиума бромид (контроль ответа через 30-45 минут). Коэффициент бронходилатации (КБД) по ОФВ1 можно рассчитывать отношением абсолютного прироста, выраженного в процентах к исходному:

$$\text{КБД ОФВ1 исх.} = \frac{\text{ОФВ1 дилат. (мл)} - \text{ОФВ1 исх. (мл)}}{\text{ОФВ1 исх. (мл)}} \times 100\%$$

Такой принцип расчета прост и используется в некоторых пневмотахографах, однако, эта методика может привести к тому, что незначительный абсолютный прирост будет в итоге давать высокий процент повышения в случае, если у пациента исходно низкий показатель ОФВ1. В связи с этим более корректно проведение анализа менее зависимого от исходных параметров, поэтому в большинстве работ рекомендован способ расчета прироста по отношению к должным величинам ОФВ1 (8).

$$\text{КБД ОФВ1 должн.} = \frac{\text{ОФВ1 дилат. (мл)} - \text{ОФВ1 исх. (мл)}}{\text{ОФВ1 должн. (мл)}} \times 100\%$$

Достоверным маркером положительного бронходилатационного ответа считается прирост ОФВ1 на 15% и более, так как именно этот уровень считается превышающим спонтанную вариабельность результатов. Также важным для дифференциальной диагностики и определения прогноза является исследование структуры статических объемов, эластических свойств легких и диффузионной способности легких. Эти показатели позволяют оценить выраженность эмфиземы (повышение общей емкости легких, увеличение статической растяжимости, снижение диффузионной способности легких). Обязательность проведения рентгенологического исследования органов грудной клетки обусловлена не только необходимостью раннего выявления туберкулеза легких или злокачественных новообразований, но и позволяет исключить пневмонию и

обнаружить такие проявления ХОБЛ как: увеличение прозрачности легочного поля, низкое стояние купола диафрагмы, ограничение ее подвижности. Возможно обнаружение булл и признаков легочной гипертензии. При подозрении на наличие булл необходимо проведение компьютерной томографии легких. Проведение ЭКГ позволяет исключить кардиальный генез одышки и кашля, выявить признаки гипертрофии правых отделов сердца (10). Наличие одышки вызывает необходимость исследования состава газов артериальной крови (ГАК). Простейшим методом является пульсоксиметрия, позволяющая определять процентное содержание оксигемоглобина ( $SaO_2$ ). Если уровень  $SaO_2$  при дыхании атмосферным воздухом находится в пределах нормы ( $SaO_2 \geq 94\%$ ), то, как правило, нет необходимости проводить исследование ГАК. Снижение  $SaO_2$  ниже этого уровня, указывающее на декомпенсацию вентиляционной дыхательной недостаточности и нарастание вентиляционно-перфузионного дисбаланса, является критерием обязательной оценки ГАК (9).

Терапия хронического бронхита должна строиться в зависимости от формы, тяжести течения и индивидуальных особенностей пациента (сопутствующая патология, переносимость препаратов и т.д.). Если хронический простой бронхит требует лечения, как правило, в периоды обострений (антибактериальные, муколитические, по необходимости – бронхорасширяющие препараты), то ХОБ, а уж тем более тяжелая ХОБЛ, вызывают необходимость постоянной комплексной терапии (таб.2). Основной целью лечения является снижение частоты обострений и замедление прогрессирования заболевания. В связи с отсутствием этиотропной терапии, принципы лечения, в первую очередь строятся по патогенетическому признаку: разрешение мукоцилиарного дисбаланса, разрешение обструкции, борьба с неспецифическим и микробным воспалением, иммуномодулирующая терапия, коррекция дыхательной недостаточности и легочной гипертензии.

Основными группами бронхолитических препаратов, применяемых для лечения хронического бронхита и ХОБЛ, являются антихолинергические средства, бета2-симпатомиметики и теofilлин. Выбор препарата и объем терапии зависит от степени тяжести заболевания.

Применение ингаляционных бронхолитиков в основном осуществляется с помощью дозированных аэрозолей, дозированных аэрозолей с применением объемных насадок (спейсеров) и сухих пудр.

В некоторых случаях больным ХОБ и ХОБЛ показана бронхолитическая терапия с помощью небулайзеров. Обычно этот метод доставки лекарственных веществ используется при тяжелой бронхиальной обструкции с выраженным снижением функциональных резервов дыхания, когда его преимущества становятся особенно ценными - не требуется выполнения форсированных инспираторных маневров и нет зависимости от координации вдоха больного с освобождением препарата, гарантирована адекватная депозиция лекарственного вещества в дыхательных путях.

Действие  $\beta_2$ -агонистов при хроническом бронхите и ХОБЛ многогранно. Несмотря на то, что при этих заболеваниях мы не вправе ожидать значительной бронходилатации как при бронхиальной астме, но даже небольшое улучшение бронхиальной проходимости может вести к снижению сопротивления дыхательных путей и уменьшению работы дыхания. Более того, вследствие роста концентрации циклического АМФ под влиянием  $\beta_2$ -агонистов, происходит не только расслабление гладкой мускулатуры бронхов, но и увеличивается частота биения ресничек эпителия, что ведет к улучшению функции мукоцилиарного эскалатора.

Наибольшее распространение из  $\beta_2$ -агонистов в России получили сальбутамол и фенотерол, значительно реже – тербуталин. Эти препараты имеют одинаковую продолжительность действия (4-6 часов) и выпускаются как в виде дозированных ингаляторов, так и в виде растворов для распыления через небулайзер.

Несмотря на меньшую бронходилатирующую активность по сравнению с  $\beta_2$ -агонистами именно антихолинэргики признаны препаратами первой линии в терапии хронического бронхита и ХОБЛ. Их назначение (а именно – ипратропиума и тиотропиума бромида) является более обоснованным при ХОБ и ХОБЛ, т.к. наиболее обратимым компонентом бронхоконстрикции при этих заболеваниях остается повышенный тонус блуждающего нерва. Блокада м-холинорецепторов 1 и 3 типа, расположенных в крупных бронхах, нивелирует повышенную афферентную стимуляцию и ведет к уменьшению бронхоконстрикции и явлений трахеобронхиальной дискинезии. Кроме того, снижается секреторная активность бронхиальных желез, что редуцирует явления гиперсекреции без нарушения вязкостных свойств секрета и, соответственно, мокроты.

Антихолинэргические препараты имеют несколько преимуществ по сравнению с  $\beta_2$ -симпатомиметиками:

1. Широкий терапевтический коридор.
2. Незначительность побочных эффектов (в отличие от  $\beta_2$ -агонистов не вызывают тремора и тахикардии).
3. Не приводят к развитию гипоксемии и гипокалиемии, а также снижают потребление кислорода.
4. Обладают большей продолжительностью действия – до 8 часов.

Учитывая разные точки приложения антихолинэргиков и  $\beta_2$ -агонистов в трахеобронхиальном дереве, обоснованным является их комбинированное использование, что также позволяет уменьшить суммарную дозу  $\beta_2$ -агонистов и, тем самым снизить риск побочного действия последних. Кроме того, достигается пролонгация эффекта при быстром начале бронходилатации.

Несмотря на широкое использование антихолинэргических препаратов и  $\beta_2$ -агонистов, теofilлин, несмотря на свой слабый бронходилатирующий эффект и узкий терапевтический коридор, не потерял своей ниши в терапии обострений ХОБ и ХОБЛ.

Дело в том, что кроме бронходилатационного эффекта теофиллин, по всей видимости, обладает положительным инотропным влиянием на дыхательную мускулатуру, а это представляется крайне важным свойством при ХОБЛ, когда дыхательные мышцы невыгодно позиционированы. Также теофиллин способствует улучшению мукоцилиарного клиренса, стимулирует дыхательный центр, уменьшая вероятность гиповентиляции и аккумуляции углекислоты. Несмотря на невысокую бронходилатационную активность, при сочетании с  $\beta_2$ -агонистами отмечается аддитивное действие теофиллина. Однако, такая комбинация может быть рекомендована лишь в крайних случаях, в связи с высокой опасностью аритмических осложнений.

Представляет интерес и использование теофиллина при легочном сердце – он повышает сердечный выброс, снижает легочное сосудистое сопротивление, улучшает перфузию ишемизированного миокарда.

Наличие пролонгированных пероральных форм теофиллина позволяет четко контролировать симптомы заболевания, особенно в ночные часы.

Следует помнить, что диапазон терапевтической концентрации теофиллина узок и составляет 5-15 мкг/мл. Повышение дозы неоправданно, так как ведет к развитию большого числа побочных эффектов, некоторые из которых (аритмии) могут быть жизнеугрожающими.

Как уже говорилось, нарушение мукоцилиарного клиренса лежит в основе патогенеза хронического бронхита и ХОБЛ, поэтому, несмотря на разноречивые результаты исследований эффективности муколитиков и мукорегуляторов, их применение рекомендуется на всех этапах заболевания.

Наиболее предпочтительными препаратами, влияющими на бронхиальный секрет, сегодня являются – амброксол, ацетилцистеин и карбцистеин, хотя не исключено и использование стандартизованных фитотерапевтических средств.

Амброксол вызывает деполимеризацию кислых мукополисахаридов бронхиальной слизи, улучшая, таким образом, реологические свойства мокроты. Более того, он стимулирует двигательную активность ресничек

мерцательного эпителия, повышает синтез сурфактанта, повышает устойчивость последнего к неблагоприятным факторам. На фоне применения амброксола повышается эффективность антибактериальной терапии, так как он способствует лучшему проникновению антибиотиков в бронхиальный секрет и слизистую оболочку бронхов. Амброксол может назначаться перорально, внутривенно и при помощи небулайзера, средняя терапевтическая доза - 30 мг три раза в сутки.

В основе действия ацетилцистеина лежит его способность разрушать дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты и стимулировать бокаловидные клетки. Однако этим его эффекты не ограничиваются: за счет повышения синтеза глутатиона, ацетилцистеин обладает антиоксидантными свойствами и способствует процессу детоксикации; также ацетилцистеин ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Препарат обычно назначается в дозах 600- 1200 мг/сутки в виде таблеток или порошков, или при помощи небулайзера в дозе 300- 400 мг два раза в сутки.

Карбоцистеин (суточная доза – 1500-2250 мг) кроме улучшения реологических свойств мокроты, за счет влияния на синтез слизи, стимулирует регенерацию слизистой оболочки и уменьшает количество бокаловидных клеток.

