

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**На правах рукописи**

**УДК: 616.248-092.056.3**

**Авазов Отамурод Боймуродович**

**Роль маркеров аллергического воспаления  
патогенезе различных форм бронхиальной  
астмы**

**5А 720103 – Внутренние болезни**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**академической соискание степени магистра**

**Научный руководитель:**

**кандидат медицинских наук,**

**доцент Давидьян А.А.**

**Самарканд-2011**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Список условных сокращений .....	
	Ведение .....	
Глава 1	Обзор литературы.....	10
	Современные проблемы бронхиальной астмы.....	10
	Роль иммунологических механизмов в возникновении и развитии бронхиальной астмы .....	
Глава 2	Материал и методы исследования.....	33
Глава 3	Исследование функциональных показателей легких у больных бронхиальной астмы.....	42
Глава 4	Особенности продукции IgE и sIgA у больных бронхиальной астмой.....	47
	Обсуждение.....	52
	Выводы.....	56
	Практические рекомендации.....	57
	Список использованной литературы.....	58

## 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 <sub>1</sub>	- 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
Ig	- иммуноглобулин
Th	- Т-хелперы

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы:** Бронхиальная астма является глобальной медико-социальной проблемой [GINA, 2009]. 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% [16. 20 33].

Бронхиальная астма относится к заболеваниям, в патогенезе которых по современным концепциям лежат стойкие иммунопатологические реакции [Хаитов В.А., Гусев Е.Ю., 2001]. Результаты исследований показали, что при аллергическом воспалительном процессе, в частности, при БА, происходит изменение функции Т-хелперов (Th) (CD4+) в виде преимущественной активности Th2 по сравнению с Th1. Известно, что в иммунологическом реагировании организма условно можно выделить 3 фазы – фаза распознавания, нейтрализации и фаза элиминации. На примере IgE-зависимой аллергии можно также говорить о "недостаточности межклеточной кооперации" в процессе иммунного ответа на аллерген и о "дефекте элиминации" аллергена. Иммунный ответ на антиген (аллерген) может реализоваться по-разному. Например, иммунный ответ, зависящий от Т-лимфоцитов 2-го типа (Th-2), способствует выработке специфических иммуноглобулинов класса E (IgE). IgE-ответ можно назвать "неэффективным", т.к. антиген при этом удаляется (элиминируется) из организма плохо, а реакция на него избыточна, неадекватна. В развитии БА ключевую роль играет существенное снижение важного в системе защиты

слизистых оболочек уровня продукции IgA. По данным ряда авторов [Coolson W.O.C. et al, Cookson M.F. et al., 2000; Визгалов О.В.с соавт., 2002; Хавинсон В.Х., 2001. Турдибеков Х.Н., 2009; Бахтина Л.Ю., 2002] при определенных фенотипических вариантах бронхиальной астмы развиваются явления местного иммунодефицита, выражающиеся снижением альвеолярных макрофагов, секреторного IgA, которые создают оптимальные условия для персистенции микроорганизмов. При этом длительная бесконтрольная антигенная стимуляция приводит к неэффективности иммунного ответа. В следствии развивается «извращенный» иммунный ответ, который приводит к формированию аллергического воспалительного процесса. Характер клинических форм БА, как и других аллергических заболеваний, в известной мере определяется особенностями патогенеза заболевания. Исследование продукции аллергических маркеров, влияющих на формирование различных патогенетических форм и клиническое течение БА, о которых имеются немногочисленные, нередко противоречивые мнения, является весьма актуальным [Медуницын Н.В., 1993; Маршалкина Т.В.2000 Василевский И. В. 2003; Убайдуллаев А.М..2002].

Следовательно, патофизиологические аспекты сформулированных на сегодняшний день клинко-патогенетических вариантов БА остаются не до конца ясными [Фрейдин М.Б. 2000]. В связи с этим выяснение этих патогенетических механизмов БА является актуальным, поскольку невозможно с позиции современных знаний предложить индивидуализированный подход к терапии этой болезни.

Таким образом, изучение продукции секреторного sIgA и сывороточного IgE являющихся важнейшими маркерами аллергического воспалительного процесса является весьма актуальным.

