

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

**На правах рукописи
УДК: 616.248.092.08.615.37**

Фаилова Гулбахор Фахридиновна

**РОЛЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ
ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

5А 720103 – Внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание академической
степени магистра**

**Научный руководитель:
кандидат медицинских наук,
доцент Давидьян А.А.**

Самарканд-2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Список условных сокращений	3
	Введение	4
Глава 1	Обзор литературы.....	7
	Современные проблемы бронхиальной астмы.....	7
	Роль иммунологических механизмов в возникновении и развитии бронхиальной астмы	12
Глава 2	Материал и методы исследования.....	25
Глава 3	Исследование функциональных показателей легких у больных бронхиальной астмы.....	36
Глава 4	Особенности продукции иммуноцитокина ИЛ-4 у больных бронхиальной астмой	41
	Обсуждение	45
	Выводы	50
	Практические рекомендации.....	51
	Список использованной литературы.....	52

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АБА	- аллергическая бронхиальная астма
АР	- аллергический ринит
БА	- бронхиальная астма
ИФА	- иммуноферментный анализ
МОС	- максимальная объемная скорость
НБА	- неаллергическая бронхиальная астма
ОБО	- обратимость бронхиальной обструкции
ОФВ ₁	- объем форсированного выдоха за первую секунду
ПСВ	- пиковая скорость выдоха
СБА	- смешанная бронхиальная астма
ФВД	- функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
GINA	- Global Initiative for Asthma
IL	- интерлейкин

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы: Бронхиальная астма является глобальной медико-социальной проблемой [7,24,78,112]. Сегодня в мире насчитывается около 300 миллионов больных БА. Согласно прогнозам к 2025 г. этот показатель может составить 400 миллионов. В России ежегодно регистрируется около 115 тысяч впервые выявленных больных. В 2007 г. на учете состояло более 1,2 миллионов больных астмой. Эта болезнь является причиной более 2 миллионов дней временной нетрудоспособности работающего населения и 4 миллионов дней госпитализации ежегодно на территории России (по данным Федерального государственного статистического наблюдения). В структуре инвалидности удельный вес БА среди болезней органов дыхания составляет 64,9%, а в трудоспособном возрасте 80,9% [54, 68,69].

Проблемы диагностики и лечения БА связаны с выраженным клиническим полиморфизмом болезни [23,45,67,112,156]. Выделяют аллергический и неаллергический фенотип БА, с быстрым и медленным прогрессированием снижения функции легких, с эозинофильной и нейтрофильной инфильтрацией, терапевтически чувствительную и терапевтически резистентную. Неблагоприятным прогнозом отличается тяжелая терапевтически резистентная БА, что связано с неконтролируемым воспалением. В последние годы предметом пристального внимания пульмонологов всего мира является проблема тяжелого, неконтролируемого, резистентного к лечению течения БА, сопровождающегося высокой частотой инвалидизации и смертности больных [1,15,34,67,39,90,156]. Недостаточная эффективность базисной терапии в условиях регулярного лечения может быть ассоциирована дисбалансом цитокинов с последующим прогрессированием воспаления и ремоделирования дыхательных путей (ДП), в значительной мере обуславливающих сохранение у пациентов симптомов бронхиальной гиперреактивности и обструкции бронхов [4,6,23,89,56,78].

Сегодня сформулированы клинические критерии фенотипов БА, но патофизиологические аспекты их развития остаются не до конца ясными [4,89,45,78,156]. В связи с этим выяснение патогенетических механизмов БА является актуальным, поскольку невозможно с позиции современных знаний предложить индивидуализированный подход к терапии этой болезни.

Таким образом, изучение продукции противовоспалительных цитокинов являющихся эндогенными регуляторами иммунных и воспалительных процессов в организме является весьма актуальным.

Цель исследования:

Изучить клинико-диагностическую и регуляторную информативность уровня продукции противовоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками у больных бронхиальной астмой.

Задачи исследования.

1. Изучить особенности клинического течения БА различных фенотипических вариантов заболевания.
2. Изучить особенности продукции противовоспалительных биомаркеров в сыворотке крови у больных БА.
3. Установить взаимосвязь биомаркеров с клинико-функциональными характеристиками больных БА.
4. Оценить эффективность иммунофармакотерапии с включением современных иммуностропных препаратов.

Научная новизна.

Проведена комплексная оценка характера продукции, в частности интерлейкина-4, в зависимости от фенотипической формы и тяжести течения БА среди жителей Самаркандского вилоята. Выявлено, что высокое содержание цитокина ИЛ-4 наиболее выражена у больных с АБА. Итоги исследования показателя цитокинового спектра ИЛ-4 при различных формах БА научно обосновывают разнообразие механизмов формирования данной патологии.

Практическая значимость.

Результаты изучения уровня IL-4 показали, что период обострения БА, особенно, при тяжелом ее течении сопровождается дисбалансом, степень которого зависит от клинико-патогенетического варианта заболевания. Изучение цитокинового профиля и дифференцированный подход к больным БА в зависимости от клинико-патогенетического варианта увеличивает возможности диагностики, прогноза течения БА, необходимого для достижения контроля над заболеванием и способствует оптимизации терапии.

Изучение механизмов патогенеза БА в частности цитокинов противовоспалительного каскада иммунитета расширяет диагностические возможности и способствует прогнозированию исхода заболевания.

Структура и объём диссертации.

Диссертация, изложенная на 70 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, материалов исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 180 источников. Диссертация иллюстрирована 10 рисунками и 5 таблицами.

Глава I
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ПРИРОДЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.

К числу типичных заболеваний мультифакториальной (полигенной) природы относится бронхиальная астма. Семейные, близнецовые и генетико-эпидемиологические исследования установили важную роль наследственности в детерминации атопической и других форм этого заболевания (113,125,156,167,170). Астма является результатом взаимодействия между факторами окружающей среды и генетической устойчивостью или чувствительностью к ним. Количество генов, связанных с развитием астмы, не было точно установлено.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое персистирующее воспалительное заболевание дыхательных путей с участием клеток (тучных, эозинофилов, Т-лимфоцитов), медиаторов аллергии и воспаления, сопровождающееся гиперреактивностью и вариабельной обструкцией бронхов, что проявляется приступом удушья, появлением хрипов, кашля или затруднения дыхания, особенно ночью и/или ранним утром. (21,25,36,78,89,157).

Бронхиальная астма относится к числу наиболее распространенных заболеваний в современном обществе. Так, среди взрослого населения болезнь регистрируется более чем в 5%; в пределах детского населения - 10% (2,9,16,36,47), при этом болезнь учитывается у 1 из 4-5 больных (1,6,16,26,49,68).

Согласно определению, данному в Международном консенсусе (3,7,9,10,39,88,89), в основе формирования бронхиальной астмы как заболевания лежит хроническое воспаление в дыхательных путях. Определение не содержит конкретных данных о причинах болезни, поскольку на сегодняшний день этиология бронхиальной астмы, как и большинства других внутренних заболеваний, остается неизвестной. Тем не

менее, наследственная предрасположенность рассматривается как основополагающий фактор формирования бронхиальной астмы, подтверждаемый многочисленными генетико-эпидемиологическими, семейными и близнецовыми исследованиями (2,5,34,57,90,91,110,170).

Bray G.W. в 1930 г. впервые показал высокий риск возникновения бронхиальной астмы, когда у кого-либо из членов семьи отмечалось аллергическое заболевание. При изучении детской заболеваемости было отмечено, что если один из родителей болен бронхиальной астмой, то риск развития БА у ребенка в три раза выше по сравнению со здоровыми семьями и в шесть раз выше, если оба родителя больны астмой.

Факторы, детерминирующие развитие бронхиальной астмы, отличаются многообразием и могут быть объединены в 2 большие группы - генетические и средовые (4,56,67,99,119,135). Было установлено, что бронхиальная астма не относится к числу моногенных заболеваний, таких как муковисцидоз; появление клинических симптомов болезни является результатом взаимодействия средовых и генетических факторов (112,135,159). Большинство современных исследователей генетический компонент бронхиальной > астмы рассматривают как полигенную систему с комплексным эффектом отдельных генов, каждый из которых в отдельности не способен (или крайне редко способен) вызвать болезнь (6,9,110,129). Таким образом, бронхиальная астма, как и многие распространенные в популяции заболевания (34,55,78,120), рассматривается как полигенная болезнь с наследственной предрасположенностью или как мультифакториальная болезнь.

Генетическими маркерами предрасположенности к БА считаются определенные HLA-антигены (главного комплекса гистосовместимости, расположенного на коротком плече 6 хромосомы). Как установлено Петровой М.А. (2006), у больных БА по сравнению со здоровыми людьми гораздо чаще встречаются антигены В13, В21, В35 и DR5. Существуют сообщения о частой встречаемости у больных БА также антигенов А2, В7,

B8, B12, B27, DR2. Наличие этих антигенов значительно повышает риск развития БА. Напротив, антигены A28, B14, BW41, DR1 являются «защитными» в отношении развития БА.

Как и для любого другого мультифакториального заболевания, при определении генетических детерминант БА осуществляют кандидатное картирование, т.е. проводят анализ ассоциаций заболевания с полиморфными вариантами генов, функция белковых продуктов которых тесно связана с развитием изучаемой патологии. Такие гены называют генами - кандидатами. Учитывая сложность патогенеза астмы, предполагают, что число генов - кандидатов заболевания достаточно велико. Достоверное сцепление БА отмечено для локуса 5q31-q34, 2p32, 11q13, 6p 21.2 - 6p 12. В настоящее время известно, что с патогенезом atopической БА ассоциировано по меньшей мере 35 различных генов, которые можно разделить на основные группы:

1. Гены факторов антигенного распознавания и гуморального иммунного ответа. К ним относят прежде всего гены цитокинов (интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухолей и т. д.), гены главного комплекса гистосовместимости.
2. Гены факторов воспаления (медиаторов воспаления белковой природы).
3. Гены рецепторов цитокинов и агентов воспаления.
4. Гены внутриклеточных сигнальных молекул. К этой группе можно отнести гены, кодирующие факторы транскрипции.
5. Другие гены, функционально имеющие отношение к БА, которые невозможно однозначно отнести ни к одной из указанных групп. В их числе можно рассматривать, например, исследуемые отечественными учеными гены системы биотрансформации ксенобиотиков.

В настоящее время выделяют два наиболее тесно связанных с бронхиальной астмой фенотипа: гиперреактивность дыхательных путей и атопия (70,71,74).

В формировании обструкции бронхов при БА участвуют иммунные реакции I, III и IV типов (34,67). Чаще других ведущую роль играют механизмы гиперчувствительности первого (анафилактического) типа, в которых принимают участие IgE и G4 (27,97).

В патогенезе аллергической БА выделяют 4 фазы: иммунологическую, патохимическую, патофизиологическую и условно-рефлекторную (45,123).

В первой - иммунологической фазе под влиянием аллергена В-лимфоциты секретируют специфические антитела, преимущественно IgE. Поступивший в дыхательные пути аллерген захватывается макрофагом, расщепляется на фрагменты, связывается с гликопротеидами II класса комплекса гистосовместимости и транспортируется к клеточной поверхности макрофага. Далее активизируется субпопуляция Т-хелперов (Т_H2), которая продуцирует ряд цитокинов, участвующих в осуществлении аллергической реакции I типа, что приводит к активации и синтезу В-лимфоцитами IgE и IL-4, активации и дифференциации тучных клеток и эозинофилов.

Образовавшиеся IgE и IL-4 фиксируются на поверхности клеток-мишеней аллергии I (тучных клетках и базофилах) и II порядка (эозинофилах, нейтрофилах, макрофагах, тромбоцитах) с помощью клеточных Pс- рецепторов. Основное количество тучных клеток и базофилов находится в подслизистом слое. При стимуляции аллергеном их количество увеличивается в 10 раз. Наряду с активацией *Th2* тормозится функция субпопуляции Т- хелперов *Th1*, основная функция которых - развитие замедленной гиперчувствительности. *Th1*-лимфоциты секретируют у-интерферон, который тормозит синтез реакинов (IgE) В-лимфоцитами (45,87).

Патохимическая стадия характеризуется тем, что при повторном поступлении аллергена в организм больного происходит его взаимодействие с антителами-реагинами (в первую очередь IgE) на поверхности клеток-мишеней аллергии. При этом происходит дегрануляция тучных клеток и

базофилов, активация эозинофилов с выделением большого количества медиаторов воспаления, которые вызывают развитие патофизиологической стадии патогенеза (4,67,156).

Под влиянием аллергена возникают приступы удушья, выражающиеся в затруднении выдоха, появлении свистящего дыхания. Бронхиальная астма обычно приобретает хронический характер и часто осложняется эмфиземой легких, разрастанием соединительной ткани вокруг бронхов и изменениями в мышце правого желудочка сердца с последующим развитием сердечной недостаточности. Атопическая (экзогенная) форма бронхиальной астмы относится к числу аллергических заболеваний, фенотипическим признаком которых является увеличение иммуноглобулина класса E (9,15,25).

На сегодня известно, что данное заболевание имеет широкий клинический полиморфизм симптоматики от повышенной чувствительности бронхов у практически здоровых людей до летальных форм. Клиническая симптоматика бронхиальной астмы зависит от этапа развития болезни, клинико-патогенетического варианта, тяжести течения, фазы заболевания и возникающих осложнений (67,145).

Таким образом, генетическая основа бронхиальной астмы является комбинацией полностью независимых (с генетической точки зрения) или слабо связанных главных патогенетических составляющих болезни: предрасположенности к атопии и Th2-IgE опосредованному воспалению, к продукции специфических антител класса IgE и к бронхиальной гиперреактивности (78,146).

Очевидно, основные гены предрасположенности содержатся в хромосомах 5 и 11, причем особую роль играет кластер генов цитокинов в 5q31.1-33. Кроме того, существуют другие нерасшифрованные к настоящему времени механизмы, важную роль которых можно предположить при неаллергических вариантах заболевания. Независимость с генетической точки зрения переплетает указанные компоненты на уровне патогенетической реализации. Каждый из генетических факторов

предрасположенности повышает вероятность заболевания астмой, а их комбинация приводит к высокому риску развития заболевания, требующего минимального участия факторов внешней среды (45,89,129).

РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Общеизвестно, что характер клинических проявлений БА, как и других заболеваний, в известной мере определяется особенностями патогенеза заболевания. В связи с этим в работах, посвященных изучению БА, широко обсуждается роль в патогенезе данной патологии иммунологических механизмов. Современная концепция патогенеза БА базируется на признании ведущей роли в ее развитии IgE-опосредованных механизмов, приводящих к формированию иммунного (аллергического) воспаления дыхательных путей, составляющего патогенетическую основу этого заболевания [34].

Резистентность организма является общей чертой адаптации к изменяющимся условиям среды (56,90,159). Воздействие экстремальных факторов окружающей среды сопровождается структурно-функциональными изменениями иммунной системы человека, проявляющихся угнетением Т-системы и активацией В-системы (56,89,90). Изменения могут носить разнообразный характер от гиперактивации иммунной системы (ИС) до ее недостаточности, вплоть до глубокого иммунодефицитного состояния (ИДС), иммунологического паралича (45,78). Функция иммунной системы заключается в распознавании «своего» и «чужого», обезвреживании и удалении из организма последнего, независимо экзогенного или эндогенного происхождения (34,90).

По мнению О.Г.Алексеевой (2005), первичная реакция на внедрение эндогенных чужеродных веществ реализуется макрофагально-нейтрофильной системой, тогда как собственно иммунная система включается в работу вторично.