Терапия глюкокортикостероидами (ГКС) применяется при неэффективности препаратов базисной терапии в максимальных дозировках, наличии в анамнезе положительного результата от применения данных препаратов или при эффективности пробного курса таблетированными (в течение 2-4 недель пациент принимает преднизолон из расчета 0,4-0,6 мг/кг) кортикостероидами. Эффективность пробного курса оценивается по приросту ОФВ<sub>1</sub> более чем на 10% от должных величин или 200 мл. При положительном эффекте ГКС, необходимо их включение в список препаратов базисной терапии у таких пациентов. Обязательным правилом

является начальное назначение ингаляционных ГКС и лишь при их неэффективности перевод пациента на прием таблетированных ГКС. Следует помнить о риске развития тяжелых побочных эффектов при приеме системных ГКС (стероидная миопатия, стероидные язвы ЖКТ, стероидный диабет, гипокалиемия, остеопороз и др.) в связи с чем надо проводить профилактику возможных побочных эффектов и постоянно стараться минимизировать поддерживающую дозу.

Антибактериальные препараты при обострении хронического простого бронхита ХОБ и ХОБЛ в качестве этиотропной терапии назначаются эмпирически, так как ожидание результатов бактериологического исследования является недопустимой тратой времени. При их выборе учитывают, что, как правило, возбудителями при этом являются *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae*. Обобщая данные наиболее значительных микробиологических исследований при обострении бронхита можно сказать, что *H.influenzae* встречается в среднем в 50% случаев, *M.catarrhalis* – в 15%, а *S.pneumoniae* – в 20-25% (12). Как правило, используют амоксициллин потенцированный клавулановой кислотой, макролиды последних генераций (азитромицин, кларитромицин), цефалоспорины 2-го поколения. При назначении фторхинолонов следует учитывать возможность их недостаточной противопневмококковой активности. Антибактериальную терапию рекомендуется корректировать по результатам культурального исследования мокроты, если эмпирически назначенная терапия неэффективна.

В большинстве случаев антибиотики могут назначаться перорально, так как большинство современных препаратов имеют хорошую абсорбцию и могут накапливаться в тканях в высоких концентрациях. При тяжелых обострениях заболевания антибиотики должны назначаться внутривенно, после стабилизации состояния больного возможен переход на пероральные препараты - так называемая последовательная терапия. Обычно длительность антибиотикотерапии не превышает 7-14 дней.

Следует отметить, что наиболее важным этапом терапии пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ является амбулаторное лечение. Адекватная базисная терапия не только увеличивает продолжительность жизни, но и повышает ее качество (включая трудоспособность). Госпитализация необходима только в тех случаях, когда обострение не может эффективно контролироваться в амбулаторных условиях, а также при усугублении проявлений дыхательной недостаточности или декомпенсации легочного сердца.

Основными группами бронхолитических препаратов, применяемых для лечения хронического бронхита и ХОБЛ, являются антихолинергические средства, бета2-симпатомиметики и теофиллин. Выбор препарата и объем терапии зависит от степени тяжести заболевания.

## **1.2. Роль иммуоцитоккинов в возникновении и развитии хронического обструктивного бронхита**

По мнению многих исследователей, основанному на данных литературы и результатах собственных клиничко-лабораторных исследований, дефицит Т-лимфоцитов является одной из основных причин развития ХОБ с различными проявлениями иммунодефицита [34,56,58].

Отмечено, что при многих хронических неспецифических заболеваниях органов дыхания выявлен дефицит Т- лимфоцитов, часто в сочетании с депрессией их пролиферативной активности в тесте бласттрансформации с поликлональными митогенами. Так, при ХБ наблюдали снижение количества и уменьшение неспецифической супрессорной активности Т-лимфоцитов. У больных ХОБ также обнаружено достоверное снижение количества Т-хелперов и Т-супрессоров, одинаково в период обострения и ремиссии, с преобладанием поражения Т-супрессорной активности [19,21].

По данным ряда авторов при обструктивных формах ХБ отмечается снижение уровня циркулирующих в периферической крови Т-лимфоцитов, особенно ранних или активных их популяций. Отмечается сокращение числа кортизолчувствительных клеток и Т-супрессоров, увеличение концентрации

биогенных аминов и циркулирующих иммунных комплексов [31]. Литературные данные указывают на изменения ультраструктуры Т-лимфоцитов, которые проявляются гипертрофией первичных лизосом, увеличением активности кислой фосфатазы, снижением активности СДГ, появлением дополнительных вакуолей аутофагоцитоза. По данным некоторых авторов, в воспалительном процессе при ХОБ принимают участие 0-лимфоциты, которые обладают цитотоксичной и естественной киллерной активностью [18]. Результаты исследований подтверждают мнение о том, что аллергические заболевания часто, возможно даже в большинстве случаев, являются одним из проявлений Т-иммунодефицитного состояния.

Иммунитет является сложной иерархической многокомпонентной структурой с множеством соподчиненных составных элементов, функционирующих согласно определенным закономерностям. Одной из причин хронизации хронического обструктивного бронхита, частых рецидивов и торпидности к проводимой традиционной терапии являются развивающиеся нарушения в системе иммунитета [Хаитов Р.М, 2007]. Большое значение в патогенезе хронического обструктивного бронхита придается цитокиновой регуляции в развитии пролиферативной стадии воспаления в процессе ремоделирования бронхов при заболеваниях легких различной этиологии. Активированные эффекторные клетки иммунной системы выделяют более 50 медиаторов воспаления, которые приводят к бронхиальной обструкции вследствие отека, гиперсекреции слизи, изменения реологических свойств мокроты, морфологической перестройки бронхиального дерева и дальнейшей колонизации бронхиального дерева патогенными микроорганизмами [Wang Z. et al., 2003; Цветкова О.А., Колосова К. Ю., 2007]. Установление нарушений в системном иммунитете при хронического обструктивного бронхита служит целью многих исследований, так как расширение представлений о патогенезе заболевания может способствовать разработке новых лечебных и профилактических

мероприятий при хронического обструктивного бронхита. [Борисова А.М., 2001., Ярилин А.А., 2000., Vignola A.M., 1999 и др].

По данным А.Г.Чучалина (2005) и Р.М. Хаитова (2006), на течение и прогноз ХОБЛ в значительной степени оказывает влияние состояние иммунной системы, отдельных ее факторов, уровень секреции медиаторов воспаления. Современные данные о функционировании иммунной системы респираторного тракта фрагментарны (Кузьмин А.З., 1995, 1997, 1998; Сиротко И.И., 2001; Панина М.И., 2005; Степанищева Л.А., 2005; Овчинникова Е.А., 2006) и, безусловно, требуют уточнения. Большое значение придается иммунным механизмам и цитокиновой регуляции в развитии пролиферативной стадии воспаления в процессе ремоделирования бронхов при заболеваниях легких различной этиологии. Активированные эффекторные клетки иммунной системы выделяют более 50 медиаторов воспаления, которые приводят к бронхиальной обструкции вследствие отека, гиперсекреции слизи, изменения реологических свойств мокроты, морфологической перестройки бронхиального дерева и дальнейшей колонизации бронхов патогенными микроорганизмами (Цветкова О.А., Колосова К.Ю., 2007; Wang Z. et al., 2003).

Те немногие работы, которые анализируют проблемы эпидемиологии ХОБЛ и дают оценку механизмов возникновения и развития заболевания, отличаются крайней противоречивостью и не затрагивают глубинных механизмов патогенеза заболевания, отсутствуют данные по оценке распространенности и факторов риска развития заболевания с позиций клинической эпидемиологии и научно-доказательной медицины. Кроме того, не проводилось исследований по изучению распространенности и факторов риска хронической обструктивной болезни легких в экологических и климатических условиях крупного промышленного центра Среднего Поволжья.

Цитокины являются биологически активными факторами, продуктами очень многих клеток различных тканей и органов, они вырабатываются

клетками в процессе их жизнедеятельности в ответ на внешние воздействия (1-2). Только у отдельных цитокинов синтез носит конститутивный характер. Являясь ответом на различного рода воздействия продуцируемые клетками цитокины выступают в роли регуляторов всех основных этапов жизнедеятельности, очевидно, любой клетки организма, модулируя процессы пролиферации, дифференцировки, миграции, специализированного функционирования, апоптоза.

ИЛ-8 - небольшой гликопротеин с молекулярной массой 8,8 кДа. Клетками-продуцентами ИЛ-8 являются макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки, фибробласты, клетки эпидермиса, опухолевые клетки. ИЛ-8 является мощным медиатором воспаления, относящимся к группе хемокинов. Продуцируется под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, главным образом под действием фактора некроза опухолей (ФНО) и ИЛ-1, а также ИЛ-3. Этот цитокин участвует в создании градиента для хемотаксиса фагоцитирующих клеток. Помимо этого он обладает способностью вызывать появление в клетках эндотелия специфических рецепторов, которые реагируют с моноцитами и нейтрофилами и останавливают эти клетки в капиллярах, расположенных в районе воспаления.

Повышенный уровень ИЛ-8 ассоциируется с острыми и хроническими воспалительными состояниями. При остром инфаркте миокарда ИЛ-8, наряду с ИЛ-6, является одним из главных медиаторов острой фазы ответа. ИЛ-8 является важным медиатором воспалительного процесса в легких, потенциальным маркером бактериальной пневмонии. Одновременное исследование уровня ИЛ-8 и С-реактивного белка (СРБ) при первичном обследовании новорожденных сделало возможным снижение частоты нерациональной антибактериальной терапии.

ИЛ-8 играет важную роль в заживлении ран, росте опухолей и при ревматоидном артрите.

IL-8 (Интерлейкин-8, ИЛ-8) Gene: [04q/IL8] interleukin 8 (monocyte-derived neutrophil chemotactic factor Известен как хемотаксический фактор Т-клеток и фактор, активирующий нейтрофилы ( NAF ) ( Clore G. et al., 1990 , Passcaud J. et al., 1990). Интерлейкин-8 (ИЛ-8) относится к группе хемокинов, основное свойство которых обеспечивать хемотаксис в зону воспаления различных типов клеток: нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, Т-клеток.

ИЛ-8 обладает выраженными провоспалительными свойствами, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливая прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам, что свидетельствует о его основной роли в опосредовании воспалительного ответа и формировании отека мозга [ Beamer N.B., Sexton G. 1998 , Fassbender K., Rossol S. 1994 , Wells T.H., Power C.A. 1996 , Bishayi B., Samanta A.K. 1996 , Foster S.J., Aked D.M. 1989 , Quan J.M., Martin T.K. 1996 , Ransohoff P.M., Glabinski A. 1996 , Furie M.B., Randolph G.J. 1995 , Schroder J.M., Sticherling M. 1990]. ИЛ-8 - небольшой гликопротеин с мол. весом 8,8 кД, включающий 72 аминокислотных остатков. Пептидная часть цитокина содержит 4 цистеиновых остатка, образующих в молекуле две дисульфидные связи, которые формируют соответственно две петли. Какое-либо нарушение этих связей приводит к изменению конформации белка и потере его биологических функций. Клетками-продуцентами ИЛ-8 являются макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки, фибробласты, клетки эпидермиса.