#### **Цель исследования:**

Изучить клинко-диагностическую информативность уровня продукции секреторного sIgA и сывороточного IgE у больных бронхиальной астмой.

### **Задачи исследования.**

1. Изучить особенности клинического течения БА различных фенотипических вариантов заболевания.
2. Изучить особенности продукции секреторного sIgA и сывороточного IgE у больных БА.
3. Установить взаимосвязь изученных аллергических маркеров с клинико-функциональными характеристиками больных БА.

### **Научная новизна.**

Проведена комплексная оценка характера продукции sIgA и сывороточного IgE, в зависимости от фенотипической формы, тяжести течения наследственной отягощенности и стероидзависимости БА среди жителей Самаркандского вилоята. Выявлено, что высокое содержание сывороточного IgE наиболее выражена у больных с АБА. Итоги исследования показателя сывороточного IgE при различных формах БА научно обосновывают разнообразие механизмов формирования данной патологии.

### **Практическая значимость.**

Результаты изучения уровня сывороточного IgE показали, что период обострения БА, особенно, при тяжелом ее течении сопровождается дисбалансом, степень которого зависит от клинико-патогенетического варианта заболевания. Изучение секреторного sIgA и сывороточного IgE 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.

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 65 страница печатного текста (Ms Word), состоит из введения, 4 глав, обсуждение результатов, **ВЫВОДОВ**,

практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 114 источника.

Текст иллюстрирован 5 таблицами, №5 рисунками

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Мировое медицинское сообщество предпринимает интенсивные попытки выработки единых подходов к диагностике и лечению БА. Созданы рекомендации Европейского Респираторного Общества, Американской Академии аллергологии и клинической иммунологии. Последним, наиболее полным и современным, является рекомендательный документ ВОЗ под названием "Global Initiative for Asthma" (Глобальная инициатива по астме), опубликованный в 1993 г. В настоящее время издана русская версия этого документа. Консенсус констатировал, что исчерпывающего определения БА не существует до настоящего времени. Однако большинство исследователей рекомендуют выделять следующие основные признаки заболевания, который описывают наиболее важные клинические и патоморфологические изменения.[19. 24. 33].

БА - хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся обратимой бронхиальной обструкцией и гиперреактивностью бронхов. Воспалительная природа заболевания, связанная с воздействием специфических и неспецифических факторов, проявляется в морфологических изменениях стенки бронхов - инфильтрации клеточными элементами, прежде всего эозинофилами, дисфункции ресничек мерцательного эпителия, деструкции эпителиальных клеток, вплоть до десквамации, дезорганизации основного вещества, гиперплазии и гипертрофии слизистых желез и бокаловидных клеток. В воспалительном процессе участвуют также другие клеточные элементы, в том числе тучные клетки, лимфоциты, макрофаги. Длительное течение воспаления приводит к необратимым морфофункциональным изменениям, характеризующимся резким утолщением базальной мембраны с нарушением микроциркуляции, и склерозу стенки бронхов.[33. 41. 56].

Описанные изменения приводят к формированию бронхообструктивного синдрома, обусловленного бронхоконстрикцией, отеком слизистой, дискринией и склеротическими изменениями. В зависимости от этиологического фактора заболевания, тяжести течения и этапа болезни может преобладать тот или иной компонент бронхиальной обструкции. Основным патофизиологическим признаком считается гиперреактивность бронхов, являющаяся следствием воспалительного процесса в бронхиальной стенке и определяемая как повышенная чувствительность дыхательных путей к стимулам, индифферентным для здоровых лиц. Под специфической гиперреактивностью бронхов понимают повышенную чувствительность бронхиального дерева к определенным аллергенам, поднеспецифической - к разнообразным стимулам неаллергенной природы.[41. 56. 77].