Несмотря на затрудняющую трактовку иммунных сдвигов, полиэтиологичность, разнообразие морфологических субстратов поражения,

клиническую гетерогенность группы обструктивных заболеваний легких накапливается все больше сведений о ключевой роли иммунной системы в персистировании воспалительного процесса в бронхолегочном аппарате. Многообразие и сложность иммунного ответа при поражении бронхов связаны с наличием в легких автономных иммунных механизмов, обеспечивающих течение реакций клеточного и гуморального иммунитета в бронхоассоциированной лимфоидной ткани, а также комплекса факторов неспецифической защиты легких, включающего системы фагоцитоза, комплемента, лизоцима, альфа I-трипсина, лактоферина и прочих (2,6,56,90,134).

У большинство больных бронхиальной астмой выявлено наличие вторичного иммунодефицита, главным образом, комбинированного: дефицит активности Т-лимфоцитов и фагоцитоза. У больных разными формами обструктивных заболеваний легких обнаружено повышение уровня сывороточного ферритина β 2-макроглобулина, снижение лизоцима, β -лизинов и иммуноглобулинов класса G и A, увеличение ЦИК. У больных повышен уровень CD25+ клеток, активированных Т- и В- лимфоцитов и естественных киллерных клеток. В ряде случаев наблюдали повышение или снижение фактора некроза опухоли L и интерлейкина – 1, у части больных выявлены аутоантитела к ДНК (45,89,149).

Из множества причин формирования индивидуальных особенностей течения БА особого внимания заслуживает изменения иммунного статуса (18,25,39,68) с закономерным негативным влиянием иммунных изменений на течение тяжелых форм заболевания (49,78). Поэтому изучение показателей иммунитета, в том числе изменения состава лейкоцитов как в периферической крови, так и в мокроте может не только углубить наши представления о патогенезе БА, механизмах влияния иммунного дисбаланса на формирование клинических проявлений заболевания, но и позволит определить новые перспективы лечения и реабилитации пациентов (45,89,92).

По данным литературы, уровень лейкоцитов крови у больных БА исходно находится в пределах нормальных значений ($7,8 \pm 0,7 \cdot 10^9/\text{л}$) и значительно не меняется на фоне лечения. Тем не менее, у больных с тяжелым течением заболевания наблюдается некоторое повышение уровня нейтрофилов, что может свидетельствовать о роли воспаления в возникновении заболевания (7,9,24,39). При этом яркие и ранние изменения признаков воспаления наблюдаются местно. Как известно, нейтрофилы являются важным фактором альтерации тканей (45,96,125). Помимо выделения большого количества биологически активных веществ (2,56,70) они высвобождают значительное количество метаболитов кислорода (6,24,82,123), включая супероксид анион (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидрохлорид, гидроксильный радикал (OH^\cdot) (42,90,146). Поэтому, повышение количества нейтрофилов мокроты указывает на их повреждающее действие на ткани легких.

По данным В.Б. Джальчиновой, Г.М. Чистякова (2006) в становлении аллергического воспаления большое значение имеет морфофункциональная характеристика эозинофилов, особенно эозинофилы пониженной плотности. В настоящее время выделяют две основные субпопуляции этих клеток, различающиеся по своей плотности. Эозинофилы нормальной плотности в зарубежной литературе получили название нормодансных, пониженной - гиподансных. Эозинофилы с пониженной плотностью обладают мембранными рецепторами к IgE с относительно слабым аффинитетом (CD23). Вместе с тем экспрессия этих рецепторов возрастает параллельно увеличению уровня IgE в крови. Благодаря наличию на мембране этих клеток рецепторов к иммуноглобулинам E, фракциям комплемента и другим биологически активным веществам в процессе аллергического воспаления эти клетки высвобождают в повышенном количестве различные ферменты, обладающие высокой протеолитической активностью (56,89).

У больных БА наблюдается повышение количества лимфоцитов и макрофагов в мокроте, что также говорит о воспалении и повреждении

бронхов. Макрофаги принимают активное участие в развитии местного воспаления, продуцируя высокотоксичные реактивные кислородные радикалы, (23,88,92), противовоспалительные цитокины, (30,127,128,169), которые участвуют в рекрутировании воспалительных клеток в альвеолы легких, (1,28,78,158) – нейтрофилов, базофилов и Т-лимфоцитов. (3,13,19,78,46).

Основной функцией моноцитов/макрофагов является участие в неспецифической защите от патогенных микроорганизмов и в запуске специфического иммунного клеточно-опосредованного ответа на чужеродный антиген. (34,78). Однако особое внимание в литературе последних лет уделяется участию моноцитов в индукции секреции противовоспалительных цитокинов. (42,94,105).

Таким образом, исследование лейкоцитарного состава как в периферической крови, так и в мокроте у больных БА указывает на роль местного и общего аллергического воспаления при повреждении тканей бронхов и их ремоделировании (4,12,78,136).

Цитокины и хемокины – белковые медиаторы, которые играют ключевую роль в управлении патофизиологическими процессами при бронхиальной астме (БА). На данный момент известно около 50 таких цитокинов и хемокинов [1,34,56,110]. Цитокины участвуют в развитии хронического воспалительного процесса и отвечают за характер течения воспалительной реакции. При БА в воспалительный процесс вовлекаются эффекторные клетки воспаления: эозинофилы, тучные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты, дендритные клетки, базофилы, нейтрофилы. Эпителиальные клетки, миоциты и фибробласты, также ответственны за синтез и высвобождение медиаторов воспаления и могут быть их основным источником [2,13,18,39,56]. Этим можно объяснить активность воспаления при отсутствии провоцирующего фактора. Синтез цитокинов запрограммирован генетически, он кратковременен и регулируется ингибиторами [3, 14,56,67].

Медиаторы воспаления вызывают бронхоконстрикцию, экссудацию плазмы, гиперсекрецию слизи, активацию и вовлечение воспалительных клеток, способствуют развитию фиброза за счет депозиции коллагеновых волокон в собственной пластинке слизистой оболочки, вызывают гиперплазию и гипертрофию миоцитов стенки бронхов, приводят к ангиогенезу, повышают секрецию желез подслизистого слоя и нарушают иннервацию стенки дыхательных путей [11,45,89,120].

Цитокины связываются с рецепторами, которые локализируются на мембранах иммунокомпетентных клеток, эпителиальных, эндотелиальных и гладкомышечных, а вне клетки – с растворимыми рецепторами, которые транспортируют их в очаг поражения и выводят из сосудистого русла. Синтез рецепторов протекает более интенсивно и длительно, чем синтез цитокинов, что обуславливает более полную реализацию их биологического эффекта в очаге поражения и быстрое удаление из организма [3]. Цитокины являются белковыми медиаторами и выполняют пусковую функцию в координации и персистировании воспалительного процесса при БА, хотя роль каждого из них до конца не выяснена. Воспалительный процесс при БА уникален по своей природе: стенки дыхательных путей инфильтрированы Т-лимфоцитами с Th2-фенотипом, эозинофилами, макрофагами моноцитами и тучными клетками. Вовлекаемые в воспаление тучные клетки и эозинофилы, которые являются одними из наиболее агрессивных эффекторных клеток, также секретируют цитокины Th2-профиля, индуцируя Th2-лимфоциты. Таким образом, создается порочный круг, поддерживающий характерное воспаление в стенке дыхательных путей, но, несмотря на достигнутые успехи в этой области иммунологии, окончательные механизмы персистенции Т-лимфоцитов в очаге воспаления до сих пор остаются невыясненными. В стадии обострения БА увеличивается количество эозинофилов, нейтрофилов и тучных клеток, повышается выброс гистамина и лейкотриенов из эозинофилов и тучных клеток, вызывая бронхоконстрикцию, отек стенки дыхательных путей

и гиперсекрецию слизи. Th2-лимфоциты продуцируют такие цитокины, как интерлейкины (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) и колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ). Механизм, активирующий Th2-тип клеток, полностью не изучен. Но существует версия о возможном влиянии самого антигена или антиген-презентирующей клетки на развитие воспалительной реакции. Дендритные клетки одними из первых взаимодействуют с антигеном, осуществляя первичный контакт иммунной системы организма с экзогенным аллергеном. К примеру, наличие костимулирующих молекул на поверхности антиген-презентирующих клеток, в частности соединение молекулы B7.2 /CD28, может приводить к активации Th2-клеток воспаления [23,47,78].

В последнее время изучается роль тимус-стромального лимфопоэтина (TSLP) в развитии аллергического ответа при БА [18,26,45,108]. Он продуцируется преимущественно эпителиальными клетками и активированными тучными клетками дыхательных путей, а также кератиноцитами кожи. TSLP взаимодействует с дендритной клеткой, после чего она инициирует дифференцировку нативных Т-лимфоцитов CD4⁺ в клетки с Th2-фенотипом. Помимо этого, он способен подавлять синтез Th1-цитокинов, например интерферона- γ (INF- γ). В свою очередь, активация Th2-клеток воспаления ведет к усилению синтеза иммуноглобулина E (IgE) В-лимфоцитами под влиянием IL-4, который активно участвует в синтезе IgE В-лимфоцитами. Синтезированный IgE взаимодействует с тучными клетками, активируя их. Процессы дифференциации, миграции и патобиологические эффекты эозинофилов развиваются под воздействием ГМ-КСФ, IL-13 и IL-5. При этом эозинофилы в стенке бронхов становятся более жизнеспособными, синтезируют большой объем лейкотриенов, оказывающих цитотоксическое действие на клетки дыхательных путей. Цитокины регулируют экспрессию адгезивных молекул на эпителиальных клетках дыхательных путей. Например, IL-4 повышает экспрессию молекулы адгезии эндотелия сосудов 1-го типа (VCAM-1) на эндотелиальном слое сосудов и эпителии

дыхательных путей. Эта молекула имеет способность к вовлечению эозинофилов и лимфоцитов [50,67,92].

Анализ изменений иммунологического статуса у больных БА показал, что в фазе обострения заболевания наблюдается снижение содержания CD4+, CD8+ и CD25+ лимфоцитов, которые, как известно, принимают участие в клеточном иммунном ответе (12,23,91,156). В группе больных, по сравнению со здоровыми лицами количество активированных Т-лимфоцитов заметно снижено. Как известно, Th1 лимфоциты участвуют в клеточном иммунном ответе, Th 2 лимфоциты - в гуморальном иммунном ответе (8,10,20,31). Маркером активации Th1 лимфоцитов является IL 4, Th2 лимфоцитов - IFN- γ . В результате изучения изменения цитокинового статуса у больных БА было выявлено достоверное повышение IL-4, и снижение IFN- γ . Таким образом, можно говорить о поляризации иммунного ответа у больных БА в сторону Th1 зависимого ответа.

Общепризнанным является тот факт, что БА является Th-2 опосредованным заболеванием. Известно, что IL-4 продуцируется Th-2 лимфоцитами, а IFN- γ является основным Th-1 цитокином (5,28,74,90). Но есть также данные о том, что у больных БА в фазу обострения происходит активация обоих альтернативных субпопуляций Т-хелперов (78,90). Также при определенных условиях, особенно при ассоциации БА с оппортунистической флорой, существенная роль принадлежит Т-хелперам 1 типа и соответствующим им цитокинам, играющим важное значение в защите от бактериальной и вирусной агрессии. Это позволяет объяснить повышение уровня IFN- γ у больных БА.

IL-4 впервые описан в 1982 г. Паулем [166]. Он, как и IL-2 и IL-3, относится к группе гемопоезинов. Раньше его называли VCGF-I (от англ. V-cell growth factor), также фактор роста В-клеток. Он представляет собой мономер, включающий 129 аминокислотных остатков. В силу разной степени гликозилирования этого цитокина мол. вес колеблется от 18 кД до 22 кД.

IL-4 является одним из медиаторов, ответственных за развитие воспаления по Th2-пути. Он участвует в продукции IgE В-лимфоцитами и экспрессии VCAM-1 на эндотелиальных клетках, вызывает миграцию эозинофилов из крови и индуцирует продукцию слизи. IL-4 стимулирует дифференцировку Th0-лимфоцитов в Th2-лимфоциты и, следовательно, секрецию IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13. Кроме того, он активирует выработку факторов роста, которые стимулируют ремоделирование дыхательных путей [16,67,89,104].

IL-4, введенный ингаляционным путем, вызывает повышение уровня эозинофилов в индуцированной мокроте и бронхиальную гиперреактивность у больных БА.

Источником IL-4 являются Т-хелперы, стимулированные митогеном, тучные клетки, неидентифицированные клетки стромы костного мозга. IL-4 - продукт субпопуляции активированных Т-клеток - действует через специфический рецептор.

Рецептор IL-4 выявлен на покоящихся Т-клетках, В-клетках, макрофагах, тучных клетках, на стромальных клетках костного мозга, клетках печени, мышцах, фибробластах [162]. Известно, что IL-4 усиливает экспрессию антигенов гистосовместимости II класса в покоящихся В-клетках, а также синтез иммуноглобулинов IgG и IgE после стимуляции липополисахаридом, поддерживает жизнеспособность и рост интактных Т-клеток, повышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов, усиливает пролиферацию предшественников гемопоэза при ответе на ростовые факторы. Терапевтический потенциал цитокина связан с его возможностью восстанавливать клеточный и гуморальный иммунитет [111, 153].

Рецепторы к IL-4 с мол. весом 139 кД представлены на поверхности клеток-мишеней, при этом их количество увеличивается в 5-10 раз при той или иной форме активации клеток. Мишени регуляторного действия IL-4, имеющие соответствующие рецепторы, относятся к самым разнообразным клеточным типам.

По отношению к В-клеткам IL-4 выступает в качестве кофактора пролиферации. Так, он не оказывает какого-либо влияния на покоящиеся В-клетки, однако, достаточно подействовать на них одним из специфических для данных клеток индуктором активации, чтобы проявилось биологическое действие IL-4: резкое повышение пролиферации данного типа клеток (34,145).

Известна, также способность IL-4, повышать уровень продукции IgE. Предположительно это происходит за счет усиления пролиферации клона клеток, продуцирующих данный класс иммуноглобулинов. При этом, чтобы такой клон ответил усилением продукции иммуноглобулинов, во всех случаях необходима предварительная специфическая (антигеном) или неспецифическая (митогеном) стимуляция отвечающих клеток. IL-4 - продукт субпопуляции активированных Т-клеток - действует через специфический рецептор (125,133).

Исследование иммунного статуса больных с БА, показывает, что абсолютное значение CD20+ (В-лимфоцитов) клеток выше нормальных значений. Это соответствует современным представлениям о том, что основной чертой иммунитета у больных БА является избыточная активация В-лимфоцитов и развитие IgE зависимых реакций (3,57,90,167) и свидетельствует, что нарушения гуморального звена иммунитета и IgE опосредованные реакции являются одним из ключевых звеньев патогенеза БА.

При анализе функции иммунной системы слизистых при ТБА выявлено наличие «воспалительной реакции» не только в слизистых бронхов, но также и в слизистых отдаленных областей, проявляющейся в инфильтрации слизистых лимфоцитами, активации эндотелиальных клеток и усиление на них экспрессии молекул ICAM-1, в этих областях выявлялось усиление синтеза ряда цитокинов (интерлейкинов 3 и 5, колонестимулирующего фактора гранулоцитов - макрофагов) и иммунодепрессивных факторов (67,68,72).

Целесообразность выявления конкретных дефектов, формирующих недостаточность иммунной защиты легких, и их роли в переходе острого воспалительного процесса в затяжной и хронический не вызывает сомнения, но главное место в современных клинических исследованиях в этом направлении принадлежит комплексной оценке иммунного статуса организма и прежде всего, функций циркулирующих иммунокомпетентных лимфоцитов.