Как и другие цитокины, ИЛ-8 - индуцибельный белок. Его продукция начинается после воздействия на клетки митогенов или эндогенных регуляторов: ИЛ-1 , ИЛ-3 , ФНО , ГМ-КСФ и др.

Основная функция ИЛ-8 - выступать в качестве хемоаттрактанта для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов. Помимо этого биологического действия, ИЛ-8 усиливает адгезивные свойства нейтрофилов, изменяя экспрессию интегринов и других соединений с адгезивными свойствами. Свойства ИЛ-8 вызывать миграцию клеток и способствовать их

адгезии определяют его как активного участника острой воспалительной реакции в местах проникновения патогена.

Интерлейкин 8, или хемокин CXCL8, (англ. Interleukin-8, IL-8) — один из основных провоспалительных хемокинов, образуемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. Играет также важную роль в системе врождённого иммунитета. Относится к хемокинам подсемейства CXС. На клетках-мишенях связывается с двумя рецепторами CXCR1 и CXCR2, первый из которых характеризуется более высокой эффективностью.

#### Структура и функция

Интерлейкин-8 состоит из 72 аминокислот, молекулярная масса 8,8 кДа. Хемокины этого подсемейства содержат 4 цистеина, образующих 2 дисульфидные связи, формируя специфическую трёхмерную конфигурацию белка, необходимую для связывания с рецепторами интерлейкина-8. Служит хемокином для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и эозинофилов и при высвобождении приводит к миграции этих клеток к участку тканевого повреждения.

ИЛ-8 вызывает появление в клетках эндотелия рецепторов, реагирующих с моноцитами и нейтрофилами с высоким сродством, так что эти клетки останавливаются в капиллярах в районе воспаления. Именно ИЛ-8, наряду с другими факторами воспаления, стимулирует моноциты и нейтрофилы к миграции по его градиенту в очаг воспаления. Фагоциты имеют рецепторы к интерлейкину-8, которые “чувствуют” разницу в его концентрации и направляют свое движение по оси максимального отличия.

ХОБ поддерживается эпителиотропной инфекцией, в основном это - пневмококки, реже гемофильная палочка и микоплазма. Как бактериальная, так и вирусная инфекция имеет у таких больных склонность к персистенции. Это находит свое объяснение в снижении иммунологической реактивности (гуморального и клеточного звена), в большинстве случаев вторичного характера (вторичная иммунологическая недостаточность). В фазе обострения эндобронхита при большой инфицированности вирусными

антигенами (например, РС- и корона-вирусами, способными размножаться в более глубоких отделах бронхиального дерева) снижается уровень секреторного иммуноглобулина А и фагоцитоз нейтрофилов. Реакция Т-звена иммунитета обычно отсутствует, но снижение уровня IgА сохраняется у многих больных и в фазе ремиссии эндобронхита. Однако в большинстве случаев у этих больных поражаются более крупные (проксимальные) бронхи, поэтому клинико-функциональные признаки обструкции отсутствуют, то есть формируется хронический необструктивный бронхит. Изменение вязкоэластических свойств бронхиального секрета сопровождается и существенными качественными изменениями его состава: снижается содержание неспецифических компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью: интерферона, лактоферина и лизоцима. Наряду с этим уменьшается содержание секреторного IgА. Нарушения мукоцилиарного клиренса и явления местного иммунодефицита создают оптимальные условия для колонизации микроорганизмов. Густая и вязкая бронхиальная слизь со сниженным бактерицидным потенциалом - хорошая питательная среда для различных микроорганизмов (вирусы, бактерии, грибы). При определенных условиях у этих больных происходит активация респираторной инфекции. Это может быть следствием реактивации аутофлоры или суперинфекции пневмотропными микроорганизмами, к которым больные ХОБЛ высокочувствительны. Весь этот комплекс механизмов воспаления ведет к формированию двух основных процессов, характерных для ХОБЛ - нарушению бронхиальной проходимости и развитию центрилобулярной эмфиземы [Д.И. Соколов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев, И.С. Фрейдлин 2000, Хаитов, Р.М.1998].

Следовательно, целесообразность установления причины неспособности иммунной системы справиться с патологическим процессом является важной задачей клинических исследований. В этой связи

иммунологические исследования позволяют изучать патогенетические механизмы, тем самым, помогая совершенствовать их терапию.

В последние годы развивается новая область науки - иммунофармакология, изучающая использование лекарств для улучшения иммунного статуса и иммунной защиты организма. В связи с этим в настоящее время резко возрос интерес врачей к препаратам, воздействующим на иммунитет.

Назначение с лечебной или профилактической целью при заболеваниях, связанных с нарушениями иммунитета, препаратов химической или биологической природы, обладающих иммуотропной активностью, называется иммунотерапией, а сами препараты можно разделить на 3 большие группы: иммуномодуляторы, иммуностимуляторы, иммунодепрессанты [4,9,17,32,38,41,64].

Таким образом, вполне очевидна перспективность изучения иммунного и цитокинового статуса являющегося одним из основных факторов формирования развития хронического и рецидивирующего обструктивного бронхита.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### **Объём и методы исследования.**

В настоящее исследование были включены подростки, которые получали лечение в пульмонологическом отделении городского медицинского объединения г. Самарканд. Исследования проводились в течение 2009-2011 г.г.

В целях изучения клинико-иммунологических показателей у больных ХОБ, обследовано 50 больных и 15 здоровых лиц вошедших в контрольную группу. Обследуемые подростки формировались в группы по возрастному-половому составу и форме заболевания. Возраст обследованных колебался от 12 до 18 лет. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Табл. 1. Распределение больных ХОБ в зависимости от возраста и пола.

№	Возраст больных, лет	Пол больных		Всего
		мальчики	девочки	
1.	подростки	17	14	31
2.	юноши	7	12	19
Всего:		24	26	50

Диагноз ХБ устанавливался в соответствии с отечественными классификациями бронхолегочных заболеваний с учетом Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (Всемирная организация здравоохранения, Женева, 1995, МКБ-10).

Обследование больных проводилось с использованием общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных методов. В объем исследований были включены как классические клинические, общепринятые инструментальные и лабораторные методы, так и специальные исследования.

Всем больным проводилось всестороннее клинико-лабораторное исследование: общий анализ крови, мочи, мокроты, а также инструментальные методы исследования: рентгенологическое обследование легких, функция внешнего дыхания, электрокардиография.

Функция внешнего дыхания (ФВД) проводилась на аппарате SPIROSIFT SP-5000 «Fukuda denshi». Анализ показателей (определение жизненной ёмкости лёгких (ЖЁЛ), максимальной вентиляции легких (МВЛ), частоты дыхания (ЧД), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>)) позволил выявить наличие и выраженность нарушений бронхиальной проходимости, а также рестриктивных нарушений.

Рентгенологическое обследование проводилось по общепринятым методикам и включало в себя рентгеноскопию и рентгенографию органов грудной клетки.

Лечение больных проводилось в палатах отделения аллергологии и пульмонологии. При этом важное значение придавалось назначению антибиотиков из группы цефалоспоринов, макролидов, защищенных пенициллинов, ингаляционные бронходилататоров ( $\beta$ -адреностимуляторы и антихолинергические средства, метилксантины), а также назначались системные и ингаляционные глюкокортикостероиды, муколитическая терапия: бромгексин, амбросан, бронхолитин и другие отхаркивающие средства.

### **Методы исследования**

#### **Исследование функции внешнего дыхания**

Внешнее дыхание изучалось в покое на спирографе «SPIROSIFT SP-5000» (Fukuda DENSHI, Япония) с автоматической обработкой параметров. Оценка результатов проводилась согласно границам норм и градации патологических отклонений показателей кривой «поток-объем»: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), максимальные объемные скорости потока кривой в точках, соответствующих объему легких 75%, 50%, 25% (МОС<sub>75</sub>,

МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>25</sub>). Полученные результаты выражали в процентах от должных величин и оценивали до начала исследования. ФВД определялась при выполнении обследуемым маневра форсированного выдоха (не менее 3-х раз, при этом выбиралось лучшее значение из 3-х попыток).

### **Иммунологические методы исследования**

#### **Определение интерлейкина 8.**

#### **Статистическая обработка результатов.**

Полученные материалы были обработаны статистическими методами. Для количественных переменных рассчитывали показатели среднего значения (M), среднее квадратичное отклонение ( $\delta$ ) и ошибку среднего значения (m). Для качественных переменных были оценены частоты встречаемости данных показателей в исследуемых группах. Различия между показателями оценивали по параметрическим критериям Стьюдента.

### ГЛАВА 3

## ДИАГНОСТИКА АКТИВНОСТИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА.

Маркеры и степени активности инфекционно-воспалительного процесса были изучены по клиническим, гематологическим, цитологическим, биохимическим и эндоскопическим критериям, проведенных у подростков с ХОБ в условиях стационара.

В результате проведенных исследований было выделено 7 клинических МАВ при ХНБ: повышение температуры тела, кашель, интоксикация, изменения перкуторного звука над легкими, жесткое дыхание, сухие разнотональные и влажные разнокалиберные хрипы в легких. 8 клинических МАВ при ХОБ дополнительно включали признаки бронхообструкции. При расчете клинических ИАВ выявлены достоверно более высокие их показатели в период обострения и при ХНБ (19 подростков), и при ХОБ (31 подростков), что указывает на более выраженное воспаление (рис. 3).