БА может быть классифицирована по этиологии и степени тяжести. До настоящего времени отсутствует единая мировая классификация БА по этиологическому фактору, однако большинство исследователей выделяют БА атопическую (экзогенную, аллергическую, иммунологическую) и неатопическую (эндогенную, неиммунологическую). Под атопическим механизмом развития болезни подразумевают иммунологическую реакцию, опосредуемую специфическим IgE. У детей этот механизм развития болезни является основным. Показано, что атопия может наследоваться более чем в 30% случаев. Под неатопическим вариантом подразумевают заболевание, не имеющее механизма аллергической сенсибилизации. При этой форме болезни пусковыми агентами могут выступать респираторные инфекции, нарушения метаболизма арахидоновой кислоты, эндокринные и нервно-психические расстройства, нарушения рецепторного баланса и электролитного гомеостаза дыхательных путей, профессиональные факторы и аэрополлютанты неаллергенной природы. Следует отметить, что, несмотря на очевидность причинной роли большинства этиологических агентов неатопической БА, механизмы формирования этой формы заболевания не до конца изучены. В

последние годы особое значение в формировании неаллергической БА придается загрязнению атмосферы продуктами урбанизационной деятельности человека, в том числе диоксидам азота и серы, озону. По степени тяжести БА классифицируют на легкое, среднетяжелое и тяжелое заболевание. Тяжесть течения определяется врачом на основании комплекса клинических и функциональных признаков, включающих в себя частоту, тяжесть и продолжительность приступов экспираторного диспноэ, а также состояние больного в периоды, свободные от приступов. Степень тяжести течения заболевания может быть характеризована следующими критериями. При легкой степени тяжести течения заболевания обычно характеризуется отсутствием классических развернутых приступов удушья, симптомы отмечаются реже 1-2 раз в неделю и кратковременны. Ночной сон пациентов характеризуется пробуждением от респираторного дискомфорта реже 1-2 раз в месяц. В межсимптомный период состояние больных стабильное. Оценка функциональных показателей для определения тяжести заболевания проводится в период отсутствия эпизодов экспираторного диспноэ. ПОСвыд или ОФВ1  $> 80\%$  от должных величин, суточный разброс показателей менее 20%. Исследуемые показатели принимают нормальные должные значения после ингаляции бронходилататоров.[69. 71. 83].

Астма среднетяжелого течения характеризуется возникновением развернутых приступов удушья, возникающих чаще 1-2 раз в неделю. Приступы ночной астмы рецидивируют чаще двух раз в месяц. Отмечается ежедневная потребность в симпатомиметиках. ПОСвыд или ОФВ1 составляет 60-80% от должных величин, восстанавливающийся до нормальных значений после ингаляции бронхолитиков, суточный разброс показателей колеблется в пределах 20-30%. Астма тяжелого течения характеризуется частыми обострениями заболевания, представляющими опасность для жизни пациента, продолжительными симптомами, частыми ночными симптомами, снижением физической активности, наличием сохраняющихся симптомов в межприступный период. ПОСвыд или ОФВ1  $< 60\%$  от должных величин, не

восстанавливаются до нормальных значений после ингаляции бронхолитических препаратов, суточный разброс показателей более 30%.

Согласно современному общепринятому определению, бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, особенно по ночам или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности обструкцией дыхательных путей в легких, которая часто бывает обратимой либо спонтанно, либо под действием лечения.

Различают две группы факторов, способствующих возникновению бронхиальной астмы. Одну группу называют внутренними факторами. К ним относятся характеристики, присущие самому организму. Ко второй группе относят внешние факторы, среди которых наиболее значимыми являются аллергены, инфекции, профессиональные «вредности», курение, загрязнение воздуха внутри и снаружи помещений [15] (табл. 1). Внутренние факторы предрасполагают к заболеванию, а внешние провоцируют возникновение заболевания.

Внутренние факторы. К внутренним факторам относятся наследственные генетические факторы, пол, ожирение.

Наличие какого-либо внутреннего фактора не означает 100%-ной вероятности возникновения бронхиальной астмы, но значительно увеличивает шансы заболеть при воздействии внешних факторов.

К развитию бронхиальной астмы предрасполагают нарушения в следующих генах.

Гены, ответственные за выработку иммуноглобулинов [17] класса E. Эти гены определяют количество выработки аллергенспецифических антител в ответ на воздействие аллергенов окружающей среды. Исследователи установили, что распространенность бронхиальной астмы среди лиц с высоким уровнем иммуноглобулина E значительно выше по сравнению с теми, кто имеет низкие его значения[18].