Многочисленными исследованиями (9,19,35,67,111,134,168) доказано, что бронхолегочная патология сопровождается нарушениями иммунного статуса, проявляющимися угнетением субпопуляционного состава клеток, снижением неспецифических защитных факторов, развитием бактериальной сенсibilизации и аутоиммунизации. Дисфункция АМ и нейтрофилов на фоне дисбаланса клеточного и гуморального иммунитета является одним из факторов включения иммунопатологических реакций, опосредованных тканеповреждающими иммунными комплексами, которые мобилизуют местный иммунный ответ.

Отмечено, что обострение течения ТБА характеризуется количественным снижением циркулирующих в крови Т-лимфоцитов, часто в сочетании с депрессией их пролиферативной активности в тесте бласттрансформации с поликлональными митогенами (1,57,145).

В противоположность приведенным данным отдельные авторы указывают на отсутствие отклонений от нормы как количественных показателей Т- лимфоцитов у больных тяжелой бронхиальной астмой, (69,94). В связи с этим следует заметить что, возможно, различная выраженность сдвигов параметров иммунного статуса в патологических условия связана с региональными условиями проживания исследованных лиц в сочетании с генетически детерминированными особенностями иммунного ответа в популяциях (47,92,139).

Нарушение регуляторных иммунных механизмов в больше степени проявляются в неполноценности супрессорной функции лимфоцитов –

главного регулятора иммунного процесса (134,169). В период обострения БА отмечается существенное снижение уровня и функции Т-супрессоров и повышение содержания В-лимфоцитов. Но и при повышенном содержании В-клеток их функциональная активность была недостаточной, что сказывалось на уровне иммуноглобулинов в сыворотке крови: снижение уровня IgA и IgG и нормальное содержание IgM (45,79,120,156,162).

При изучении некоторых показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных атопической БА А.Т.Бобоев и Х.А.Ташпулатов (2005) выявили, что содержание Т-хелперов было достоверно меньше, чем у здоровых, уровень IgM был также снижен, а концентрация IgG не отличалась от нормы при легком течении заболевания и значительно снижалась при среднетяжелом.

В связи с этим важно отметить, что ведущим, с точки зрения иммунопатогенеза БА, является снижение общей супрессорной активности и подавление активности аллергенспецифических IgE, что подтверждается увеличением содержания IgE в сыворотке крови больных как атопической, так и инфекционно-зависимой формами БА (23,78,137,159). Причем, в последнем случае отсутствие аллергеноспецифических IgE к неинфекционным аллергенам указывает на синтез антибактериальных IgE (45,89). Следовательно, у больных БА имеет место поликлональный синтез IgE, являющийся ключевым этапом в реализации клинических проявлений аллергии с активации Th2-лимфоцитов, гиперпродукцией ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13 и снижением секреции ИФН активированными Т-лимфоцитами (25,47,67,79,148,170).

Согласно литературным данным последних лет, одной из причин недостаточной эффективности терапии БА является сложность патогенеза данного заболевания, которая в значительной мере связан с изменением состояния иммунной системы организма (11,26,28,139). Неблагоприятные факторы окружающей среды вызывают развитие иммунодефицитных состояний, а нарушения в иммунной системе, в свою очередь, могут служить

либо причиной возникновения БА, либо существенным звеном ее патогенеза (34,123,151).

В генезе БА иммунодефицитное состояние играет ведущую роль, определяя возможность длительного персистирования бактериальной инфекции на фоне угнетения различных звеньев гуморального и клеточного иммунитета. Тяжесть клинических проявлений ТБА связана с комбинацией имеющихся дефектов иммунитета, однако, значимость отдельных затяжных воспалительных процессов в бронхолегочном аппарате и проявление их разнообразной симптоматики нуждается в дальнейших исследованиях (19,24,67).

Особенности течения тяжелой БА (ТБА) являются актуальной проблемой. Наравне с совместным ростом числа больных, страдающих этой патологией органов дыхания, отмечается устойчивая тенденция к увеличению числа больных, которые нуждаются в оказании неотложной помощи и часто госпитализируются в больницы в связи с тяжелым течением болезни.

Большое интерес представляет изучение причинных факторов, способных приводить к тяжелому течению обострения ТБА. Наиболее часто приводят к обострению ТБА инфекционные вирусные заболевания дыхательных путей. Человек, склонный к аллергическим реакциям, на вирусное респираторное заболевание отвечает повышенной продукцией интерлейкинов 4 и 5, что происходит вследствие высокой поляризации Th2-клеток.

Тяжелая форма БА характеризуется высокой степенью гиперактивности дыхательных путей, высоким уровнем сопротивления дыхательных путей воздушному потоку и резким снижением клинической эффективности бронхорасширяющих препаратов. Взаимосвязь всех трех составляющих тяжелого течения БА происходит из-за воспалительного процесса в дыхательных путях. Установлено, что высокое сопротивление дыхательных

путей находится в прямой корреляционной зависимости от степени аккумуляции воспалительных клеток в стенке бронхов.

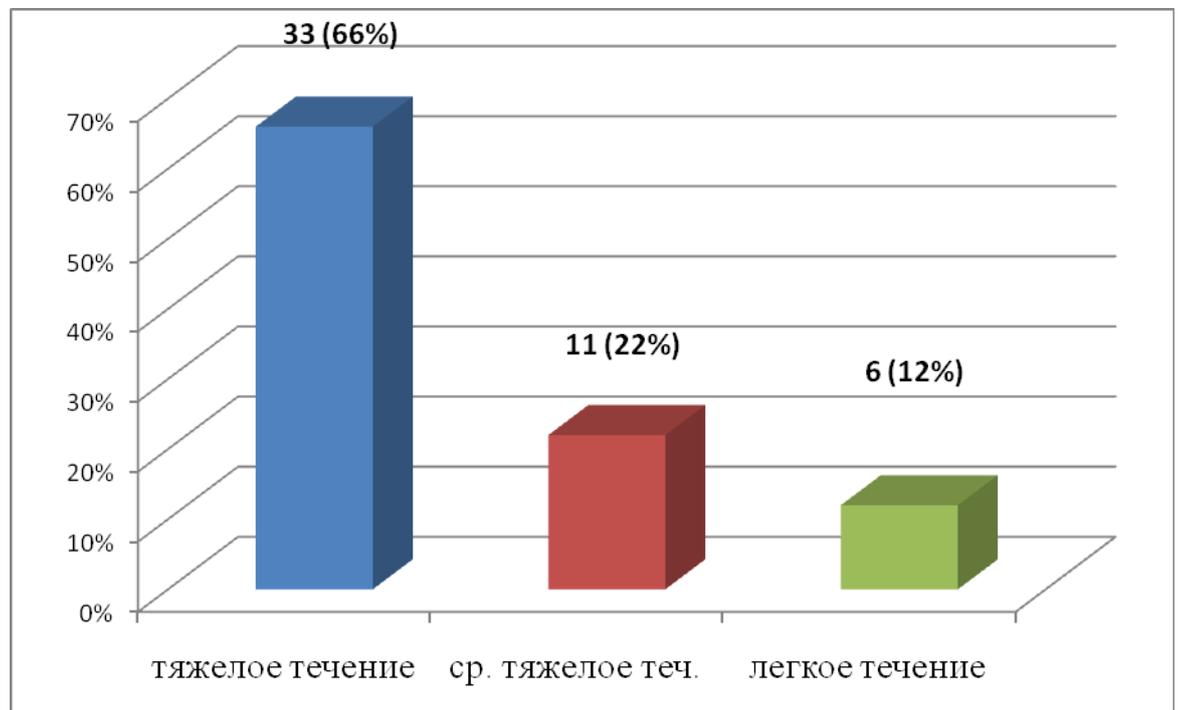
Таким образом, анализ литературы показывает о недостаточной изученности иммунных механизмов БА и отсутствие четких иммунологических критериев контроля течения и лечения заболевания. На наш взгляд определение иммунологических механизмов бронхиальной астмы тяжелого течения и выявление закономерностей иммунных изменений в зависимости от способов лечения и его результатов могут служить одним из основных звеньев решения проблемы лечения бронхиальной астмы.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В целях изучения клинико-иммунологических показателей у больных БА, обследовано 50 больных БА и 20 здоровых лиц вошедших в контрольную группу. Исследование проводились в отделении аллергологии и пульмонологии Центральной городской больницы №1, I интенсивной терапии Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. У всех пациентов наблюдался , среднее тяжести и тяжелая персистирующее течение заболевания, что соответствовало задачам исследования, и было приоритетным для включения больных в эту группу. Из общего количества у 33 (66%) больных была установлена БА тяжёлого течения, у 11 (22%) - среднетяжелого течения, у 6 (12%) - легкого течения.

Диаграмма 1.



Возраст больных находился в пределах от 25 до 60 лет и составил в среднем, $42,58 \pm 0,72$ года. В наших исследованиях верификация диагноза

была проведена при определении тяжести критериев ВОЗ с модификации GINA (2006 г). Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

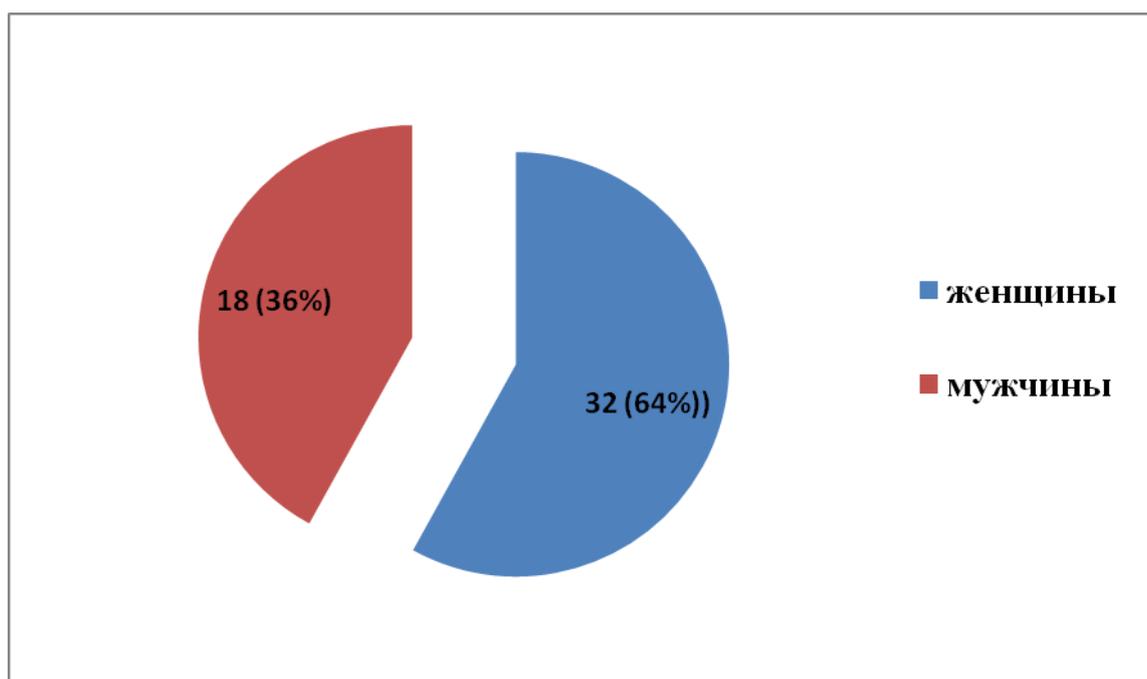
Таблица 1.

Распределение больных БА в зависимости от возраста и пола

№	Возраст больных, лет	Пол больных		Всего
		Мужчины	Женщины	
1.	25-35	2	6	8
2.	36-45	5	8	13
3.	46-58	10	16	26
4.	59 и старше	1	2	3
Всего:		18	32	50

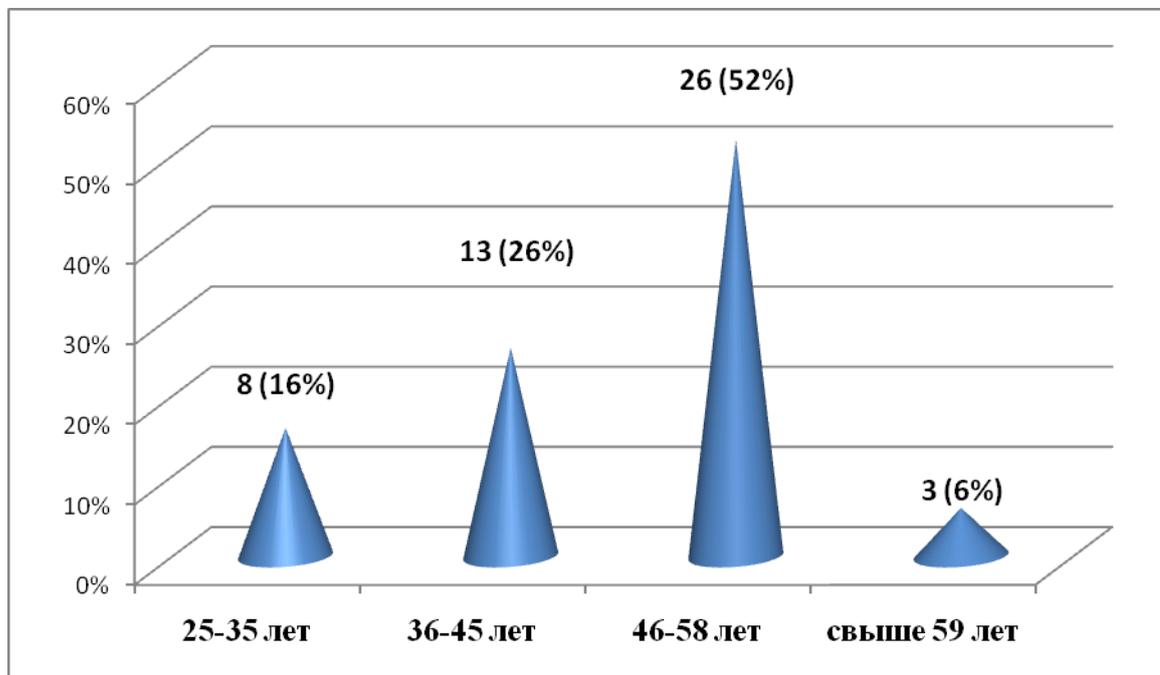
Среди всех обследованных женщины составили 32 (64%), мужчины – 18 (36%). БА чаще была диагностирована у лиц женского пола, чем у мужского пола, что соответствует данным литературы.

Диаграмма 2.



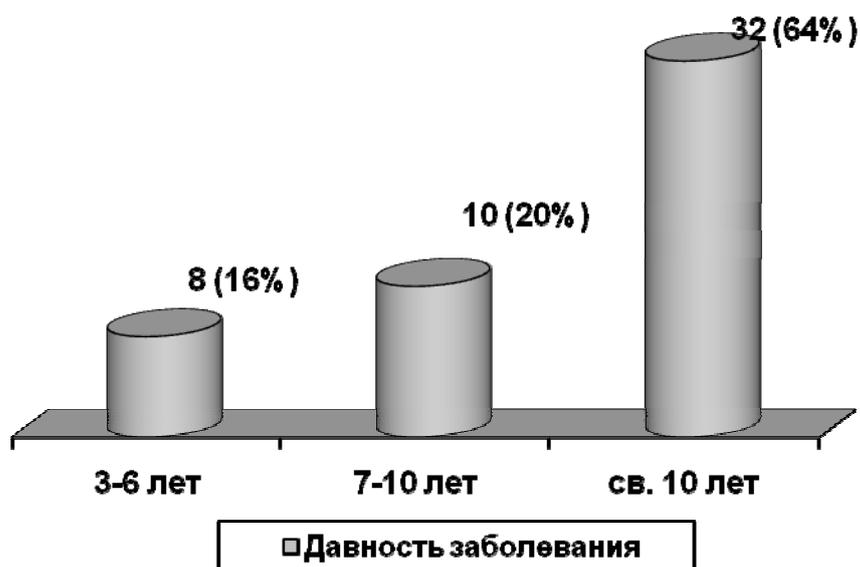
В возрасте 25-35 лет было 8 (16%) обследованных, 36-45 лет – 13 (26%), 46-58 лет – 26 (52%), свыше 59 лет – 3 (6%) больных. БА наиболее часто была выявлена у лиц в возрасте 36-58 лет 39 (78%).