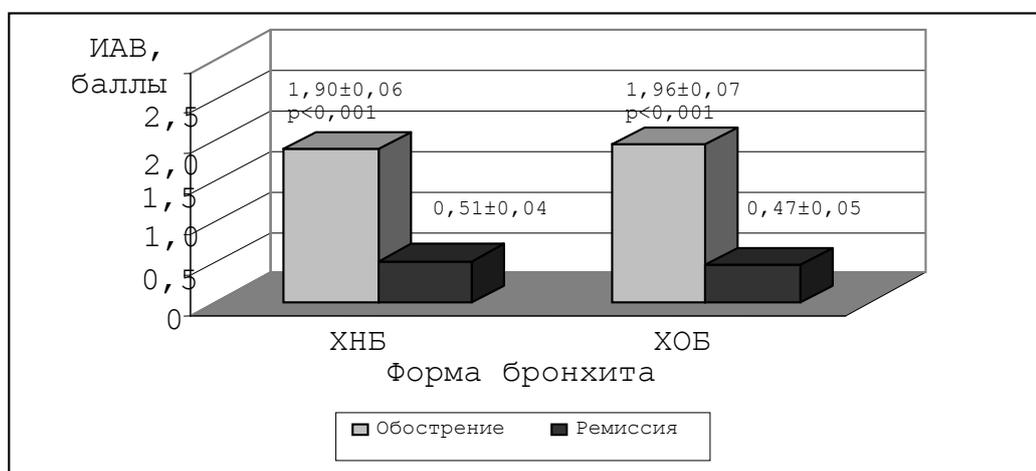


Рис. 3. Средние значения клинического индекса активности воспаления (ИАВ) при хроническом бронхите у подростков и подростков

Гематологические МАВ (их 9) были выбраны из 16 исследуемых морфофункциональных показателей лейкоцитов периферической крови и включали абсолютное содержание лейкоцитов (Лц), сегментоядерных нейтрофилов (СН), лимфоцитов (Лф), моноцитов (Мц), показатель ядерного

сдвига, лейкоцитарный индекс интоксикации, индексы соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов, лимфоцитов и моноцитов. В период обострения и ХНБ, и ХОБ определялось достоверное увеличение абсолютного числа клеток (Лц, СН, Лф, Мц) в 1,4-5,0 раза и индексов в 1,8-4,0 раза, во время ремиссии изменения величин при обеих формах ХБ были менее выраженными. При расчете гематологических ИАВ определили средние их значения в период обострения и ремиссии ХНБ и ХОБ (рис. 4).

Более высокие значения ИАВ и значимый межклеточный дисбаланс в период обострения иллюстрируют существующее представление о механизмах взаимодействия клеток крови в процессе выполнения ими защитных функций (Богатырев А.Ф., Жерносеков И.И., Шацилло О.И., 2002; Ротару М.Е., 2007).

Цитологическое исследование мокроты или трахеобронхиального секрета (ТБС) позволило сформировать 9 цитологических МАВ: общее содержание клеток, относительное число бокаловидных клеток (БК), цилиарного эпителия (ЦЭ), эозинофилов (Э), нейтрофилов (Н), лимфоцитов (Лф), альвеолярных макрофагов (АМ), эпителиально-лейкоцитарного (Эц/Лц) и эпителиально-макрофагального (Эц/АМ) индексов. В период обострения и ХНБ, и ХОБ значения мигрирующих клеток (Э, Н, Лф, АМ) и БК достоверно увеличивались в 1,6–3,6 раза, в то время как количество ЦЭ и индексы Эц/Лц, Эц/АМ уменьшались в 1,5–4,9 раза. Средний цитологический ИАВ в период обострения ХНБ и ХОБ был выше, чем в период ремиссии (рис. 5).

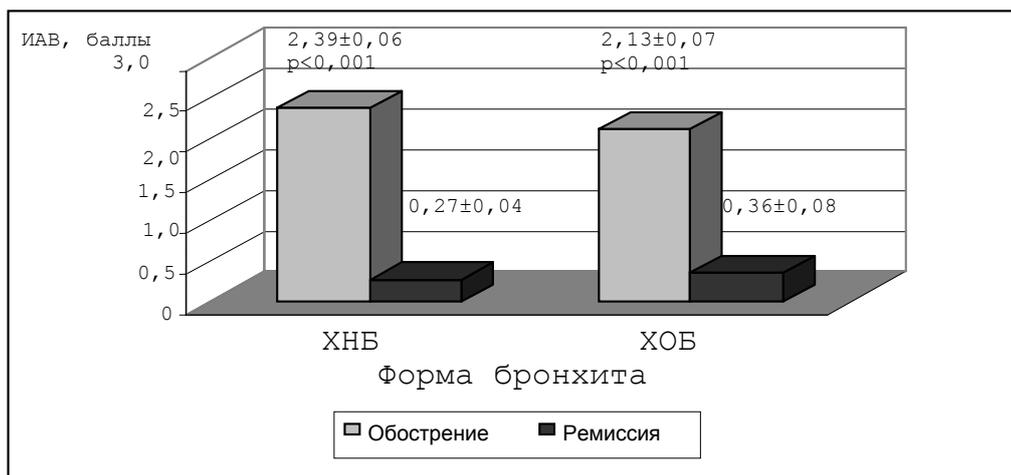


Рис. 4. Средние значения гематологического индекса активности воспаления (ИАВ) при хроническом бронхите у подростков и подростков

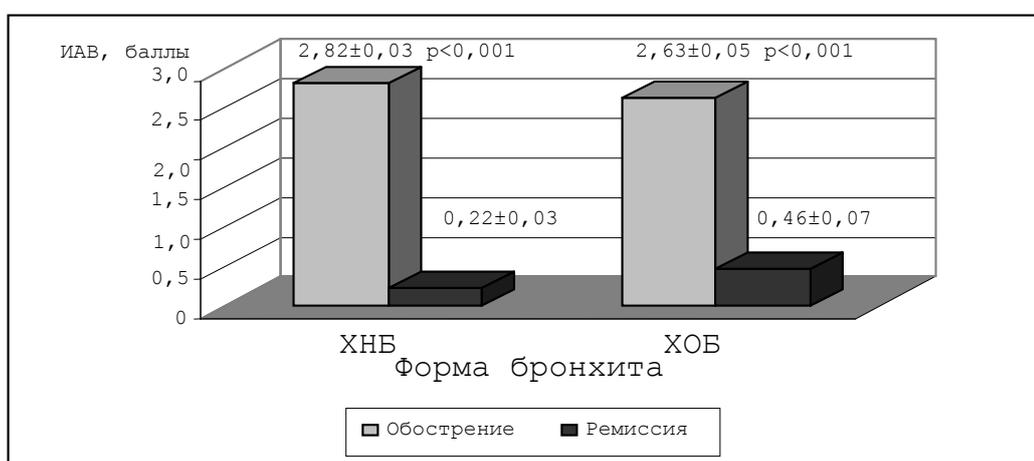


Рис. 5. Средние значения цитологического индекса активности воспаления (ИАВ) при хроническом бронхите у подростков и подростков

Полученные результаты подтверждают цитогенез воспаления мукозальных мембран дыхательных путей при ХБ, характеризующийся выраженным дисбалансом клеток (Осин А.Я., 1997; 2000; Скурихина Е.В., 2004; Монова И.А., 2006; Martin T.R., 1997; Snoeck-Stroband J.B., Lapperre T.S., Gosman M.M. et al., 2008).

Биохимические исследования КПВВ у подростков с ХБ характеризовали местный инфекционно-воспалительный процесс и включали 2 показателя: содержание метаболитов оксида азота (NO) и  $\alpha$ 1-кислого гликопротеина ( $\alpha$ <sub>1</sub>-КГП). Содержание NO и  $\alpha$ <sub>1</sub>-КГП в КПВВ у пациентов в период обострения ХНБ достоверно увеличивалось в 2,1-2,5 раза и в период

обострения ХОБ – в 1,7-1,9 раза. В период ремиссии и ХНБ, и ХОБ достоверных различий с показателями здоровых подростков и подростков не было. В период обострения ХНБ и ХОБ средние величины биохимического ИАВ были достоверно выше, чем в период ремиссии (рис. 6).

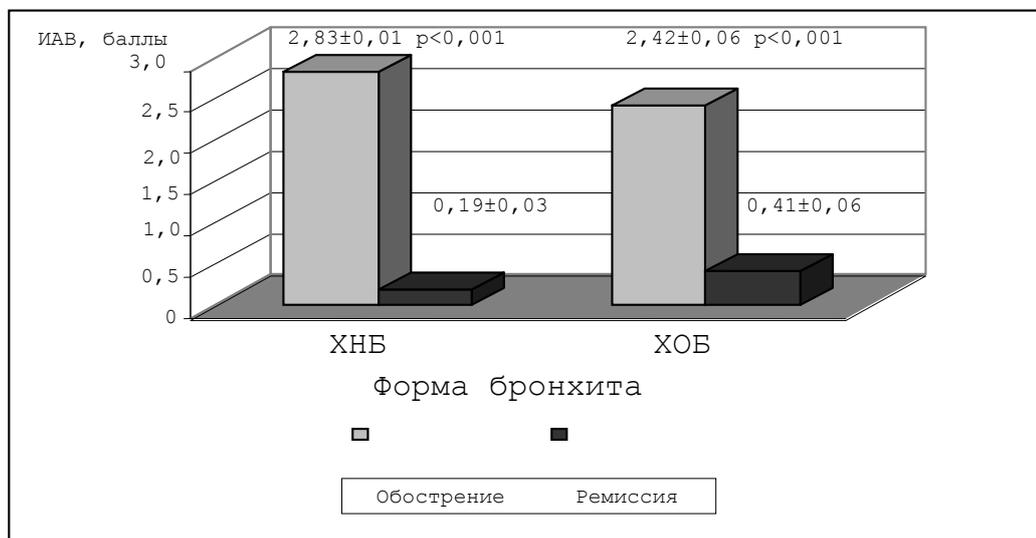


Рис. 6. Средние значения биохимического индекса активности воспаления (ИАВ) при хроническом бронхите у подростков и подростков

Полученные данные объясняются тем, что активизированные бактериальными эндотоксинами NO-продуцирующие клетки увеличивают концентрацию NO, обеспечивая антимикробную защиту (Середа Е.В., 2002; Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., 2006; Fagan К.А., McMurty I., Rodman D.M., 2000).  $\alpha_1$ -КГП является белком острой фазы воспаления, повышение его концентрации объясняется участием в коррекции клеточного и гуморального иммунитета, улучшении местных защитных свойств слизистой оболочки дыхательных путей (Невзорова В.А., 1997; Маркелова Е.В., 2000; Леонова И.А., 2006; Van Den Heuvel M.M., 2000).

Эндоскопическое исследование позволяло установить характер, распространенность и локализацию эндобронхита. В период обострения как ХНБ, так и ХОБ наиболее часто встречался гнойный диффузный двусторонний эндобронхит. Во время ремиссии ХБ признаки эндобронхита диагностировали в 30,9% случаев ХНБ и 37,8% случаев ХОБ, чаще

катарального характера, локализованный, односторонний. Период обострения ХНБ и ХОБ характеризовался более высоким средним значением эндоскопического ИАВ, чем период ремиссии (рис. 7).