Диаграмма 3.



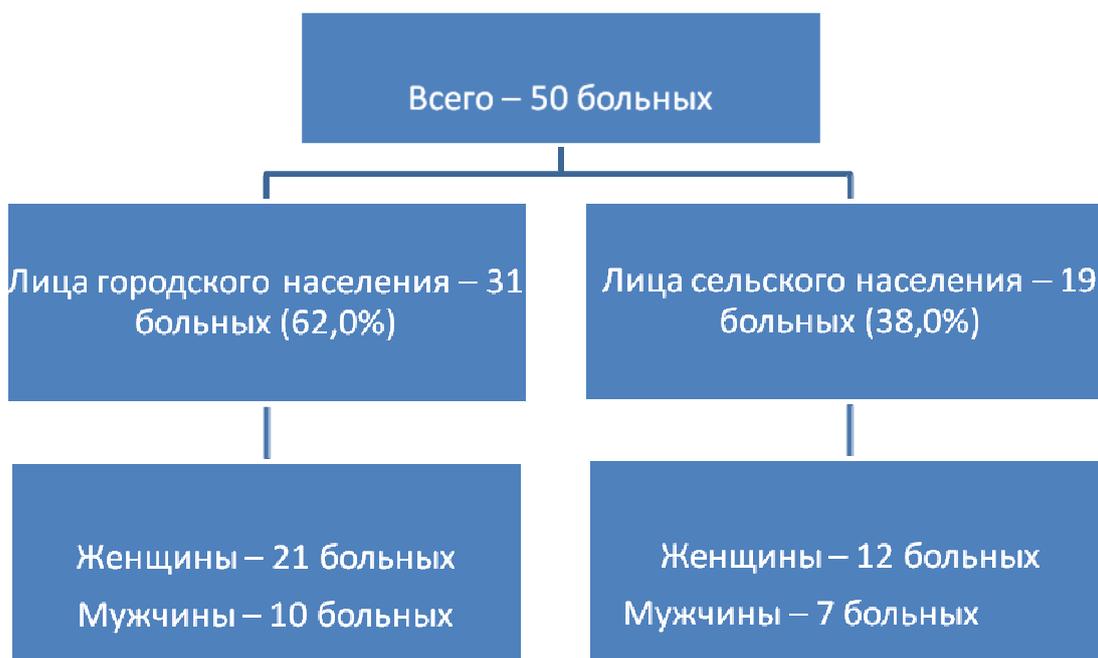
В наших исследованиях преобладали больные с давностью заболевания более 10 лет (60%), у 16% больных давность заболевания составила 3-6 лет, у 24% - 7-10 лет (рис 1.), что свидетельствует о длительности заболевания бронхиальной астмой. Из числа зарегистрированных больных только 20,0% состояли на учете в медицинских учреждениях по поводу своего заболевания.

Диаграмма 4. Распределение больных в зависимости от давности заболевания



По данным литературы БА чаще встречается у лиц городского населения, что в первую очередь связано с загрязнениями окружающей среды. Среди наших больных лица городского и сельского населения составили 52,5% и 47,5% ($P > 0,05$) соответственно, что в свою очередь указывает на повышение количества астмогенных факторов в городе (диаграмма 5).

Диаграмма 5. Распределение больных в зависимости от места жительства



Все обследованные в зависимости от течения БА были распределены на 3 группы: в первую группу вошли 6 больных БА с легким течением, во вторую 11 больных БА со среднетяжелым течением, в третью – 33 больных БА с тяжелым течением БА. Контрольная группа была составлена из 20 практически здоровых лиц (доноры). Обе группы больных БА были сопоставимы по основным клинико-anamnestическим показателям.

Степень тяжести БА устанавливалась в соответствии с положениями, определенными Глобальной инициативой по профилактике и лечению БА (GINA, 2006 г.), и базировалась на следующих показателях:

- количество ночных симптомов в месяц, неделю, сутки;
- количество дневных симптомов в неделю, день;
- выраженность нарушений физической активности и сна;
- объем форсированного выдоха за 1 секунд (ОФВ₁) и пиковая скорость выдоха (ПСВ);
- суточные колебания величин ПСВ и ОФВ₁.

На основании вышеперечисленных критериев классификации бронхиальной астмы по тяжести течения, диагностировалось:

Легкое эпизодическое (интермиттирующее) течение БА

- Кратковременные симптомы реже 1 раза в неделю.
- Короткие обострения (от нескольких часов до нескольких дней).
- Ночные симптомы < 2 раз в месяц.
- Отсутствие симптомов и нормальная функция внешнего дыхания между обострениями.
- ПСВ и ОФВ₁: $\geq 80\%$ от должных.
- Разброс показателей ПСВ < 20%.

Легкое персистирующее течение БА

- Симптомы от 1 раза в неделю до 1 раза в день.
- Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон.
- Ночные симптомы > 2 раз в месяц.
- ПСВ и ОФВ₁: $\geq 80\%$ от должных.
- Разброс показателей ПСВ 20–30%.

Среднетяжелое течение БА

- Ежедневные симптомы.
- Обострения могут приводить к ограничению физической активности и сна.
- Ночные симптомы > 1 раза в неделю.
- ПСВ и ОФВ₁: 60–80% от должных.
- Суточный разброс показателей ПСВ > 30%.

Тяжелое течение БА

- Постоянное наличие симптомов.
- Частые ночные симптомы.
- Ограничение физической активности из-за симптомов астмы.
- ПСВ и ОФВ₁: $\leq 60\%$ от должных.
- Суточный разброс показателей ПСВ > 30%.

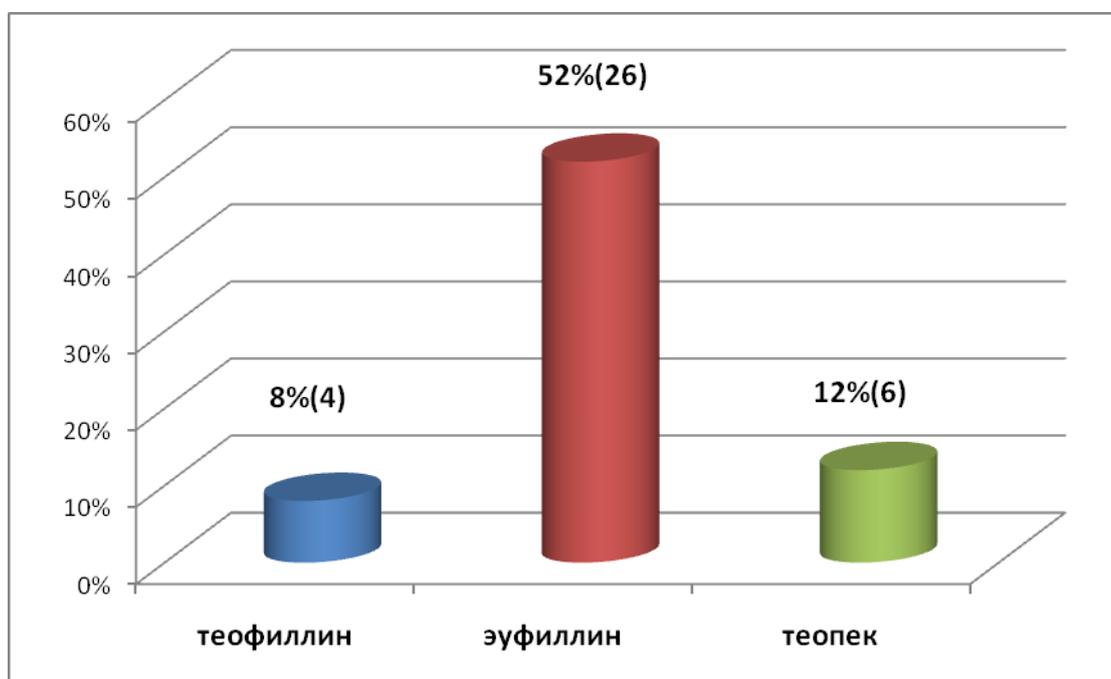
Лечение больных проводилось в палатах отделения аллергологии и пульмонологии. При этом важное значение придавалось назначению базисной гипоаллергенной диеты. Наблюдая за состоянием больного, одновременно объясняли правило пользования ингалятором, за частотой использования ингалятора и за применением других лекарственных средств. Обследование больных проводилось с использованием общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных методов. При постановке диагноза учитывались жалобы больных, данные анамнеза заболевания, наследственность, аллергический анамнез с учетом начальных признаков аллергии, течения и становления приступов. Учитывались количество приступов, способы их купирования. При оценке общего состояния больных было обращено внимание на методы медикаментозного лечения больных, особое значение отводилось фактору гормональной зависимости. У всех больных был диагностирован бронхообструктивный синдром с положительной реакцией на бронхолитический тест. Наблюдая за состоянием больного, одновременно объясняли правило пользования ингалятором, за частотой использования ингалятора и за применением других лекарственных средств.

Лекарственная терапия проводилась бронхорасширяющими средствами: стимуляторы B_2 -адренорецепторов короткого действия (сальбутамол, тербуталин, у 4 больных) было назначено при острых приступах и для профилактики приступов. Применялись карманные дозируемые ингаляторы, порошковые ингаляторы или растворов для ингаляций через небулайзер. B_2 -агонисты длительного действия (сальметер) применялись для предупреждения приступов, в т.ч. появляющихся в ночное время в таблетках (у 10 больных).

Метилксантины: теофиллин - для лечения или в сочетании с адреностимуляторами при остром приступе – у 8%(4) больных, аминофиллин (эуфиллин) в/в или в/м – у 52%(26) больных при остром приступе и неэффективности аэрозолей. Препараты теофиллина

продолжительного действия - Теопэк внутрь был назначен - для предупреждения ночных приступов – у 12%(6) больных.

Диаграмма 6.

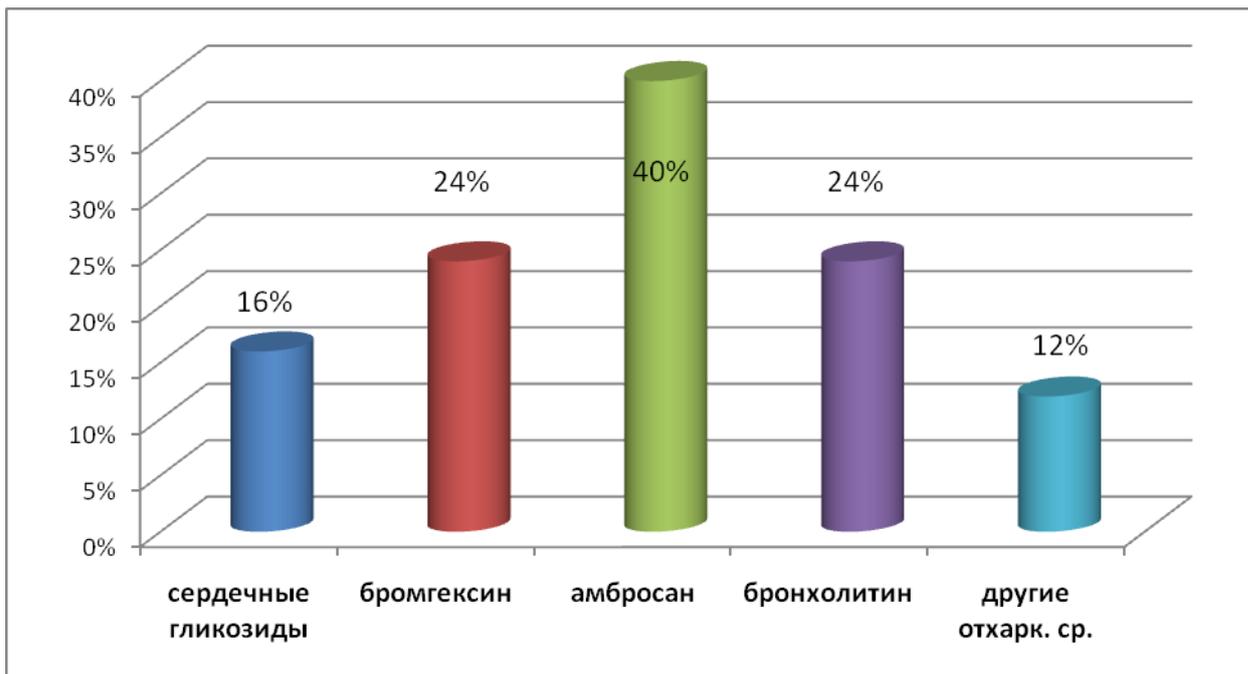


Антихолинергические средства (атровент, тровентол, беродуал) назначали в основном при выраженной бронхорее, а также при приступе чаще в сочетании с В₂-адреностимуляторами (у 16 больных).

У больных астмой наряду бронхолитической терапией ежедневно назначались глюкокортикоиды ингаляционно в пределах 400-800-2000 мкг или внутривенно 90-120 мг, с тяжёлой астмой - преднизолон 0,5 мг/кг внутрь коротким курсом.

Кроме основных групп лекарственных препаратов, у 16% (8) больных были применены сердечные гликозиды, у 44% (22) больных муколитическая терапия: у 12 (24%) - бромгексин, у 20 (40%) - амбросан, у 12 (24%) - бронхолитин и у 6 (12%) - другие отхаркивающие средства (диаграмма 7).

Диаграмма 7.



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 (ОФВ₁), максимальные объемные скорости потока кривой в точках, соответствующих объему легких 75%, 50%, 25% (МОС₇₅, МОС₅₀, МОС₂₅). 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).

Острый бронходилатационный тест проводили по общепринятой методике: за 48 ч до проведения исследования отменяли антигистаминные и противовоспалительные препараты, за 12 ч – метилксантины, за 8 ч – β_2 -

агонис-ты. После фиксирования исходных параметров спирометрии пациенту предлагали ингаляцию 2 доз β_2 -агониста короткого действия (сальбутамол). Затем через 10 и 30 мин повторно проводили спирометрию. Результаты пробы оценивали по $ОФВ_1$. Расчет проводился по формуле измерения обратимости отношением абсолютного прироста показателя $ОФВ_1$, выраженного в процентах к должному:

$$\Delta ОФВ_1 = \frac{ОФВ_{1\text{дилат}} (\text{мл}) - ОФВ_{1\text{исх}} (\text{мл})}{ОФВ_{1\text{долж}} (\text{мл})} \cdot 100\%$$

где $\Delta ОФВ_1$ – прирост показателя, $ОФВ_{1\text{исх}}$ – исходное значение, $ОФВ_{1\text{дилат}}$ - показатель после бронходилатационной пробы, $ОФВ_{1\text{долж}}$ - должное значение.

Обратимость бронхиальной обструкции считали положительной при приросте $ОФВ_1$ на 15% и более.

Определение уровня IL-4 в сыворотке крови.

Для проведения исследований использовали тест-системы для ИФА «ИФА-ИЛ-4» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

В наборе использовали принцип «сэндвич» - варианта твердофазного ИФА. Для реализации этого варианта использовали два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к IL-4. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок микропланшета), второе конъюгировано пероксидазой. На первой стадии анализа IL-4, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывался антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. Не связавшийся материал удалялся отмывкой. На второй стадии анализа иммобилизованный IL-4 взаимодействовал конъюгатом вторых

антител – пероксидаза. Количество связавшегося конъюгата считалось прямо пропорционально количеству IL-4 в исследуемом образце. После повторной отмывки активность фермента, связанного с поверхностью лунки микропланшета, проявлялся и измерялся добавлением хромоген-субстратной смеси, стоп-раствора и фотометрией при 450 нм. Интенсивность цветной реакции прямо пропорциональна количеству антигена в образце.

Результаты измеряли на современном иммуноферментном планшетном фотометре при длине волны 450 нм. Полученные данные при определении IL-4 в исследуемых группах сравнивали с показателями цитокинов у здоровых. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов непараметрической статистики на ПЭВМ с применением пакета прикладных программ STATISTICA.

Полученные при исследовании данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. Для количественной оценки взаимосвязи двух наборов данных использовали корреляционный анализ.

ГЛАВА 3.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.

Как известно, основной функцией дыхательной системы является обмен газов между вдыхаемым воздухом и венозной кровью. Вентиляция — это процесс, посредством которого легкие доставляют свежий воздух в альвеолы. Поэтому определение вентиляционной способности легких является ценным методом диагностики заболеваний легких и критерием определения их тяжести. Вентиляционная способность складывается из измерения количества воздуха в легких [общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем (ОО)] и скорости, с которой воздух может изгоняться из легких [форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)], форсированной жизненной емкости легких за 1 сек (ФЖЕЛ₁) в течение форсированного выдоха из ОЕЛ. Различают две главные формы нарушения вентиляционной способности легких: рестриктивную и обструктивную. Для обструктивной формы характерны снижение объема форсированного выдоха в 1 секунд, т. е. ОФВ₁, снижение отношение ОФВ/ЖЕЛ, нормальное значение общей емкости легких (ОЕЛ) нормальна (или увеличение), увеличение ОО в результате задержки выдыхаемого воздуха. При рестриктивной форме наблюдается уменьшение ОЕЛ.

Наши данные по изучению некоторых показателей функции внешнего дыхания представлены на диаграмме 8.

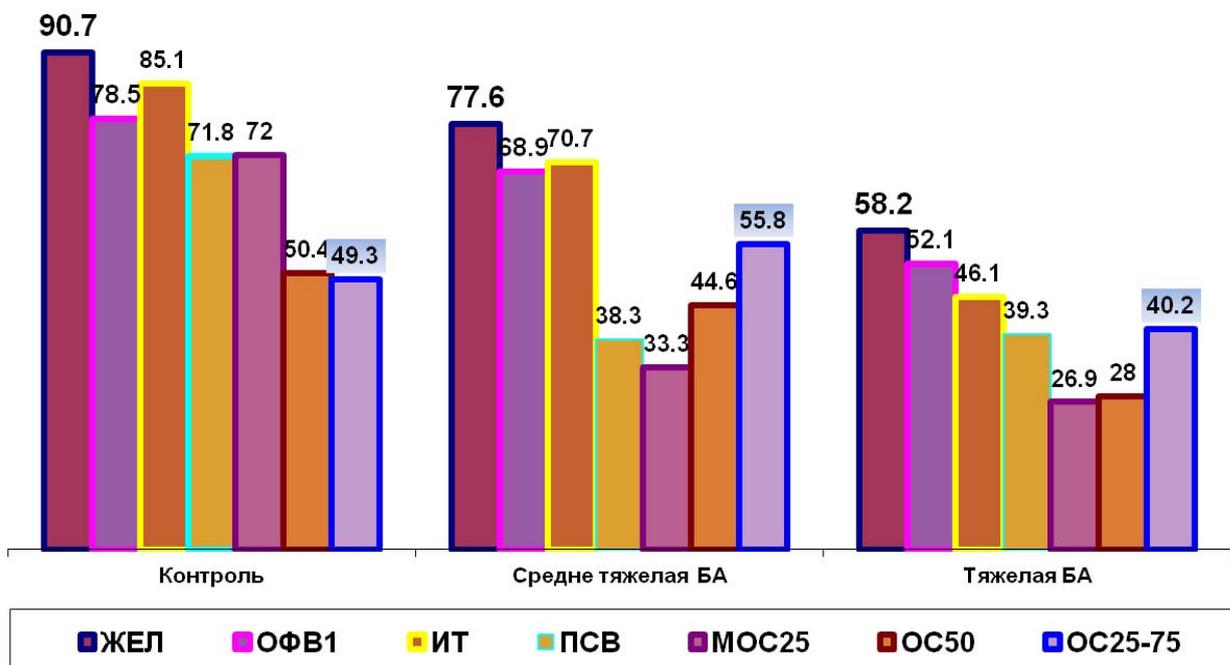


Диаграмма 8. Изменение показателей ФВД дыхания у больных

По нашим данным для бронхиальной астмы характерен обструктивный тип нарушения вентиляционной способности легких, что соответствует данным литературы. Степень снижения показателей легочных объемов и емкостей у больных БА(бронхиальная обструкция и скоростной показатель выдоха), по нашим наблюдениям, являются критерием тяжести заболевания. Действительно, у больных БА тяжелого течения, по сравнению с данными практически здоровых лиц и у больных среднетяжелой формой БА наблюдается достоверное снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ, в 1,7 и 1,9 раза соответственно), объем форсированного выдоха за 1 секунд (ОФВ1, в 1,6 и 1,7 раза соответственно), индекс Тиффно (ИТ, в 1,3 и 1,4 раза соответственно), пиковая скорость выдоха (ПСВ, в 2,0 и 2,1 раза соответственно), максимальный объем скорости (МОС 25 =1,2-1,6 раза соответственно), объем скорости в средних

бронхах (МОС 50=1,2-1,8 раза соответственно), объем скорости в крупных бронхах (ОС 75=2,2-2,4 раза).

Далее следующей задачей нашего исследования явилось изучение показателей ФВД в зависимости от пола больных (табл. 2).

Таблица 2.

Изменения ФВД больных БА в зависимости от пола

Показатели	Контроль	Мужчины	Женщины
ЖЕЛ %	90,7 ± 0,9	56,5 ± 4,6*	66,9 ± 4,7*
ОФВ1%	78,5 ± 1,0	52,6 ± 6,5*	44,1 ± 3,4*
ИТ %	85,1 ± 0,4	52,4 ± 5,4*	68,5 ± 5,6*
ПСВ %	71,8 ± 1,6	48,9 ± 3,1*	42 ± 1,6*
МОС 25 %	50,4 ± 0,9	42,3 ± 2,3*	39,3 ± 2,1*
МОС 50 %	72 ± 1,8	55,5 ± 3,4*	57,6 ± 2,5*
МОС 75 %	111,8 ± 2,9	87,6 ± 6,7**	82,7 ± 6,3*

Примечания по сравнению с контрольной группы

п - (*-<P0,05; **-<P0,02)

Наиболее выраженные изменение в показателях ФВД мы зарегистрировали у больных мужского пола, страдающих тяжелым течением БА. Показатели легочных объемов и емкостей у больных женского пола, по сравнению с нормой, также были снижены. ОФВ 1 достоверно ниже у лиц женского пола. Показатель степени бронхиальной обструкции – индекс Тиффно был резко снижен в группе больных мужского пола, скоростные показатели выдоха на уровне различных калибров бронхов - у женщин.

Течение болезни у больных БА способствовало ухудшению показателей функций внешнего дыхания (табл 3). Так, у больных БА с увеличением продолжительности заболевания происходило снижение показателей ЖЕЛ, ОФВ1, что свидетельствовало о повышении степени бронхиальной обструкции. Продолжительность заболевания имеет слабую

корреляционную связь со снижением показателя индекса Тиффно ($r=-0,1$), выраженную корреляционную связь со снижением пиковой скорости выдоха ($r=-0,5$). Максимальный объем скорости у больных не зависел от давности заболевания.

Таблица 3.

Изменение ФВД в зависимости от продолжительности БА

Показатели	Контрольная группа n = 20	Продолжительность БА		
		до 5 лет n = 10	6-10 лет n = 10	свыше 10 л n = 20
ЖЕЛ %	90,7 ± 0,9	68,1 ± 4,7	63,9 ± 6,2	60,2±5,3*
ОФВ1 %	78,5 ± 1,0	56,8 ± 6,2	49,4 ± 6,2	46,6±4,3*
ИТ %	85,1 ± 0,4	72,5 ± 8,5	68,2 ± 8,3	64,4±5,2*
ПСВ %	71,8 ± 1,6	58,2 ± 10,7	49,7 ± 6,6	48,2 ± 3,5**
МОС 25 %	50,4 ± 0,9	40,5 ± 3,5	28,9 ± 1,6	31,2±2,5
МОС 50 %	72 ± 1,8	50,8 ± 5,5	56,0 ± 2,4	46,0± 5,7*
МОС 75 %	91,8 ± 2,9	72,5 ± 9,3	64,4 ± 6,4	56,2 ± 3,8

Примечания по сравнению с контрольной группы

n - (*-<P0,05; **-<P0,02)

В наших исследованиях показатели легочных скоростей имели достоверные коррелятивные связи с увеличением давности заболевания. Показатели скорости воздуха в мелких и крупных бронхах и общей скорости достоверно были снижены в группе больных с продолжительностью БА свыше 10 лет. Это еще раз подтверждает тот факт, что с течением времени клиника БА становится более тяжелой, что способствует развитию осложнений: эмфизема, пневмосклероз, дыхательная и легочно-сердечная недостаточность. Эти осложнения в свою очередь еще глубже поражают иммунный гомеостаз и способствуют более глубокому поражению дыхательного аппарата с ухудшением функции внешнего дыхания.

Таким образом, тяжелая бронхиальная астма по нашим данным встречается у лиц среднего возраста. По сравнению мужчины, болеет этой формой БА чаще лица женского пола. Все больные имеют наследственную предрасположенность, передающуюся по материнской линии. При клиническом исследовании чаще обнаруживается экспираторная одышка, цианоз пальцев рук и носогубного треугольника, акроцианоз, участие в акте дыхания вспомогательной дыхательной мускулатуры и вынужденное положение (сидя, опершись руками на колени), сухой кашель, тахикардия, сухие свистящие (жужжащие) хрипы, усиливающиеся на выдохе и выслушиваемые как при аускультации, так и на расстоянии, коробочный перкуторный звук. Дыхательная недостаточность и легочно-сердечная недостаточность субкомпенсированной и декомпенсированной стадии, клинические и рентгенологические признаки эмфиземы легких являются частыми осложнениями БА тяжелого течения. Уровень нейтрофильного лейкоцитоза, эозинофилии и СОЭ являются показателями тяжести БА. Для больных с тяжелым течением характерны выраженное снижение показателей клеточного иммунитета и дефицит В-клеток, ответственных за гуморальный иммунитет и выработку иммуноглобулинов, что сопровождается снижением содержания IgG, IgA и IgM. Степень утяжеления клинической картины БА сопровождается ухудшением спирографических показателей, характеризующих степень бронхиальной обструкции.

ГЛАВА 4.

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ИММУНОЦИТОКИНА ИЛ-4 У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Согласно современным представлениям, БА рассматривается как гетерогенное по патогенезу заболевание, в основе которого могут лежать как истинные (специфические) аллергические, так и псевдоаллергические (неспецифические) механизмы, объединенные общим патогенетическим звеном – выбросом медиаторов аллергии, в частности IgE, оказывающих повреждающее действие на бронхи [17, 23].

Учитывая участие Т-лимфоцитов и их цитокинов в процессах Ig-переключения, нами у 45 больных тяжелой БА в сыворотке крови было проведено исследование уровня спонтанной продукции цитокинов: противовоспалительного ИЛ-4 во взаимосвязи с патогенетическими вариантами заболевания. Данный цитокин регулирует процессы аллергического воспаления и участвуют в регуляции специфического иммунного ответа, проявлением которого является синтез IgE.

Исследования показали, что уровень ИЛ-4 в общей группе больных тяжелым течением БА (диаграмма 9) существенно превышал значения контроля и составил 14,2 пг/мл (против 5,2 пг/мл в контроле).



Диаграмма 9. Уровень ИЛ-4 у больных в зависимости от патогенетической формы БА

При сопоставлении изучаемых показателей в группах больных с различными патогенетическими вариантами заболевания выявлено, что наиболее высокий уровень ИЛ-4 регистрировался при АБА. В данной группе содержание ИЛ-4 в 3 раза превышало уровень контроля и составляло 16,2 пг/мл. При НБА уровень ИЛ-4 оказался значительно ниже (10,8 пг/мл), тогда как при СБА приближался к АБА (14,4 пг/мл).

Следовательно, полученные результаты указывают на то, что у больных все исследованные варианты БА характеризуются увеличением содержания в сыворотке крови ИЛ-4, однако при этом, превалирование аллергических механизмов в патогенезе заболевания сопровождается наиболее высоким уровнем данного противовоспалительного цитокина, достоверно отличающимся от наблюдаемой при НБА (16,2 против 10,8 пг/мл).

В таблице 4 приведены сведения о содержании исследованного цитокина у больных, отмечавших наличие у близких родственников БА. Как видно, по сравнению с контролем, в данной группе больных уровень ИЛ-4 оказался выше нормы.

Таблица 4

Содержание ИЛ-4 у больных БА с семейной отягощенностью

Группы обследованных	ИЛ-4 (пг/мл)
Контроль (n=20)	5,1±1,09
Больные БА с семейной отягощенностью (n=32)	16,8±1,62**
Больные БА без семейной отягощенностью (n=18)	12,3±1,40**

Примечание:* - достоверно по сравнению с данными здоровых лиц (* - P<0,05, ** - P<0,01).

Эти данные свидетельствуют о том, что больные с отягощенной наследственностью по БА более предрасположены к активации Th2, запускающих синтез IgE.

При сопоставлении уровня цитокина IL-4 у больных БА в связи от гормонозависимости становится очевидным, что при стероидозависимой БА содержание IL-4 было выше контрольных значений. Средний уровень IL-4 у больных с выявленной СЗ составил $9,5 \pm 1,73$ пг/мл и был достоверно ниже значений, выявленных у больных БА общей группы ($P < 0,05$). В группе больных без СЗ уровень IL-4 был значительно выше контроля.

Таблица 5

Концентрация цитокина IL-4 у больных БА в зависимости от стероидозависимости

Группы обследованных	IL-4 (пг/мл)
Контроль (n=20)	$5,2 \pm 1,69$
Стероидозависимые (n=10)	$9,5 \pm 1,73$
Без стероидозависимости (n=33)	$15,2 \pm 1,17^{***\wedge}$

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными здоровых лиц (** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$); ^ - достоверно по сравнению с данными гормонозависимых больных $P < 0,05$

При сравнении двух групп больных БА определено достоверное снижение уровня IL-4 при гормонозависимой БА. Возможно, снижение уровней изучаемых показателей в данной группе пациентов БА связано с угнетающим действием на иммунитет системного действия получаемых гормонов.

Подводя итог по исследованию IL-4 при БА следует отметить, что изменения уровня изучаемого параметра, по-видимому, отражает состояние иммунной системы, характерного для каждого клинико-патогенетического варианта заболевания.

Наиболее выраженный дисбаланс в функционировании Th2 и Th1 (сдвиг в сторону преобладания активности Th2 и подавления Th1) определяется при БА, который проявляется гиперпродукцией ИЛ-4.