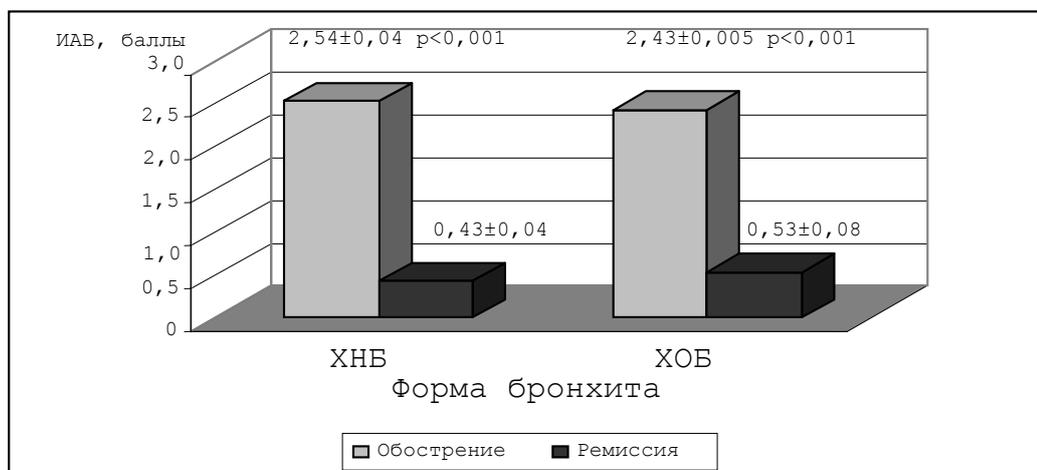


Рис. 7. Средние значения эндоскопического индекса активности воспаления (ИАВ) при хроническом бронхите у подростков и подростков

Полученные данные подтверждали высокую интенсивность местного воспаления в период обострения и отражали возможность неполного его купирования во время ремиссии.

На основании данных клинического, гематологического, цитологического, биохимического и эндоскопического ИАВ в каждом индивидуальном случае был рассчитан интегративный ИАВ.

В соответствии с величиной интегративного ИАВ диагностировали степени активности воспаления (САВ). Период обострения ХНБ и ХОБ характеризовался отсутствием случаев 0-й и I-й САВ и наличием II-й САВ у 1/3 обследованных, III-й САВ у 2/3, что подтверждало высокую степень выраженности воспаления. В период ремиссии 0-я САВ была диагностирована у 1/3 подростков и подростков, I-я САВ – у половины, II-я САВ – у 1/8 пациентов, III-я САВ не определялась. Данное распределение САВ позволило выделить полную ремиссию (при 0-й САВ), неполную или частичную ремиссию (при I-й САВ) и вялотекущее или субклиническое обострение (при II-й САВ).

Таким образом, диагностика активности инфекционно-воспалительного процесса при ХБ основана на комплексе клинических, гематологических, цитологических, биохимических и эндоскопических маркеров и индексов активности воспаления.

## ГЛАВА 4

### ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОЦИТОКИНА ИЛ-8 У ПОДРОСТКОВ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

Заболевания органов дыхания занимают ведущее место в патологии детского и подросткового возраста, отличаясь значительной распространенностью и склонностью к рецидивирующему течению. В клинической практике, в последние годы, проблема хронического обструктивного бронхита у подростков приобретает все более существенное значение, что связано со стойкой тенденцией к нарастанию числа подростков с жалобами на данное заболевание, неэффективностью терапии, неясностью прогноза, а также не изученностью направления воспалительного процесса при данной патологии.

Известно, что ведущая роль в формировании затяжного течения воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей и подростков принадлежит иммунологическим механизмам, в которых участвует большой спектр цитокинов, отвечающих за активацию, пролиферацию и хемотаксис различных клеток. Интерлейкин-8 является одним из активных провоспалительных  $\alpha$ -хемокинов семейства CXС, высвобождается в очаге воспаления и экспрессирует на поверхности эндотелия. В доступной литературе имеются данные о повышении уровня ИЛ-8 в крови больных с системными воспалениями, в том числе бронхиальной астмой.

В настоящей главе целью работы явилось изучить характер продукции ИЛ-8 в сыворотке периферической крови у подростков с хроническим обструктивным бронхитом.

Изучена продукция провоспалительного цитокина ИЛ-8 иммунной системы в сыворотке периферической крови у больных хроническим обструктивным бронхитом в подростковом возрасте. Обследовано 32 подростков и юношей, страдающих хроническим обструктивным бронхитом в возрасте от 11 до 21 лет. Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц подросткового возраста. Верификация больных хроническим

обструктивным бронхитом проводилась согласно международной классификации ВОЗ (X-пересмотр, МКБ-10). Обследование включало оценку общеклинических методов исследования (опрос, изучение объективного статуса, рутинных параклинических тестов – общий анализ крови, общий анализ мочи, общий анализ мокроты, ЭКГ, рентгенологическое исследование органов грудной клетки). Обязательным методом являлось исследование вентиляционной функции легких, которое проводилось на аппарате “SPIROSIFT-SP-5000” с автоматической обработкой параметров (FUKUDA DENSHI, Япония). Определение уровня IL-8 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы для ИФА «ИФА- IL-8 » (ЗАО «Вектор-Бест», Россия, 2011).

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p).

Основными симптомами ХОБ у подростков были кашель и выделение мокроты на протяжении большинства дней не менее трех месяцев подряд в течении более двух лет. При обследовании выявляли симптомы общего характера, такие как потливость, слабость, повышение температуры тела, снижение умственного и физического потенциала. Анализ параметра цитокинового статуса, у исследуемых больных хроническим обструктивным бронхитом в подростковом возрасте, обнаружил высокую продукцию IL-8 иммунокомпетентными клетками. Так, содержание цитокина IL-8 (таб. 1) в сыворотке периферической крови у больных хроническим обструктивным бронхитом в подростковом возрасте было достоверно повышено до  $76,2 \pm 5,0$  пг/мл при  $23,9 \pm 3,31$  пг/мл в контроле ( $p < 0.01$ ).

Таблица 1

## Показатели IL-8 больных ХОБ в подростковом возрасте

Группы	Здоровые	общая группа больных ХОБ	t	p
IL-8 пг/мл	23,9±3,31	76,2±5,0	5,3	p<0,01

Изучение степени продукции IL-8 в зависимости от фазы обострение/ремиссия показало, что уровень провоспалительного цитокина в сыворотке периферической крови независимо от фазы патологического процесса находится на почти одинаково высоком уровне. Так, концентрация IL-8 в сыворотке периферической крови у подростков больных хроническим обструктивным бронхитом в стадии обострения составила 53,5±2,14 пг/мл, в фазе ремиссии - 40,6±1,18 пг/мл, а в группе здорового контроля - 23,9±3,31 пг/мл (таб. 2).

Таблица 2

## Показатели IL-8 больных ХОБ в подростковом возрасте

Группы	здоровые	ремиссия	обострение	p <sub>2-1</sub>	p <sub>3-1</sub>	p <sub>3-2</sub>
	1	2	3			
IL-8 пг/мл	23,9±3,31	40,6±1,18	53,5±2,14	p<0,01	p<0,01	p<0,05

Приведенные данные об иммунологических механизмах патогенеза хронического обструктивного бронхита в подростковом возрасте позволяют рекомендовать новый дифференцированный подход к диагностике тем самым и к патогенетическому лечению заболевания, препятствующему развитию воспаления в дыхательных путях у больных хроническим обструктивным бронхитом.

Таким образом, выявленные особенности продукции IL-8 у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом в подростковом возрасте, могут явиться адекватным методом оценки сложных взаимоотношений различных звеньев иммунного ответа, а также перспективной возможностью правильного выбора иммуотропной цитокинотерапии.

Представленные результаты исследований активности инфекционно-воспалительного процесса у подростков с ХБ являются патогенетическим обоснованием разработки технологии ее коррекции. С этой целью в качестве противовоспалительного средства выбран иммуномодулирующий препарат кверцетин.

Использование иммуномодулирующего препарата кверцетин оказало положительное влияние на динамику САВ и концентрацию иммуноцитокина интерлейкина-8, который достоверно снижался в динамике лечения. После проведения комплексной терапии без кверцетина изменения показателей САВ были не настолько значимыми. Результаты полученные с включением кверцетина свидетельствуют о более выраженном противовоспалительном действии комплексной терапии, включающей данный препарат. Это возможно связано с иммуномодулирующим действием кверцетина.

Ближайшие результаты коррекции были отмечены высокой эффективностью, выражающейся в сокращении длительности пребывания больных в стационаре, продолжительности обострения, сроков улучшения состояния пациентов, физикальных изменений в легких, купирования бронхообструктивного синдрома на 14,3 – 54,8%. Улучшился средний показатель терапевтической эффективности на 30,1 – 42,0%. Положительная динамика также отмечалась в отдаленных результатах, так как длительность ремиссии индекс соотношения ремиссии и обострения увеличивались на 10,6 – 47,2%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Хронический обструктивный бронхит представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины. Хронический бронхит - хроническое распространенное воспалительное заболевание бронхов, характеризуется повторными обострениями с перестройкой секреторного аппарата слизистой оболочки, развитием склеротических изменений в глубоких слоях бронхиального дерева бронхиального дерева. Первичный хронический бронхит. Диагностируется в случае исключения муковисцидоза, бронхиальной астмы, недоразвития легочной и сердечно-сосудистой систем, синдрома цилиарной дискинезии и иных хронических заболеваний легких. Вторичный хронический бронхит - осложнение врожденных нарушений развития легких и сердечно-сосудистой системы, муковисцидоза, наследственных заболеваний легких, а также специфических бронхолегочных процессов.

За последнее десятилетие приложены огромные усилия по изучению этиологии и патогенеза ХБ. Многочисленными зарубежными и отечественными исследователями было показано, что в основе возникновения ХБ лежат сложные взаимодействия генетических и средовых факторов [69, 82]. С развитием молекулярно-генетических технологий открылись широкие возможности для формализации генетической компоненты подверженности ХБ. В настоящее время накоплено значительное число данных о вовлечении различных полиморфных генов в формирование предрасположенности к мультифакториальной патологии. Однако, несмотря на достигнутые успехи мирового научного сообщества в области изучения генома человека и в разработке высокоразрешающих методов анализа ДНК, по-прежнему, известно относительно небольшое число генов, которые в совокупности только частично объясняют некоторые звенья патогенеза ХБ.