Дисбаланс цитокинового статуса поддерживает хроническое аллергическое воспаление, а также связанный с ним процесс апоптоза, приводящего к развитию интерлейкинзависимого вторичного иммунодефицитного состояния. Полученные данные раскрывают иммунологические особенности формирования БА, связанные с дисбалансом в функционировании Т-хелперов (Th2 и Th1) на фоне Т-клеточного иммунодефицита и повышенной активности В-лимфоцитов.

В наших исследованиях проводилась оценка терапевтической эффективности иммуномодулина у 25 (50%) больных со средней и тяжелой БА, принимавших более 1000 мкг беклометазона дипропионата в день. Использование иммуномодулирующего препарата иммуномодулина оказало положительное влияние на динамику ФВД и концентрацию цитокина интерлейкина-4, который достоверно снижался в динамике лечения. Следовательно, иммуномодулин оказывал супрессирующее действие на уровень ИЛ-4. Через 4 недели после приема препарата у больных БА удалось вдвое снизить дозу иГк, удалось достичь улучшения функциональных показателей легких, а также значительного уменьшения уровня эозинофилов в крови. Проведение комплексной терапии без иммуномодулина изменения показателей ФВД были не настолько значимыми. Результаты полученные с включением иммуномодулина свидетельствуют о более выраженном противоаллергическим действием комплексной терапии, включающей данный препарат.

Таким образом, в результате применения иммуномодулина при БА была отмечена высокая эффективность лечения, выражающаяся в сокращении длительности пребывания больных в стационаре, продолжительности обострения, купирования бронхообструктивного синдрома и физикальных изменений в легких.

ОБСУЖДЕНИЕ.

Бронхиальная астма занимает одно из первых мест по частоте встречаемости среди всех хронических неспецифических заболеваний легких. Несмотря на впечатляющие достижения современной фармакотерапии, проблема терапии и реабилитации больных, особенно с тяжелым течением БА остается актуальной медицинской проблемой (А.Г.Чучалин, А.М. Огородова, Ф.И.Петровский., 2005). Мировое медицинское сообщество предпринимает интенсивные попытки выработки единых подходов к диагностике и лечению этой патологии (Global Initiative for Asthma., 1993). Заболеваемость бронхиальной астмой с каждым годом имеет тенденцию к неуклонному росту, сопровождается снижением трудоспособности, преждевременной инвалидизацией. Трудности лечения данной патологии заключаются в том, что имеющийся обширный арсенал медикаментозных средств не всегда достаточно эффективен или приводит к различным осложнениям. Тяжелая бронхиальная астма связана с частыми угрожающими жизни обострениями и высоким риском смерти (Кузник Б.И., Васильев Н.В., Чернух А.М., 2002), что и обуславливает целесообразность дальнейшего изучения клинических, лабораторных, иммунологических проявлений заболевания и данных инструментального исследования больных.

Бронхиальная астма - чрезвычайно гетерогенное заболевание, причем, эта гетерогенность проявляется не только в различиях между отдельными больными, но и в динамике патологического процесса у каждого больного (125). Из множества причин формирования индивидуальных особенностей течения БА (56) особого внимания заслуживает генетическая предрасположенность, в связи с ее широкой распространенностью, составляющей от 13 до 85,4% (23,67,89,156) и закономерным негативным влиянием генетических факторов на течение патологии (5,37). В наших исследованиях у всех больных наблюдалась отягощенная наследственность

по бронхиальной астме или хроническим заболеваниям дыхательной системы и болезнь очень часто наследуется по материнской линии.

В отделении аллергологии и пульмонологии Центральной городской больницы №1, I и II интенсивной терапии Самаркандского филиала Республиканского научного центра Экстренной Медицинской помощи было обследовано 50 больных БА. У всех пациентов наблюдался инфекционно-зависимый вариант бронхиальной астмы, среднетяжелое или тяжелое течение заболевания. При постановке диагноза учитывались жалобы больных, данные анамнеза заболевания, наследственность, аллергический анамнез с учетом начальных признаков аллергии, течения и становления приступов. Учитывались количество приступов, способы их купирования. При оценке общего состояния больных было обращено внимание на методы медикаментозного лечения больных, особое значение отводилось фактору гормональной зависимости. У всех больных был диагностирован бронхообструктивный синдром с положительной реакцией на бронхолитический тест.

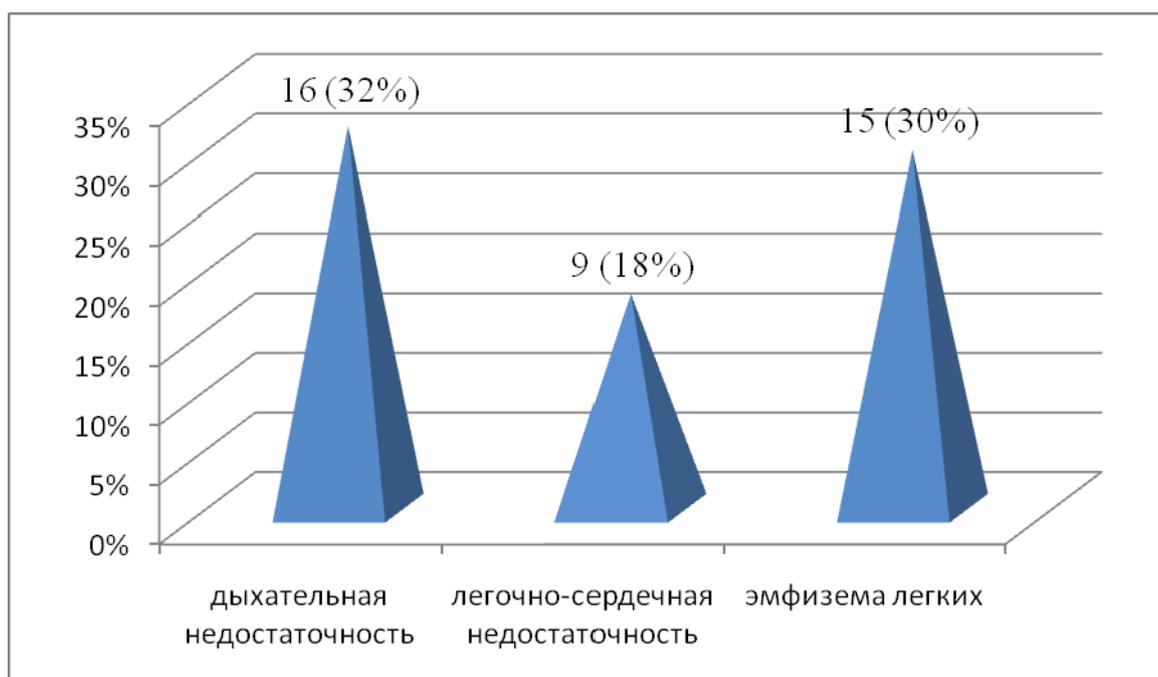
Из общего количества больных у 30 пациентов была установлена БА тяжёлого течения, у 10 - среднетяжелого течения, у 10 - легкого течения. Возраст больных составил в среднем $57,58 \pm 0,72$ года. Заболевание наиболее часто было выявлено у лиц в возрасте 36-60 лет 39 (78%) и у женщин 32 (64%), что соответствует данным литературы. Привалировали больные с давностью заболевания более 10 лет 32 (64%). Из числа зарегистрированных больных только 10 (20)% состояли на учете в медицинских учреждениях по поводу своего заболевания.

По данным литературы БА чаще встречается у лиц городского населения, что в первую очередь связано с загрязнениями окружающей среды. Среди наших больных лица городского и сельского населения составили 31 (62%) и 19 (38%) , что в свою очередь указывает на повышение количества астмогенных факторов в городе.

Наряду с общеклиническими и лабораторными методами исследования проводилось изучение параметров функция внешнего дыхания (ФВД) с помощью аппарата «Spirosift». При этом учитывались следующие показатели ФВД: ЖЕЛ (в норме 2,64), ОФВ (норма 2,22), ИТ (норма 83%), ПСВ (норма 5,62л/с), МОС25 (норма 1,58л/с), МОС 50 (норма 3,09л/с) МОС 75(норма 4,09л/с) .

При клиническом исследовании у всех больных было обнаружено экспираторная одышка, сухие свистящие (жужжащие) хрипы, усиливающиеся на выдохе и выслушиваемые как при аускультации, так и на расстоянии, коробочный перкуторный звук. Также у основного числа больных были выявлены сухой кашель, акроцианоз, тахикардия. Во время приступа у всех больных наблюдалось участие в акте дыхания вспомогательной дыхательной мускулатуры и вынужденное положение - сидя, опёршись руками на колени (или спинку кровати, стула).

Из осложнений БА, у 32% (16) больных была отмечена дыхательная недостаточность, у 18% (9) - легочно-сердечная недостаточность. У 30% (15) больных были установлены клинические и рентгенологически признаки эмфиземы легких. Хронический обструктивный бронхит, как сопутствующее заболевание, был выявлен у 12% (6) больных.



По нашим данным, изменение периферической крови является одним из важнейших методов диагностики БА. У больных БА среднетяжелого и тяжелого течения отмечаются значительные изменения лейкоцитарной формулы. У больных с тяжелым течением заболевания, по сравнению с практически здоровыми лицами и пациентами со среднетяжелой формой БА, исходно наблюдалось повышение уровня нейтрофилов, эозинофилов и СОЭ. Это свидетельствует о выраженности иммунного воспаления, т.к. нейтрофилы являются важным фактором альтерации тканей. Помимо выделения большого количества биологически активных веществ, они высвобождают значительное количество метаболитов кислорода, включая супероксид анион, перекись водорода (H_2O_2), гидрохлорид, гидроксильный радикал. Поэтому, повышение количества нейтрофилов указывает на их повреждающее действие на ткани легких. Это способствует развитию местного воспаления, что важно для повреждения тканей бронхов и их ремоделирования.

Повышенный уровень IL-4 отмечался и в исследованных контингентах больных, страдающих СБА и НБА (при $P < 0,01$ и $P < 0,05$ по сравнению с группой практически здоровых лиц). Наиболее выраженный дисбаланс в функционировании Th2 и Th1 был определен при АБА на основании гиперпродукции IL-4. Высокий уровень IL-4 был особенно характерен для группы больных БА с семейной отягощенностью, тогда как у больных БА с СЗ, он напротив, оказался сниженным.

Полученные данные раскрывают иммунологические особенности формирования БА, связанные с дисбалансом в функционировании Т-хелперов (Th2 и Th1) на фоне Т-клеточного иммунодефицита и повышенной активности В-лимфоцитов. Анализ спонтанного противовоспалительного цитокина подтверждает разнохарактерность механизмов формирования клиничко-патогенетических вариантов БА.

Таким образом, проведенные исследования продукции ИЛ-4 указывают на дисбаланс у больных с БА, степень которого зависит от патогенетического варианта заболевания, отчетливость которого более выражена у пациентов с АБА.

ВЫВОДЫ.

1. Анализ показателей ФВД показал, что у больных БА с легким и среднетяжелым течением имеются нарушения вентиляционной функции легких по обструктивному характеру с преобладанием обструкции по спастическому варианту.
2. У больных с тяжелой бронхиальной астмой наблюдаются нарушения вентиляционной функции легких по смешанному характеру с присоединением рестриктивного компонента и прогрессирующим снижением показателей легочных объемов и емкостей, которое можно объяснить присоединением вторичной инфекции, ухудшением эластических свойств легких, присоединением пневмосклероза, эмфиземы легких, истощением респираторных мышц.
3. Сывороточный уровень цитокина IL-4 у больных БА с различными формами заболевания характеризуется разнонаправленными изменениями продукции: у больных с АБА и СБА происходит выраженное угнетение продукции IL-4, тогда как у больных БА с преимущественно аллергическим механизмом заболевания регистрируется значительное повышение уровня IL-4.
4. Иммунокорректирующая терапия препаратом иммуномодулин способствует эффективному восстановлению клинико-функциональных и иммунологических параметров при БА.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Функциональное исследование легких, является ценным методом диагностики БА, служит критерием определения тяжести течения патологического процесса.
2. Выявленные особенности уровня продукции IL-4 при различных вариантах БА могут использоваться для дифференциального диагноза и оптимизации выбора индивидуальных методов терапии.

Список литературы:

1. Агеева, Е.С. Механизмы программированной гибели лимфоцитов, эозинофилов и нейтрофилов у больных бронхиальной астмой : автореф. дис. . канд. мед. наук / Е.С. Агеева. Томск, 2006. - 19 с.
2. Аллергический ринит и его влияние на астму Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), 2008 - С.199.
3. Аллергология : в 2-х т. / под ред. Г.Б. Федосеева. СПб. : Нордмедиздат, 2001.
4. Аллергология и иммунология : национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 656 с.
5. Анохина Т.Н., Анаев Э.Х., Дугарова И.Д., Чучалин А.Г. Оценка функции легких при сборе конденсата выдыхаемого воздуха. Пульмонология. 17-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник трудов конгресса. Казань, 2007; А254, с.105.
6. Антонов, Ю.В. Сезонный аллергический ринит: диагностические и экономические аспекты / Ю.В. Антонов, А.В. Разваляева // Рос. аллергол. журн. 2005. - № 3. - С. 41.
7. Антропологическое обследование в клинической практике / В.Г. Николаев, Н.Н. Николаева, Л.В. Синдеева, Л.В. Николаева. — Красноярск: Версо,2007. — 173 с.
8. Астафьева, Н.Г. Бронхиальная астма и аллергический ринит: фармакоэпидемиологический анализ сочетанной патологии / Н.Г. Астафьева, Е.Н. Удовиченко // Рос. аллергол. журн. 2005. - № 3. — С. 45.
9. Байчук, С.В. Механизмы дексаметазон-индуцированного апоптоза лимфоцитов при атопической бронхиальной астме / С.В. Байчук, И.Г. Мустафин, Р.С. Фассахов // Пульмонология. 2003. - № 2. - С. 10.
10. Балаболкин, И.И. Бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин.-М.: Медицина,2003,- 320 с.

11. Бартлетт, Дж. Инфекции дыхательных путей / Дж. Бартлетт. М. : Бином ; СПб. : Невский Диалект, 2000. - 192 с.
12. Бахтина, Л.Ю. Морфо-функциональная характеристика строения бронхиального дерева у мужчин разных конституциональных типов: автореф. дис. канд. мед. наук / Л.Ю. Бахтина. — Красноярск, 2002. 19 с.
13. Белан, Э.Б. Развитие бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом: анализ факторов риска / Э.Б. Белан // Рос. аллергол. журн. 2005. - № 4. - С. 60.
14. Белоцкий, С.М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С.М. Белоцкий, Р.Р. Авталион. М. : БИНОМ, 2008. -240 с.
15. Бердникова, Н.Г. Динамика цитокинов IL4, IL6 и TNF-а на фоне противовоспалительной терапии у больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы : автореф. дис. . канд. мед. наук / Н.Г. Бердникова. — Рязань, 2003. 20 с.
16. Бережная, Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н.М. Бережная // Цитокины и воспаление 2007. - Том 6, №2. - С. 26-34.
17. Богород, А.Е. Фармакогенетика бронхиальной астмы / А.Е. Богород // Рос. Аллергол. Журн. 2005 - № 4 - С.9.
18. Болезни органов дыхания : руководство для врачей : в 4 т. / под общ. ред. Н.Р. Палеева. М., 1990. - Т. 3. Частная пульмонология. — 383 с.
19. Боровиков, В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. (+CD). /В. Боровиков. СПб., 2003.-688 с.
20. Боярко, В.В. Сравнительный анализ индуцированной мокроты и бронхиальных смывов при астме / В.В. Боярко, Л.И. Волкова, Ю.О. Саликаева // Материалы 12 национального конгресса по болезням органов дыхания М., 2002 - С. 49.