По мере прогрессирования воспаления с распространением на мелкие бронхи развивается хронический обструктивный бронхит (ХОБ), который имеет свои клинические особенности. На 5-м Национальном конгрессе по

болезням органов дыхания в Москве в 1995 г. принято следующее определение ХОБ: это заболевание, характеризующееся хроническим диффузным неаллергическим воспалением бронхов, ведущим к прогрессирующему нарушению легочной вентиляции и газообмена по обструктивному типу, и проявляющееся кашлем, выделением мокроты и одышкой, не связанными с поражением других органов и систем. Обструкция бронхов складывается из обратимого и необратимого компонентов. Необратимый компонент обструкции – это деструкция эластической и коллагеновой основ мелких бронхов, их фиброз, изменение формы и облитерация бронхиол. Обратимый компонент обструкции формируется вследствие воспаления слизистой оболочки с ее набуханием и инфильтрацией, сокращения гладкой мускулатуры бронхов и гиперсекреции слизи. В результате хронического воспаления происходит ремоделирование бронхов за счет увеличения подслизистого и адвентиционного слоев, размеров и числа слизистых и бокаловидных клеток, бронхиальной микрососудистой сети, гипертрофии и гиперплазии мышц воздухоносных путей. Большинство больных ХОБ – это заядлые курильщики. Основным симптомом при ХОБ остается кашель с небольшим количеством мокроты, особенно в утренние часы. Мокрота может быть слизистой при катаральном воспалении, слизисто-гнойной или гнойной при гнойном воспалении, если присоединяется инфекция. Для ХОБ характерно появление экспираторной одышки за счет обструкции бронхов. Вначале она может быть в виде нехватки воздуха при стандартных физических нагрузках, при переходе из теплого помещения на холод, во время кашля. В последующем развивается легочная (дыхательная) недостаточность с одышкой в покое. При гнойном ХОБ вследствие интоксикации появляются потливость, общая слабость, может быть повышение температуры. У 1/4 больных ХОБ формируется с первоначального воспаления мелких бронхов с характерной одышкой, но в этих случаях у больных отсутствует кашель, так как в мелких бронхах нет кашлевых рецепторов. Это создает определенные трудности в диагностике.

Появление кашля в этих случаях свидетельствует о переходе воспаления на более крупные бронхи.

Из объективных симптомов для ХОБ характерны экспираторная одышка, цианоз при нарушении кислородного обеспечения организма, жесткое дыхание и высокие, свистящие сухие хрипы при аускультации легких. Даже если отсутствуют сухие хрипы при спокойном дыхании, при форсированном дыхании появляется свистящий выдох.

При исследовании функции внешнего дыхания определяются вентиляционные нарушения по обструктивному типу. Уменьшается объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1). Европейское респираторное общество предлагает определять тяжесть заболевания ХОБ в зависимости от величины ОФВ1:

- легкая степень – 70 % от должных величин;
- средняя – 69 – 50 %;
- тяжелая – < 50%. Американское торакальное общество в зависимости от величины ОФВ1 выделяет стадии ХОБ: стадия 1 – ОФВ1 > 50%; заболевание имеет незначительное воздействие на качество жизни;

ХОБ имеет прогрессирующее течение. Об этом судят по уменьшению ОФВ1 более чем на 50 мл в год. При пикфлоуметрии у больных ХОБ суточные колебания пиковой скорости выдоха не превышают 15%. Рентгенография легких при ХОБ не является диагностически значимым методом. Можно определить усиление рисунка за счет уплотнения стенки бронхов, уплотнение корней легких. При бронхоскопии уточняется интенсивность воспаления, мукоцилиарный клиренс. Дополняет бронхоскопию цитологическое исследование смывов. Также можно оценить состояние слизистой оболочки с помощью биопсии. Цитологическое исследование бронхиального содержимого и мокроты помогает уточнить характер воспаления и его активность. При гнойном воспалении определяется большое количество нейтрофильных лейкоцитов. На определенном этапе заболевания ХОБ нарушается кислородное обеспечение

организма, поэтому необходимо определение газового состава крови для оценки нарушения газообмена в легких и уточнения степени дыхательной недостаточности. Прогностически неблагоприятными факторами являются пожилой возраст, курение, тяжелая обструкция бронхов, плохой ответ на бронходилататоры, тяжесть гипоксемии, декомпенсированное легочное сердце.

Анализ распространенности и степени интенсивности эндоскопических изменений бронхиального дерева у лиц С ХБ без клинических проявлений заболевания, выявил нарастание эндоскопических признаков эндобронхита, характеризующихся частичной (77,8%) либо диффузной (16,6%) инъецированностью сосудистого рисунка, истончением слизистой (33,3%) и функциональными нарушениями трахеи и бронхов (трахеобронхиальная дискинезия -11,1% и бронхоспастический компонент -16,7%).

Эндоскопические изменения подтверждены результатами цитологического исследования бронхоальвеолярных смывов и отражали нарушения клеточного соотношения и местного гуморального иммунитета, которые характеризовались увеличением относительного количества нейтрофилов и эозинофилов, снижением относительного количества альвеолярных макрофагов и процента жизнеспособных среди них. Характерным было также умеренное снижение относительного количества лимфоцитов и общей полицитоз.

В под слизистой слое слизистой оболочки бронхов обнаруживаются в большом количестве эозинофилы. Данное состояние может быть расценено как проявление атрофической бронхопатии у больных ХОБ и служить маркером риска формирования ХОБЛ. Выявленные изменения составляют синдром регенераторно-пластической недостаточности, приводящий к снижению противоиногозного потенциала, нарушению эпителиальной линии защиты (Rechell E., 1997), снижению репаративных процессов (Khoor A., 1997), созданию благоприятных условий для колонизации и имплантации микроорганизмов (Chanez P., 1997).

Подтверждением синдрома регенераторно - пластической недостаточности у больных ХОБ может служить высокая частота ОРВИ, на долю которых приходится 64,5% и низкое содержание IgA до  $0,12 \pm 0,02$  г/л и альвеолярных макрофагов  $78,6 \pm 2,6\%$ .

Атрофическая бронхопатия ассоциирована у данного контингента с увеличением частоты атрофических изменений слизистой оболочки бронхов (33,3%) и значительной распространенностью синдромов постнагрузочных (16,7%) и бронхоконстрикторных (14,8%) реакций.

Это находит отражение в выраженном дефиците секреторного иммуноглобулина А ( $0,08 \pm 0,01$  г/л) и альвеолярных макрофагов ( $47,2 \pm 3,6\%$ ) в бронхиальном смыве и, наоборот, в выраженном росте числа нейтрофильных лейкоцитов ( $44,3 \pm 3,4\%$ ) и появлении эозинофильных лейкоцитов ( $4,4 \pm 0,9\%$ ). Появление последних может расцениваться как прогностически неблагоприятный фактор ухудшения легочной функции (Weiss S., Sparrow D., 1989).

Результаты иммунологического обследования отражали различный характер нарушений иммунного статуса подростков с обструктивным бронхитом вирусной и вирусно-бактериальной этиологии.

Повышение относительного количества лимфоцитов у подростков с ХБ регистрировалось в возрастных группах 11-13 и 14-16 лет,  $p < 0,05$ . Показатели Т-клеточного звена иммунитета характеризовались более низким содержанием абсолютного количества  $CD3^+$ -клеток у подростков с ХОБ,  $p < 0,05$ . Абсолютное количество  $CD4^+$ -клеток снижалось у подростков с В-БИ в возрасте 14-16 лет,  $p < 0,05$ .

При исследовании уровня Т-цитотоксических/супрессоров у подростков с ХОБ наблюдалось снижение абсолютного содержания  $CD8^+$ -клеток в возрасте 11-13 и 14-16 лет,  $p < 0,05$ . У пациентов подросткового возраста с ХОБ отмечалось повышение относительного и абсолютного количества  $CD25^+$ -лимфоцитов,  $p < 0,05$ .

Низкие значения IgA регистрировались у подростков с В-БИ,  $p < 0,05$ . У 13,3% из них регистрировался селективный дефицит IgA. При сравнении уровней IgG и IgM статистически значимых различий у подростков изучаемых групп не определялось. Уровень циркулирующих иммунных комплексов был повышен у подростков с В-БИ в возрасте 14-16 лет,  $p < 0,05$ .

Наиболее выраженные изменения иммунного статуса, его фагоцитарного, клеточного и гуморального звеньев были установлены у пациентов с обструктивным бронхитом вирусно-бактериальной этиологии. Только при ОБ, ассоциированных с вирусно-бактериальными инфекциями, встречался селективный дефицит IgA.

Таким образом, результаты исследования определяют необходимость дифференцированного подхода к диспансеризации подростков с обструктивным бронхитом различной этиологии с учетом имеющихся индивидуальных факторов риска и клинико-иммунологических особенностей заболевания.

## **Выводы**

1. Диагностика активности инфекционно-воспалительного процесса при ХОБ основана на комплексе клинических, гематологических, иммунологических, цитологических, биохимических, эндоскопических маркеров и индексов активности воспаления.

2. В соответствии с величиной интегративного индекса активности воспаления устанавливается 0-я, I-я, II-я и III-я степень активности воспаления (САВ). Период обострения ХБ характеризуется наличием II-й и III-й САВ. В период ремиссии ХБ определяется 0-я (полная ремиссия), I-я (неполная или частичная ремиссия) и II-я САВ (субклиническое или вялотекущее воспаление). Частота САВ и в период обострения, и в период ремиссии достоверно не зависит от формы ХБ.

3. У больных ХОБ в подростковом возрасте установлен повышенный уровень продукции цитокина IL-8 иммунной системы в сыворотке крови, который раскрывает существенные патогенетические механизмы заболевания.

4. Показано, что ХОБ у подростков независимо от фазы обострение/ремиссия болезни сопровождается высокой концентрацией IL-8 в сыворотке крови.

5. Проведенная иммунокорректирующая терапия у подростков с ХОБ приводит к улучшению как ближайших, так и отдаленных результатов комплексного лечения данного заболевания.

## **Практические рекомендации**

1. В результате проведенных исследований обоснована целесообразность исследования не только клинических, гематологических, цитологических, биохимических, эндоскопических маркеров но и иммуноцитокінов системного воспаления для объективной оценки состояния больных подростков ХОБ.
2. Полученные результаты иммунологических исследований позволяют рекомендовать применения иммуномодулирующих препаратов в программу комплексного лечения больных ХОБ, которое позволит существенно повысить эффективность терапии больных ХОБ, уменьшить потребность в лекарственных препаратах, повысить "качество жизни".

## Список литературы:

1. Абдрашитова Н.Ф., Романов Ю.А. О типах снижения функциональной активности системы генерации нейтрофилами крови активных форм кислорода.// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-2001.- Т. 132., №8.-С.230-231.
2. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е. Ингаляционные глюкокортикостероиды при обструктивных болезнях легких.// Consilium medicum.-2001.-Т.3.,№3.- С.121-127.
3. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. М.: Эдиториал УРСС, 2002.-320с.
4. Бойчук С.В., Мустафин И.Г., Fas-рецептор и его роль при atopических заболеваниях // Иммунология. 2001.- №3.-С.24-28.
5. Бойчук С.В., Мустафин И.Г., Фассахов Р.С., Терещенко Д.В. Спонтанный и глюкокортикоид-индуцированный апоптоз лимфоцитов больных atopической бронхиальной астмой: роль митохондрий и CD95 (APO-1) //Аллергология. 2002.- №1.- С. 13-20.
6. Борисова А.М. Новые подходы к изучению иммунодефицитных состояний при хронических неспецифических заболеваниях легких.// Тер.архив.-1991 .-№10.-С.4-14.
7. Варфаламеева М.И. Оценка базового и активационного апоптоза лимфоцитов периферической крови при заболеваниях легких. Автореф. дисс. .канд.мед.наук,-М., 1999.-23с.
8. Вишнякова Л.А. Новые представления о патогенезе хронического бронхита. // Тер.архив.-1993.-№3.-С.31 -35.
9. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2003. М,-2003.-96С.
10. Григорьева Т.Ю., Никонова М.Ф., Ярилин А.А. Различная чувствительность к индукции апоптоза Т-лимфоцитов субклассов CD4+ и CD8+./Иммунология.-2002.-№4.-С.200-205.

11. Гришина Т.И., Ларина В.Н., Сускова В.С., Полякова И.Н., Рвачева А.В., Летынская Е.В. Применение полиоксидония в комплексной терапии ревматоидного артрита. // Иммунология.-2002,- Том 23, №6.-С. 365-370.
12. Дамбаева С.В., Каримова И.М., Мазуров Д.В., Голубева Н.М. Влияние полиоксидония на функциональную активность фагоцитов периферической крови человека. // Аллергия, астма и клиническая иммунология.-2000.-№11 .-С.6-9.
13. Дамдинов Б.Ц. Реактивность нейтрофилов периферической крови и ткани при хронических бронхитах. Автореф. дисс. .канд.мед.наук,-Новосибирск, 2002.-19с.
14. Дьяконова В.А., Климова С.В., Кулаков В.В., Савинова И.В., Пинегин Б.В. Изучение взаимодействия полиоксидония с клетками иммунной системы с помощью проточной цитофлуориметрии. // Иммунология,2002,-Том 23, №6.-С 334-337.
15. Ермина Е.Л. Эффективность комплексного лечения больных хроническим обструктивным бронхитом при использовании миелопида. Автореф. дисс. .канд.мед. наукю- М., 1997.-21с.
16. Караулов А.В., Москалева Е.Ю., Хлюстина Е.М., Чегин В.М., Ликов В.Ф. Повреждения ДНК лимфоцитов: новый механизм развития иммунодефицитов.// Практикующий врач. Приложение к Медикал маркет.-1995.-№1.-С.Ю.
17. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. // Под ред. Чучалина А.Г.-М.: Издательство "Атмосфера",2003.-168С.
18. Княжеская Н.П. Комбинированная терапия при хронической обструктивной болезни легких.//Атмосфера.-2004.-№2.-С.37-39.
19. Кокосов А.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких. // Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. СПб.: "Лань"., 2002. С.79-249.

20. Коновалова Е.Н. Апоптоз и межклеточные взаимодействия при бронхиальной астме и хроническом обструктивном бронхите. Автореф. дисс. .канд.мед наук.- Владивосток, 2001 .-23с.
21. Костина В.В. Хронический бронхит: этиология, патогенез, особенности клиники и лечения // Нижегород. мед.журн.-2002.-№1.-С.129-134.
22. Крутько. В.С. Хронический бронхит // Харьковский медицинский журнал. 1996.-№4.-С 46-50.
23. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Тузанкина И.А. Иммуномодулятор полиоксидоний в терапии больных псориазической болезнью. В кн.: «Применении полиоксидония в терапевтической практике». М., 2004, С. 34-42.
24. Латышева Т.В., Романова О.В. Полиоксидоний в комплексной терапии больных с тяжелой формой бронхиальной астмы. В кн.: «Применении полиоксидония в терапевтической практике». М., 2004, С. 14-20.
25. Ловицкий С.В., Новик А.А., Трофимов В.И., Ионова Т.И., Цепкова А.А., Киштович А.В. Оценка показателей качества жизни у больных хроническим бронхитом в процессе лечения // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости- 2002.-№3.-С. 47-49.
26. Маев И.В., Бусарова Г.А., Кулиева А.К., Шестаков В.А., Салманов П.Л. Методы исследования органов дыхания. Учебно-методическое пособие.- М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2000.-112с.
27. Макаревич А.Э. Клинико-патогенетические механизмы прогрессирования хронического бронхита. Автореф. дисс. .канд.мед.наук.- СПб., 1994.-36с.
28. Мамонтова Т.В., Кайдашев И.П. Состояние CD95, МНСI- и МНСII-опосредованного апоптоза у больных атопической бронхиальной астмой.// Иммунология.-2004.-№4.-С. 198-201.
29. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Заславская М.И., Поздеев Н.М., Плескова С.Н. Апоптоз нейтрофилов // Иммунология. 1999.-№6.-С. 11-20.

- 30.Минеев В.Н., Нестерович И.И., Оранская Е.С., Тафеев А.Л. Апоптоз и активность рибосомальных цистронов клеток периферической крови при бронхиальной астме. //Аллергология.-2003.-№3.-С. 15-19.
- 31.Невзорова В.А., Суворенко Т.А., Коновалова Е.Н. Апоптоз и воспаление при бронхиальной астме // Тер. архив. 2001- №12.-С 9296.
- 32.Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. Химические аспекты создания полиоксидония. // Иммунология.-2000.-№5.-С.19-23.
- 33.Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. Полиоксидоний препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия. // Иммунология.-2000.-№5.-С.24-28.
- 34.Печковский Д.В. Регуляция антибактериальной функции нейтрофилов человека лимфоцитами и растворимыми медиаторами иммунитета в норме и у больных хроническим бронхитом. Автореф. дисс. .канд.мед.наук,- Минск, 1994.-24С.
- 35.Печковский Д.В., Вилькицкая Н.О., Потапнев М.П. Антибактериальная функция нейтрофилов у больных хроническим бронхитом. Иммунокоррекция с помощью цитокинов воспаления и аллогенных лимфоцитов. // Тер.архив.-1993.-№7.-С.67-70.
- 36.Пинегин Б.В. Современные представления о стимуляции антиинфекционного иммунитета с помощью иммуномодулирующих препаратов. //Антибиотики и химиотерапия -2000.-№12.-С3-8.
- 37.Постникова Л.Б., Королева Е.Б. Хронические обструктивные болезни легких (современные аспекты диагностики и лечения): Учебное пособие для слушателей последипломного и дополнительного образования.- Нижний Новгород.: Издательство НГМА, 2001.-60с.
- 38.Потапнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами.// Иммунология.-2002.-№4.-С.237-243.
- 39.Потемкина Е.Е., Позднякова Р.З., Манукян Л.М. Пособие по лабораторной клинической иммунологии. М.: Издательство РУДН, 2003.-283С.

40. Сараф А.С., Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Новые области клинического применения иммуномодулятора и детоксиканта полиоксидония. // Terra medica.-2001.-№2.-С.40-41.
41. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни при хронической обструктивной болезни легких. // А.Г.Чучалин. Хронические обструктивные болезни легких. М.: "Издательство БИНОМ", 2004. С.171-192.
42. Сетдикова Н.Х. Иммуномодуляторы в комплексной терапии иммунокомпрометированных больных. Автореф. дисс. д-ра мед.наук,- М., 2002.-42с.
43. Сизякина Л.П., Дударев И.В., Дюжиков А.А. Эффективность иммунокорректирующей терапии полиоксидонием у подростков, прооперированных по поводу врожденных пороков сердца синего типа. // Иммунология.-2002,-Том 23, №6.-С.356-359.
44. Сизякина Л.П., Докукина И.Л., Шемшура А.Б., Плаван В.В. Эффективность использования полиоксидония в терапии ВИЧ-инфекции. // Иммунология.-2000.-№5.-С.9-11.
45. Силиверстов В.П. Хронический бронхит// Клинический вестник.-1995.-№4.-С.38-40.
46. Соодаева С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях. // А.Г.Чучалин. Хронические обструктивные болезни легких. М.: "Издательство БИНОМ", 2004. С.92-111.
47. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение. // Иммунология.-1999.-№1.-С.14-17.
48. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные Иммуномодуляторы: основные принципы их применения. // Иммунология.-2000.-№5.-С.5-7.
49. Хронические обструктивные болезни легких // Федеральная программа. М., 1999.-40с.
50. Цой А.Н. Применение глюкокортикостероидов в лечении хронической обструктивной болезни легких. // А.Г.Чучалин. Хронические

- обструктивные болезни легких. М.: "Издательство БИНОМ", 2004. С.445-462.
51. Цыган В.Н. Актуальные проблемы иммунологии. СПб.: Гуманистика, 2004.-47С.
52. Черняев А.Л. Патоморфология хронического обструктивного бронхита // Русский медицинский журнал.-1997.-Т.5., №17.-С. 20-28.63.Чучалин А.Г. Болезни легких курящего человека // Тер. архив.-1998.-№3.-С.5-13.
53. Чучалин А.Г. Хронический обструктивный бронхит // Тер. архив.-1997.-№3.-С.5-9.
54. Шестовицкий В.А., Кулигина-Максимова А.В., Гринштейн Ю.А., Черкашина И.И. Диагностика и терапия тяжелых обострений обструктивной патологии легких // Сибирский медицинский журнал-2001,- Т.29., №5.- С.35-39.
55. Шилов В.А., Ширинский В.С. Сравнительное изучение эффективности иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении хронического обструктивного бронхита. // Тер. архив.-1995.-№3.-С.88-88-90.
56. Ширинский В.С., Сенникова Ю.А. Проблема вторичных иммунодефицитов у больных хроническим бронхитом.// Тер. архив.-1993.-№3.-С.35-38.
57. Ширшев С.В., Лопатина В.А., Корюкина И.П., Иванова А.С. Характеристика иммуномодулирующих эффектов полиоксидония у подростков, страдающих рецидивирующим обструктивным бронхитом. // Иммунология.-2000.-№5.-С.53-55.
58. Шмелев Е.И. Патогенез воспаления при хронических обструктивных заболеваниях легких. // А.Г.Чучалин. Хронические обструктивные болезни легких. М.: "Издательство БИНОМ", 2004. С.82-92.
59. Шульженко А.Е. Иммуномодулятор полиоксидоний новое направление в лечении в лечении HSV-2 инфекции при ее резистентности к ациклическим нуклеозидам. // Иммунология.-2000,-№5.-С.29-32.