21. Боярко, В.В. Цитологический состав индуцированной мокроты и бронхиальных смывов у больных бронхиальной астмой / В.В. Боярко, Л.И. Волкова, Ю.О. Саликаева // Материалы 11 национального конгресса по болезням органов дыхания — М., 2001. — С. 27.
22. Бронхиальная астма : глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. — М. : Атмосфера, 2002.-160 с.
23. Бронхиальная астма : глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. — М. : Атмосфера, 2007. 104 с.
24. Бронхиальная астма у детей : учеб.-метод. пособие / автор-сост. Л.Г.Садовнича. — Ростов н/Д. : Феникс, 2007. 176 с.
25. Булкина, О.З. Клинико-иммунологическая характеристика больных с круглогодичным аллергическим ринитом с очагами хронической инфекции рото- и носоглотки / О.З. Булкина, Т.П. Маркова / Иммунология 2007. - №1. - С. 46-49.
26. Бухарин, О.В. Биология патогенных кокков / О.В. Бухарин, Б.Я. Усвяцов, О.Л. Карташова. М., 2002. — 282 с.
27. Вавиленкова, Ю.А. Состояние системы интерферона у больных поллинозом / Ю.А. Вавиленкова, М.В. Мезенцева, Р.Я. Мешкова // Рос. аллергол. журн. 2006. - № 1. - С. 17.
28. Василевский, И.В. Генетическая составляющая при atopических заболеваниях/ И.В. Василевский, А.П.Мащиц, Н. Хаваш// Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 13-й: сб. резюме. М., 2003. — С.84.
29. Визгалов, О.В. Морфотопологическая характеристика жителей тюменской области юношеского возраста во взаимосвязи с функциональными показателями системы внешнего дыхания: автореф. . дис. канд. мед. наук / О.В. Визгалов. Красноярск, 2002. - 19 с.

30. Витковский Ю.А. и др. // Влияние интерлейкинов 4 и 10 на систему гемостаза *in vitro* / Иммунология, 2001. - № 1. - С.43 - 46.
31. Владимирова, А.Г. Значение данных бронхоскопического исследования у детей с бронхиальной астмой / А.Г. Владимирова, С.П. Гомозова, И.В. Ильина // Материалы 10 национального конгресса по болезням органов дыхания СПб., 2000 - С.71
32. Волков, А.Г. Клинические проявления вторичного иммунодефицита при заболеваниях ЛОР органов / А.Г. Волков, С.Л. Трофименко. — М. : Джагар, 2007. 176 с.
33. Вопросы современной проточной цитометрии. Клиническое применение / под ред. С.В. Хайдукова, А.В. Зурочки. — Челябинск, 2008. 195 с.
34. Гаджимирзаев, Г.А. Лечение и профилактика аллергического ринита / Г.А. Гаджимирзаев, А.А. Гамзатова, Р.Г. Гаджимирзаева. — Махачкала : Юпитер, 2004. 232 с.
35. Галимова, Е.С. Грибковые инфекции у больных бронхиальной астмой / Е.С. Галимова, З.Р. Нугуманова, О.И. Кучер // 18 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. -Екатеринбург, 2008. -С. 25.
36. Гельман, В.Я. Медицинская информатика / В.Я. Гельман. СПб., 2001.-465 с.
37. Герасин, В.А. Оценка воспалительных изменений бронхов у больных бронхиальной астмой по данным бронхофиброскопии и диагностического лаважа / В.А. Герасин, Г.Ф. Паламарчук, А.П. Кизела и др. // Болезни органов дыхания. — 2006. — № 1. -С.24.
38. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. / под ред. А.Г. Чучалина. -М.: Атмосфера, 2007. 103 с.
39. Горячкина, Л.А. Поллинозы : учеб. пособие / Л.А. Горячкина, Е.В. Передкова, Н.Н. Храмцова. М., 2004. -28 с.

40. Горячкина, Л.А. Взаимосвязь ринита и астмы: терапевтическая значимость интраназальных кортикостероидов / Л.А. Горячкина, Н.М. Ненашева // Рос. аллерг. журн. 2009. - №1. - С. 60-64.
41. Громова Е.Г. и др. // Динамика содержания TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-4 и IL-2 при гемодиализе у больных с хронической почечной недостаточностью / Иммунология, 2002. - том 23. - № 1. - С.61 - 62.
42. Гусев, Е.Ю. Системное воспаление как типовой патологический процесс / Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко // Вестн. Урал. мед. науки. — 2004.-№4.-С. 17.
43. Гусева, С.В. Оценка комплексных методов лечения аллергических заболеваний дыхательного тракта / С.В. Гусева, И.П. Корюкина // Вестн. Урал. мед. науки. 2004. - № 4. - С. 20.
44. Демко, И. В. Бронхиальная астма: вопросы диагностики, лечения, социально-экономические аспекты / И. В. Демко. Красноярск: Издательство КрасГМА, 2006. 217 с.
45. Демко, И. В. Оптимизация диагностических и лечебных программ для больных бронхиальной астмой на модели крупного промышленного города: автореф. . дис. д-ра мед. наук / И. В. Демко Москва, 2007. - 42 с.
46. Демьянов А.В, Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. Цитокины и воспаление 2003; 2 (3):20-35.
47. Дидковский, ИТ.А. Наследственные факторы при болезнях органов дыхания / ИТ.А. Дидковский, М.А. Жарова // Пульмонология. — 2005. — №4. — С.53-60.
48. Добрица, В.П. Современные иммуномодуляторы для клинического применения : руководство для врачей / В.П. Добрица, Н.М. Ботерашвили, Е.В. Добрица. — СПб. : Политехника, 2001. — 251 с.

49. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург. - 2001,
50. Долгушин, И.И. Нейтрофилы и гомеостаз / И.И. Долгушин, О.В. Бухарин. Екатеринбург, 2001. - 278 с.
51. Долгушин, И.И. Хемотаксис фагоцитов : клиническое значение / И.И. Долгушин, А.В. Зурочка, А.В. Чукичев, О.Н. Злакоманова. - Челябинск : Изд-во ЧелГМА, 2006. С. 183.
52. Дранник, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г.Н. Дранник. — Киев : полиграф плюс, 2006. 481с.
53. Дробик, О.С. Интраназальная специфическая иммунотерапия сезонного и круглогодичного аллергического ринита и ее влияние на течение бронхиальной астмы : автореф. дис. . канд. мед. наук /О.С. Дробик. -М., 2006. 30 с.
54. Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Оспельникова Т.П., Анохина Т.Н., Чучалин А.Г. Цитокиновый статус конденсата выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме. Пульмонология. 17-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник трудов конгресса. Казань, 2007; А255, с.105.
55. Дьяченко А.А. // Пролиферативная активность лимфоцитов и цитокиновый профиль при хронических гепатитах / Аллергология и иммунология, 2000, - т.1, - № 2, - С.108.
56. Жестков А.В., Маркелова Т.Н., Русакова Н.В. Особенности показателей качества жизни и уровень контроля заболевания у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой // Аспирантский вестник Поволжья. – Самара – 2010. – № 7-8. – С. 118-120.

57. Жестков А.В., Маркелова Т.Н., Русакова Н.В., Кулагина В.В. Контроль заболевания и качество жизни у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой // Сборник трудов X международного конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». – Казань. – 2009. – С. 92-93.
58. И.И. Черкашина, С.Ю. Никулина, и др. Клинико-генетический анализ больных бронхиальной астмой. Пульмонология.-М.: 2009.-№2.-С.77-81.
59. Игнатова, Г.Л. Изменения показателей системного иммунитета при бронхиальной астме в зависимости от фазы процесса и причины обострения / Г.Л. Игнатова, И.А. Захарова // 18 Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Екатеринбург, 2008. -С.29.
60. Избранные вопросы современной проточной цитометрии / под ред. С.В. Хайдукова, А.В. Зурочки. — Челябинск, 2007. 84 с.
61. Иммунология и аллергология для ЛОР-врачей : руководство для врачей / под ред. Д.К.Новикова. М. : Мед. информ. агентство, 2006.-512 с.
62. Исаева, ТЛВ. Антропометрическая характеристика мужчин с рефлекторными синдромами остеохондроза позвоночника: автореф. . дис. канд. мед. наук/ Н.В. Исаева. Красноярск, 2003. — 21 с.
63. Квятковская, С.В. Иммунные механизмы и критерии прогноза развития аллергического процесса у здоровых лиц с «латентной сенсibilизацией» и у больных с аллергопатологией : дис. . канд. мед. наук / С.В. Квятковская. Челябинск, 2004. —231 с.
64. Кетлинский С.А. // Роль Т-хелперов типов 1и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / Иммунология, 2002. - том. 23. - № 2. - С.77 - 79.
65. Кетлинский, С.А. Иммунология для врачей / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина. СПб., 1998. - 156 с.
66. Клеточная биология легких в норме и при патологии : руководство для врачей / под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М. : Медицина, 2000. - 496 с.

67. Клиническая аллергология : руководство для практических врачей / под ред. Р.М. Хаитова. М. : МЕДпресс-информ, 2002. - 624 с.
68. Клиническая иммунология : учеб. пособие для студентов мед. вузов / под ред. А.М. Земскова. М. : ГЭОТАР- Медиа, 2005. - 320 с.
69. Клинические рекомендации. Аллергология / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 240с.
70. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина. М. : Атмосфера, 2008. - 224 с.
71. Клинические рекомендации. Пульмонология / под ред. А.Г. Чучалина. М. : ГЭОТАР - Медиа, 2005. - 240 с.
72. Козлова О.С., Жестков А.В., Кулагина В.В., Шанина И.Ю., Исаева С.Ю., Петровская Е.В., Маркелова Т.Н., Сабитова Р.Я., Паравина Е.В. Клеточные и гуморальные факторы иммунитета при заболеваниях лёгких различного генеза // Сборник трудов XIX национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва. – 2009. – С. 199.
73. Кочеткова Е.А., Волкова М.В. Цитокиновый статус у больных хронической обструктивной болезнью легких. 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания 2003. - С.330.
74. Кулагина В.В., Маркелова Т.Н., Жестков А.В., Русакова Н.В., Особенности качества жизни и контроля заболевания у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой // Сборник трудов XIX национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва. – 2009. – С. 66.
75. Курамшин Д.Х. и др. // Показатели эффекторного звена иммунитета и содержание цитокинов в сыворотке при вирусном гепатите "С" и сочетанной форме инфекции "С" + "В" / Аллергология и иммунология, 2000, - т.1, - № 2, - С.107.
76. Куренкеева А.К., Сооронбаев Т.М., Пак О.А. и др. Гиперреактивность бронхов и ее связь с полиморфизмом гена β_2 -адренорецепторов у больных

- бронхиальной астмой кыргызской национальности. Пульмонология.-2006.- №1.- С. 76-80.
- 77.Макшаева Э.Т. Молекулярно-генетическая характеристика распределения DR и DQ генов HLA -II класса генов в узбекской популяции. Журнал.теоритич. и клинич. мед.-Т., 2003.-№3.-С.-35
- 78.Маркелова Е.В. и др. // Динамика противовоспалительных цитокинов у больных с патологией легких / Аллергология и иммунология. - 2000. - том 1. - № 2. - С.77 - 78.
- 79.Маркелова Т.Н. Анализ контроля заболевания бронхиальной астмой детей дошкольного возраста // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2008. – Т.1. – С. 82-85.
80. Маркелова Т.Н., Жестков А.В., Русакова Н.В., Кулагина В.В. Анализ контроля заболевания и качества жизни у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой // Вестник уральской медицинской академической науки. – Екатеринбург. – 2009. – №2/1(24). – С. 323-325.
- 81.Маршалкина Т.В. и др. // Оценка уровня общего IgE и ИЛ-4 при хронических неспецифических обструктивных заболеваниях легких (ХНОЗЛ) у детей / Аллергология и иммунология, 2000, - т.1, - № 2, - С.78.
- 82.Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы, /под ред. Р. М. Хаитова,- М.:Инсофт, 2000.- 119 с.
- 83.Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. Под ред. Г.Б. Федосеева. – СПб. - 2000. - С.512.
- 84.Мухамедов Р.С., Ирисбаев Б.К., Абдукаримов А.А. Молекулярные
- 85.Н.А. Мухин, В.С.Моисеев. Внутренние болезни. М: «ГЭОТАР Медиа», 2009 г. Т.
- 86.Наследственность и болезни легких (Наследственность и здоровье)/ Г.Н. Сеитова, С.В. Буйкин, А.А. Рудко, М.Б. Фрейдин; под ред. В.П. Пузырева.СО РАМН НИИ генетики — Томск, 2007. — 79 с.

87. Нестерова И.В., Швыдченко И.Н. Регуляция апоптоза в системе нейтрофильных гранулоцитов. Аллергология и иммунология 2001; 2 (1):53-67.
88. Николаев, В.Г. Онтогенетическая динамика индивидуально-типологических особенностей организма человека / В.Г. Николаев. — Красноярск, 2001. — 150 с.
89. О.В.Козина, В.В.Андрушкевич, А.Э.Сазонов и др. Клинико-биохимические аспекты развития обструкции бронхов при бронхиальной астме. Пульмонология.-М.: 2008.-№2.-С.52-56.
90. Ольшанский Л.А., Ершов Ф.И., Ольшанская Н.В. и др. Некоторые иммунологические показатели у больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой. Тер. архив.-2003.-№3.-С. 10-14.
91. Оранский С.П. и др. // Содержание фактора некроза опухоли - α и γ - интерферона у больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью / Аллергология и иммунология. - 2000. - том 1. - № 2. - С.156.
92. основы и подходы в диагностике заболеваний. Вестник врача общей
93. Оспельникова Т.П., Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Цитокины в конденсате выдыхаемого воздуха и их взаимосвязь с клинико-функциональными показателями бронхиальной астмы. 19-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник трудов конгресса. Москва, 2009; А175, с.156.
94. Оценка ассоциации полиморфизма T113M гена IL9 с бронхиальной астмой / М.Б. Фрейдин, В.П. Пузырев, Л.М. Огородова и др. // Генетика. — 2000.- №4.-С. 559-561.
95. Под ред. С.И.Рябова. Внутренние болезни. (учебники для мед. вузов), Санкт-Петербург 2006.,- С. 206-228.
96. Полиморфизм генов глутатионтрансфераз q1 и m1 (GSTT1 и GSTM1) у больных атопической бронхиальной астмой в Западно-Сибирском регионе /

- М.Б.Фрейдин, Е.Ю.Брагина, Л.М.Огородова, В.П. Пузырев // Молекуляр. биология. — 2002. — № 4. — С. 630-634.
- 97.Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов: популяционная распространенность и связь с атопической бронхиальной астмой / М.Б.Фрейдин, В.П. Пузырев, Л.М.Огородова и др. // Генетика. — 2002. — № 12.- С. 1710-1718.
- практики.-2002.-№4.-С 88-91.
- 98.Респираторная медицина (Руководство в 2т.) / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Гэотар-Медиа, 2007.
- 99.Роль ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к бронхиальной астме и формировании особенностей ее клинического фенотипа / В.В. Ляхович, В.А. Вавилин, С.И. Макарова и др. // Вести. РАМН. — 2000. №12. - С.36-41.
100. Русакова Н.В., Маркелова Т.Н., Жестков А.В., Кулагина В.В. Влияние контроля заболевания на качество жизни у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой // Материалы VIII международного конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва. – 2009. – С. 218-219.
101. Рыбас, А.В. Гено-фенотипические маркерные системы у больных ХОБЛ: дис. . канд. мед. наук /А.В. Рыбас — Ставрополь, 2007. 140 с.
102. Сазонов, А.Э. Клиническое значение исследования экспрессии гена IL-5 при бронхиальной астме / А.Э. Сазонов, Л.М. Огородова, О.С. Кобякова // Пульмонология. — 2004. — №4. — С.6-10.
103. Самсыгина Г.А. и др. // Влияние терапии малыми дозами рокситроцина на показатели фагоцитоза и уровень некоторых цитокинов / Int. J. on Immunorehabilitation. - 2000. - №12. - С.57.
104. Сапожников, В.А. Пакет «Soty» для антропометрических исследований /

105. Сардарян Иван Суренович. Фенотипические особенности бронхиальной астмы у детей при различных аллельных полиморфизмах генов «предрасположенности» (GSTT1, GSTM1, ACE, eNOS). Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Санкт-Петербург 2009
106. Саркисян Л.К. Генетика бронхиальной астмы. Вестник РУДН, Серия Медиана. - 2003. - №5 (24). - С. 47 - 49.
107. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление 2002; 1(1)9–17.
108. Славянская Т.А. и др. // Особенности активности цитокинов у больных хроническим бронхитом (ХБ) / Int. J. on Immunorehabilitation. - 2000. - №12. - С.144.
109. Соловьева Ю.А. и др. // Продукция цитокинов у больных ВИД в динамике иммунокорректирующей терапии / Аллергология и иммунология, 2000, - т.1, - № 2, - С.34.
110. Тугуз А.Р. и др. // Динамика содержания TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-4 и IL-8 в раннем послеоперационном периоде у больных раком желудка // Иммунология, 2002. - том 23. - № 1. - С. 59 - 61.
111. Туев А.В., Мишланов В.Ю. Клиническая оценка функции лейкоцитов у больных с синдромом бронхиальной обструкции. Астма – 2001; 2 (1):128-9.
112. Турдибеков Х.И. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы в узбекской популяции с учетом полиморфизма гена β_2 -адренорецептора. автореф. дис. ... кандидата медицинских наук. Ташкент, 2009 -23с.
113. У.И.Зокирова, И.А.Каримджанов Прогнозирование развития бронхиальной астмы у детей узбекской популяции с учетом генетических факторов. Вестник ассоц. Пульмонологов Цент. Азии.-2006.-№1-4.-С 56-60.

114. Убайдуллаев А.М., Ливерко И.В. Бронхиальная астма в регионе Центральной Азии: диагностика, профилактика и лечение Мед. журнал Узбекистана. - 2002. - №4. - С. 11 - 15.
115. Убайдуллаев А.М., Узакова Г.Т. Распространенность бронхиальной астмы в Узбекистане // Пробл. туб. -2002.-№2.-С.7-10.
116. Федосеев, Г.Б. Бронхиальная астма / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов.- СПб.: Нормедиздат, 2006.-308 с.
117. Фрейдин, М.Б. Вклад полиморфизма генов интерлейкинов в изменчивость количественных факторов риска атопической бронхиальной астмы / М.Б. Фрейдин, Л.М. Огородова, В.П. Пузырев // Медицинская генетика. — 2003. —№3.— С. 130-135.
118. Фрейдин, М.Б. Генетические основы подверженности к бронхиальной астме /М.Б. Фрейдин// Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике /под ред. А.Б. Масленникова.— Новосибирск,2001.- С. 130-141.
119. Фрейдин, М.Б. Наследуемость уровня общего интерлейкина-5 и полиморфизм С-705Т гена IL-5 у больных бронхиальной астмой / М.Б. Фрейдин, О.С. Кобякова, Л.М. Огородова // Бюл. эксперим. и биол. Медицины. 2000. — №1. — С.50-52.
120. Хаитов В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология локального и системного воспаления Аллергология и иммунология 2001; 5: 6–7.
121. Хакбердыев М.М., Убайдуллаева О.Х. Влияние факторов риска на развитие аллергии у детей, родившихся от матерей больных бронхиальной астмой. Проблемы биологии и медицины. - 2003. - №3 - 1 (31). -С. 79-80.
122. Хаптахева Г.Э., Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Экспрессия цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха и ее взаимосвязь с клинико-функциональными показателями бронхиальной астмы. Тезисы докладов научно-практической конференции «Актуальные вопросы респираторной медицины», Москва, 4-5 марта 2009 г., с.50.

123. Чучалин А.Г. , Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., О роли цитокинов при бронхиальной астме. Пульмонология. 2009; №4, с.96-102.
124. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М., 2009 Т. 1.
125. Чучалин А.Г., Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Оспельникова Т.П., Экспрессия цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха и её взаимосвязь с клинико-функциональными показателями бронхиальной астмы. Пульмонология. 2010; №3, с.57-61.
126. Чучалин, А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания / А.Г. Чучалин //Рус. мед. журн. -2002. -№23. -С. 1047 -1056.
127. Чучалин, А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA)/ А.Г. Чучалин.- М.: Атмосфера,2002. 160 с.
128. Чучалин, А.Г. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин . -М., 2001. Т. 1 - С. 2 -7.
129. Чучалин, А.Г. Тяжёлые формы бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин //Терапевт, арх. 2001. - №1. - С. 5-9.
130. Шарайкипа, Е.1Т. Мофофункциональная характеристика физического статуса мужчин с хроническим бронхитом в зависимости от возраста и соматотипа: автореф.канд. мед. наук / Е.Н. Шарайкина. — Красноярск, 2000. 23 с.
131. Шибанова Н.В., Жестков А.В., Маркелова Т.Н., Русакова Н.В. Клинико-функциональные и иммунологические подходы к оптимизации лечения бронхиальной астмы у детей // Российский аллергологический журнал. – 2008. – №6. – С. 42-45.
132. Якимова М.А. Фактор наследственности при бронхиальной астме. Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии.-2003.-№1-4-С. 42-45.
133. A common FCER1B gene promoter polymorphism* influences total serum IgE levels in a Japanese population/ N. Hizawa, E. Yamaguchi, E. Jinushi, Y. Kawakami// Am. J. Respir. Crit. Care Med -2000 V.161.-P.906.

134. ADAM33 expression in asthmatic airways and human embryonic lungs/ H.M. Haitchi, R.M. Powell, T.J. Shaw et al.//Am. J. Respir. Crit. Care Med 2005.-V.171.-P. 958 - 965.
135. Allelic association and functional studies of promoter polymorphism in the leukotriene C4 synthase gene (LTC4S) in asthma/ I. Sayers, S. Barton, S. Rorke et al.//Thorax-2003 -V.58.-P.417.
136. Association between interleukin-1 receptor antagonist gene and asthma-related traits in a German adult population /C. Pattaro, J. Heinrich, M. Werner et al.//Allergy 2006.-V.61, N2.-P. 239-244.
137. Association of a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) gene with asthma in ethnically diverse populations/ T.D. Howard, D.S. Postma, H. Jongepier et al.//J. Allergy Clin. Immunol.-2003.- V.112, N4.-P. 717-722.
138. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness / P. Van Eerdewegh, R.D. Little, J. Dupuis et al.// Nature.-2002 V.418, N 6896.-P. 426-430.
139. Association study suggests opposite effects of polymorphisms within IL8 on bronchial asthma and respiratory syncytial virus bronchiolitis /A. Heinzmann, I. Ahlert, T. Kurz et al.// J. Allergy. Clin. Immunol.-2004,- V.114, N 3.- P.671-676.
140. Barczyk, A., et al.. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol 2006; 117:1484-92.
141. Beasley R.The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA).-2004.
142. Belladonna M.L., Renaud J.C. Bianchi R. et al. IL-23 and IL-12 have overlapping, but distinct, effects on murine dendritic cells // J. Immunol. – 2002. – Vol. 168, № 11. – P. 5448-5454.

143. Benczik M., Gaffen S.L. The interleukin (IL)-2 family cytokines: survival and proliferation signaling pathways in T lymphocytes // *Immunol. Invest.* – 2004. – Vol. 33, № 2. – P. 109-142.
- Fort M.M., Cheung J., Yen D. et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo // *Immunity.* – 2001. – Vol. 15, № 6. – P. 985-995.
144. Blumberg H., Conklin D., Xu W.F. et al. Interleukin 20: discovery, receptor identification, and role in epidermal function // *Cell.* – 2001. – Vol. 104, № 1. – P. 9-19.
145. Busse W.W., Lemanske R.F. Asthma. *N. Engl. J. Med.*, February. -2001. - Vol. 344, N5. - P. 350-362.
146. Busse, W.W. Asthma /W.W. Busse, R.F. Lemanske // *N. Engl. J. Med.* 2001 V.344, N 5.—P.350-362.
147. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study/ E.D. Bateman, H.A. Boushey, J. Bousquet et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2004 - V.170, N 8,- P. 836-844.
148. Chada S., Sutton R.B., Ekmekcioglu S. et al. MDA-7/IL-24 is a unique cytokine-tumor suppressor in the IL-10 family // *Int. Immunopharmacol.* – 2004. – Vol. 4, № 5. – P. 649-667.
149. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18:50S-59S
150. Cookson WO, Moffatt MF. Genetics of asthma and allergic disease. *Hum Mol Genet.* 2000 Oct;9(16):2359–2364.
151. Cookson, W.O.C. Genetics of asthma and allergic disease/ W.O.C. Cookson, M.F. Moffatt // *Hum. Mol. Genet.* - 2000, - V.16, N 9. - P. 2359 -2364.
152. Cytokines, from atopy to asthma: the Th2 dogma revisited / A. Magnan, S. Boniface, L. Mely et al. // *Cell. Mol. Biol* -2001 V.47, N 4-P. 679-687.
153. Distler J.H., Jungel A., Huber L.C. et al. The induction of matrix metalloproteinase and cytokine expression in synovial fibroblasts stimulated

- with immune cell microparticles // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102, № 8. – P. 2892-2897.
154. Diveu C., Lak-Hal A.H., Froger J. et al. Predominant expression of the long isoform of GP130-like (GPL) receptor is required for interleukin-31 signaling // Eur. Cytokine Netw. – 2004. – Vol. 15, № 4. – P. 291-302.
155. Early childhood infections diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study/S. Illi, E. von Mutius, S. Lau et al.//Br.Med.J.—2001.— V.322, N 7283.-P.390-395.
156. Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy / J.E. Gern, C.L. Reardon, S. Hoffjan et al.// J. Allergy Clin. Immunol 2004 - V. 113, N 2.- P.307-314.
157. Fine mapping and single nucleotide association results of candidate genes for asthma and related phenotypes/T. Immervoll, S. Toesgen, G. Dutsch et al. // Hum. Mutat 2001 -V.18 -P.327-336.
158. Friedman, N.J. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma / N.J. Friedman, R.S. Zeiger// J. Allergy Clin. Immunol 2005.-V.15, N 6.— P.1238-1248.
159. Glutathionc-S-transferase gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) as increased risk factors for asthma / L. Tamer, M. Calikoglu, N.A. Ates et al.//Respirology.-2004 V.9, N 4.-P.493-498.
160. Grasemann, H. Genetics of the neuronal NO synthase (NOS1) in the etiology of bronchial asthma/ H.Grasemann// Pneumologie.-2001.-Bd.55, N 8.- S. 390-395.
161. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Duperrier K. et al. The receptor for interleukin-17E is induced by Th2 cytokines in antigen-presenting cells // Scand. J. Immunol. – 2004. – Vol. 60, №3. – P. ♦233-237.
162. Grone A. Keratinocytes and cytokines // Vet. Immunol. Immunopathol. – 2002. – Vol. 88, № 1-2. – P. 1-12.

163. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort /C. Almqvist, A.C. Egmar, M. van Hage-Hamsten et al. // J. Allergy Clin. Immunol.-2003.-V.111, N 4.-P.800-806.
164. Hisada M., Kamiya S., Fujita K. et al. Potent antitumor activity of interleukin-27 // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64, № 3. – P. 1152-1156.
Rich BE. IL-20: a new target for the treatment of inflammatory skin disease // Expert. Opin. Ther. Targets. – 2003. – Vol. 7, № 2. – P. 165-174.
165. Homey B. Interleukin-31. A messenger of T-cells inducing urticaria and eczema reactions // Hautarzt. – 2004. – Vol. 55, № 10. – P. 1004.
166. Hor S., Pirzer H., Dumoutier L. et al. The T-cell lymphokine interleukin-26 targets epithelial cells through the interleukin-20 receptor 1 and interleukin-10 receptor 2 chains // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279, № 32. – P. 33343-33351.
167. Hurst S.D., Muchamuel T., Gorman D.M. et al. New IL-17 Family Members Promote Th1 or Th2 Responses in the Lung: In Vivo Function of the Novel Cytokine IL-25 // J. Immunol. – 2002. – Vol. 169. – P. 443-453.
168. Ikeda K., Nakajima H., Suzuki K. et al. Mast cells produce interleukin-25 upon Fc epsilon RI-mediated activation // Blood. – 2003. – Vol. 101, № 9. – P. 3594-3596.
169. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections / B. Puthothu, M. Krueger, J. Heinze et al.// Clin. Mol. Allergy-2006.- V. 4 P.2.
170. Induction and inhibition of the Th2 phenotype spread: implications for childhood asthma / T. Hayashi, X. Gong, C. Rossetto et al.// J. Immunol.— 2005 V. 174.-P.5864 - 5873.
171. Isogai S., Miyata S., Taha R. et al. CD4+ T cells migrate from airway to bone marrow after antigen inhalation in rats // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113, № 3. – P. 455-461.
172. Ivaschenko, T.E. Glutathione- S-transferase micro and theta gene polymorphisms as new risk factors of atopic bronchial asthma / T.E.

- Ivaschenko, O.G. Sideleva, V.S. Baranov//J. Mol. Med -2002 -V.80, N 1.- P. 39-43.
173. Izuhara, K. The role of interleukin-4 and interleukin-13 in the non-immunologic aspects of asthma pathogenesis / K. Izuhara //Clin. Chem. Lab. Med-2003.-V.41, N 7,- P. 860-864.
174. Jarvis, D. The European community respiratory health survey II /D. Jarvis // Eur. Respir. J. -2002. V.20 - P. 1071-1079.
175. Leath C.A. 3rd, Kataram M., Bhagavatula P. et al. Infectivity enhanced adenoviral-mediated mda-7/IL-24 gene therapy for ovarian carcinoma // Gynecol. Oncol. – 2004. – Vol. 94, № 2. – P. 352-362.
176. Pene J., Gauchat J.F., Lecart S. et al. Cutting edge: IL-21 is a switch factor for the production of IgG1 and IgG3 by human B cells // J. Immunol. – 2004. – Vol. 172, № 9. – P. 5154-5157.
177. Ramesh R., Mhashilkar A.M., Tanaka F. et al. Melanoma differentiation-associated gene 7/interleukin (IL)-24 is a novel ligand that regulates angiogenesis via the IL-22 receptor // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63, № 16. – P. 5105-5113.
178. Sauane M., Gopalkrishnan R.V., Sarkar D. et al. MDA-7/IL-24: novel cancer growth suppressing and apoptosis inducing cytokine // Cytokine Growth Factor Rev. – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 35-51.
179. Sibbald, B. Familial inheritance of asthma and allergy/ B. Sibbald // Allergy Aller. Dis.-Oxford: Blackwell Science, 2007.- P. 1177 1186.
180. Wang G., Tschoi M., Spolski R. et al. In vivo antitumor activity of interleukin 21 mediated by natural killer cells // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63, № 24. – P. 9016-90