60. Шульженко А.Е., Пинегин Б.В., Симонова А.В. Реакции иммунной системы как прогностический критерий развития и течения хронического бронхита // "Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии". Сб. трудов-1998.-С463.
61. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах // Иммунология. 1996.-№6.- С. 10-23.
62. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеткой формы ответа // Иммунология. 1999. - №1 - С. 17-24.
63. Aoshiha K., Yokohori N., Nagai A. Alveolar wall apoptosis causes lung destruction and emphysematous changes. // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.- 2003.- Vol. 28.- P. 555-562.
64. Baran J., Guzik K., Hryniewicz W., Ernst M., Flad H.D., Pryjma J. Apoptosis of monocytes and prolonged survival of granulocytes as a result of phagocytosis of bacteria.// Infection and immunity.-1996.-Vol.64.-№10.- P.4242-4248.
65. Barnes P. J. Mechanisms in COPD- differences from asthma. // Chest.-2000,- Vol.117.-№1.-P.10-14.
66. Barnes PJ. New concepts in chronic obstructive pulmonary disease.// Annu.Rev.Med.-2003.-Vol.54.-P. 113-29.
67. Boots A.W., Haenen G.R., Bast A. Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease.// The European respiratory journal. Supplement.-2003.- Vol.46.-P. 14.-27.
68. Cohen J.J. Apoptosis. // Immunology Today.-1993.-Vol.14.-№3.-P.126-130.
69. Cosio Manuel G., Majo J., Cosio Monica G. Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD.//Chest.-2002.-Vol.121.-№1.-P. 160-165.
70. Deleo F.R. Modulation of phagocyte apoptosis by bacterial pathogens. // Apoptosis.- 2004,- Vol.9.-№4.-P.399-413.
71. Dorscheid D Wojcik K Sun S Apoptosis of airway epithelial cells induced by corticosteroids. //Am. J. Respir. Crit. Care Med.-2001.-Vol.164.-№1 O.P.I 939-1947.

72. Fergusson T.A., Griffith T.S. Cell death and immune response: a lesson from the privileged. // *Journal of clinical immunology*.-1997.-Vol.17.-№1.-P.1-10.
73. Green D.R., Schuler M. T cell development: some cells get all the breaks. // *Nature Immunology*.-2000.- Vol.1.-№1.-P.15-17.
74. Hamzaoui A., Hamzaoui K., Salah H., Chabbou A. Lymphocytes apoptosis in patients with acute exacerbation of asthma.// *Mediators of inflammation*.-1999.- Vol.8.-№4-5.-P.237-243.
75. Hannah S., Mecklenburgh K., Rahman I., Bellingan G.J., Greening A., Haslett C. Hypoxia prolongs neutrophil survival in vitro.// *FEBS letters*.-1995.- Vol.372.-ls.2-3.-P.223-237.
76. Harding F.A., McArthur J.G., Gross J.A. et al. CD28-mediated signalling co-stimulates murine T cells and prevents induction of anergy in T-cell clones. // *Nature*.-1992.-Vol.356.-P.607-609. (57)
77. Haslett C. Granulocyte apoptosis and its role in the resolution and control of lung inflammation.// *Am. J. Respir. Crit. Care Med./ Supplement: inflammation in chronic obstructive lung disease* -1999.- Vol.160.-№ 5.-P.5-11.
78. Herry I., Bonay M., Bouchonnet F., Schuller M.P., Lecossier D., Tazi A., Lynch D.H., Hance A.J. Extensive apoptosis of lung T-lymphocytes maintained in vitro.// *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*.-1996.- Vol. 15.-№3.- P.339-347.
79. Jacobs M. Maintenance therapy for obstructive lung disease. // *Postgraduate medicine. Therapy for lung disease*.-1994.-Vol.95.-№8.-P.87-97.
80. Katja C. Z., Douglas R. Green. How cells die: Apoptosis pathways. // *The Journal Allergy and Clinical Immunology*. 2001.-Vol. 108 - №4,- P. 99103.
81. Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. -1972; Vol. 26:239-257.
82. Konstantinos K., Georgios P., Konstantinos P., Panos P., Stelios L. Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD. // *Chest*.-, 2003,- Vol. 124.-№4.-P. 1373-1380.

83. Lynch D.H., Ramsdell F., Alderson M.R. Fas and FasL in the homeostatic regulation of immune responses. // Immunology Today.-1995,-Vol. 16,-ls. 12.- P.569-574.
84. MacNee W. Neutrophil traffic and COPD.// Europ. Resp. Rev.-1997.- Vol.43.,№7.-P. 124-127.
85. MacNee W. Oxidants/Antioxidants and COPD. // Chest.-2000.-Vol.117,-№2.- P. 303-317.
86. Majo J., Ghezzi H., Cosio M.G. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. // The European respiratory journal.-2001.-Vol. 17.- №5.-P.946-953.
87. Mary P. O'Sullivan, Jeffrey W. Tyner, Michael J. Holtzman, Apoptosis in the airways. Another balancing act in the epithelial program. // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 2003.-Vol. 29.-P. 3-7.
88. McCathie H.C.F., Spence S.H., Tate R.L. Adjustment to chronic obstructive pulmonary disease: the importance of psychological factors. // The European respiratory journal.- 2002.-Vol. 19.-№1.- P. 47-53.
89. Meagher L.C., Coucin J.M., Seckl J.R., Haslett C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. // The Journal of Immunology.-1996.-Vol.156.-№11,-P.4422-4428.
90. Mercep M., Bluestone J.A., Noguchi P.D., Ashwell J.D. Inhibition of transformed T cell growth in vitro by monoclonal antibodies directed against distinct activating molecules.// Ibid.-1988.-Vol.140.-P.324-325. (103)
91. Mogil R.J., Radvanyi L., Gonzalez-Quintial R., Miller R., Mills G., Theofilopoulos A.N. Fas (CD95) participates in peripheral T cell deletion and associated apoptosis in vivo. // International Immunology.-1995.-Vol.7.- P.1451-1458.
92. Monso E et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.-1995.-Vol.152.-№4.-P.1316-1320.

93. Newel M.K., Haughn L.J., Maroun R.C., Julius M.C. Death of mature T cell by separate ligation of CD4 and the T-cell receptor for antigen. // Nature.-1990.-Vol.347.-P.286-289. (115)
94. Noguera A., Batle S., Miralles C., Iglesias J., Busquets X., MacNee W., Agustí A. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. // Thorax.- 2001.- Vol.56.-№6.- P.432-437.
95. Noguera A., Sala E., Pons A. R., Iglesias J., MacNee W., Alvar G.N. Agustí. Expression of adhesion molecules during apoptosis of circulating neutrophils in COPD. // Chest.- 2004.-Vol.125.-№5.- P.1837-1842.
96. O'Shaughnessy T.C., Ansari T.W., Barnes N.C., Jeffery P.K. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.-1997.-Vol.155.-№3.-P.852-857.
97. Oshimi Y., Oda S., Honda Y., Nagata S., Miyazaki S. Involvement of Fas ligand and Fas-mediated pathway in the cytotoxicity of human natural killer cells. // The Journal of Immunology.-1996.-Vol.157.-№7.-P.2909-2915.
98. Peter K. J. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. // Chest.- 2000.-Vol. 117.-№1.-P.251-260.
99. Pletz M.W., Ioannas M., de Roux A., Burkhardt O., Lode H. Reduced spontaneous apoptosis in peripheral blood neutrophils during exacerbation of COPD. // The European respiratory journal.-2004.-Vol.23.-№4.-P.532-537.
100. Reinhard E. Voll, Martin Herrmann Edith A., Christian Stach Joachim R. Kalden. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. // Nature.-1997.-Vol. 390.-P.350-351.
101. Repine J.E. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.-1997.-Vol.156.- №2.-P.341-357.
102. Saetta M. Airway inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. /Supplement: inflammation in chronic obstructive lung disease- 1999.-Vol.160.-№ 5.- P.17-20.

103. Sandhu H.S. Psychosocial issues in chronic obstructive pulmonary disease.// Clinics in chest medicine.-1986.-Vol.7.-№5.-P.629-642.
104. Scaffidi C., Fulda S., Scrivivan A., Friesen C., Li F., Tomaselli K.J., Debatin K.M., Kramer P.H., Peter M.E. Tow CD95 (APO-1/Fas) signaling pathways. //The EMBOjournal.-1998.-Vol.17.-№6.-P. 1675-1687.
105. Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. // Chest.-2000.-Vol.117,- №2.-P. 286-291.
106. Shapiro S. D. The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease. // Am. J. Respir. Crit. Care Med./ Supplement: inflammation in chronic obstructive lung disease -1999.- Vol. 160.-№ 5.-P.29-32.
107. Stalder T., Hahn S., Erb P. Fas antigen is the major target molecule for CD4+ T cell-mediated cytotoxicity. // The Journal of Immunology.-1994.-Vol. 152,- №3,- P.1127-1133.
108. Sun G., Stacey M.A., Vittori E., Marini M., Bellini A., Kleimberg J., Mattoli S. Cellular and molecular characteristics of inflammation in chronic bronchitis. // European journal of clinical investigation.-1998.-Vol.28.- Is. 5,- P.364-372.
109. Tsubata T., Wu J., Honjo T. B-cell apoptosis induced by antigen receptor crosslinking is blocked by a T-cell signal through CD40.// Nature.-1993.-Vol.364.-P.645-648.(173)
110. Van Beurden W.J.C., Dekhuijzen P.N.R., Harff G.A., Smeenk F.W.J.M. Variability of exhaled hydrogen peroxide in stable COPD patients and matched healthy controls. // Respiration.-2002.-Vol.69.-№3.-P. 211-216.
111. Vignaux F., Golstein P. Fas-based lymphocyte-mediated cytotoxicity against syngeneic activated lymphocytes: a regulatory pathway?// European journal of immunology.-1994.-Vol.24.-№4.-P.923-930.
112. Won-Dong K., Woo-Sung K., Younsuck K., Sang-Do L., Chae-Man L., Dong-Soon K., Young-Joo Ch. Abnormal peripheral blood T-lymphocyte subsets in a subgroup of patients with COPD. // Chest. 2002.-Vol.122.-№2.- P. 437-444.