Таблица 1

<b>Внутренние факторы</b>
Генетические: • гены, предрасполагающие к аллергии; • гены, предрасполагающие к бронхиальной гиперреактивности
Пол
Ожирение
<b>Внешние факторы</b>
Аллергены: • аллергены помещений — клещи домашней пыли, шерсть домашних животных (собак, кошек, мышей), аллергены тараканов, грибы, в том числе плесневые и дрожжевые; • внешние аллергены — пыльца, грибы, в том числе плесневые и дрожжевые
Инфекции, главным образом вирусные
Профессиональные «вредности»
Курение табака: • пассивное курение; • активное курение
Загрязнение воздуха внутри и снаружи помещений
Питание

Гены, ответственные за проявления бронхиальной гиперреактивности. Чем выше степень бронхиальной гиперреактивности, тем больше вероятность заболеть бронхиальной астмой.

Гены, ответственные за синтез медиаторов воспаления (например, цитокинов, хемокинов и др.). Образование этих веществ увеличивается при повреждении генов. Чем больше образуется медиаторов воспаления, тем выше вероятность возникновения бронхиальной астмы.

Чаще всего наследуется аллергическая форма бронхиальной астмы. Если один из родителей болен этой формой астмы, то вероятность, что

заболеет ребенок, составляет 25 – 30%. Если болеют оба родителя, то вероятность равна 75%. Каждый третий пациент с аллергической астмой имел одного или двух родителей, страдающих этой патологией.

Причины половых различий в заболеваемости бронхиальной астмой не установлены. У детей младше 14 лет распространенность бронхиальной астмы у мальчиков почти в 2 раза выше, чем у девочек. По мере взросления половые различия сглаживаются, и среди взрослых больных бронхиальной астмой женщин больше, чем мужчин[19.23.45].

При ожирении имеет место нарушение обмена некоторых биологически активных веществ, в частности лептина, который способствует развитию хронического воспалительного процесса в бронхах[22.29.35].

Лептин – гормон, который вызывает чувство сытости. В норме лептин выделяется жировой тканью в ответ на прием пищи и подавляет чувство голода. При ожирении его действие нарушается. Лептин начинает вырабатываться в больших количествах, но чувство сытости не наступает, даже при приеме обильного количества пищи. Возникает порочный круг: чем больше вырабатывается лептина, тем больше становится жировой ткани, а чем больше жировой ткани, тем больше вырабатывается лептина. В свою очередь, увеличенное количество лептина способствует развитию бронхиальной астмы [33.41.48].

Современные исследования показывают, что в России примерно 60% женщин и 55% мужчин страдают избыточной массой тела. Чем выше степень ожирения, тем тяжелее течение заболевания и выше частота обострений бронхиальной астмы.

Внешние факторы.

К наиболее распространенным внешним факторам, которые провоцируют развитие заболевания и способствуют обострению бронхиальной астмы, относятся: бытовые аллергены (домашняя пыль, клещи

домашней пыли); аллергены животных, покрытых шерстью; аллергены тараканов; грибковые аллергены; пыльцевые аллергены; химические вещества.

К факторам неаллергической природы относят загрязнение воздуха внутри и снаружи помещений, курение, простуды, прием ацетилсалициловой кислоты. Аллергены клеща домашней пыли. О том, что обычная комнатная пыль может вызывать одышку, было замечено еще в XVII в. голландским врачом Ван Гельминтом, который наблюдал монаха, задыхавшегося при подметании пола.

Что же такое пыль? Это частички не более 0,1 мм в диаметре, в среднем 0,005 мм. Большая часть домашней пыли (примерно 80%) – это отшелушившиеся частички кожи. В состав пыли также входит перхоть животных и человека, насекомые, их остатки и выделения, волокна хлопка и льна, вата, пух, частички клея из мебели, книжных переплетов. Пыль непрерывно образуется при старении и разрушении домашних предметов из ткани – матрасов, подушек, мягкой мебели, ковров, занавесок, мягких детских игрушек.

Расчеты ученых показывают, что каждый день мы вдыхаем 12 тыс. л воздуха, а с ними 6 млрд пылинок, что составляет около двух столовых ложек пыли. По оценкам экологов, домашний воздух в 4 – 6 раз грязнее и в 8 – 10 раз токсичнее наружного. Но и это еще не все. В середине XX в. ученые обнаружили в домашней пыли клещей размером 0,1 – 0,5 мм, похожих на пауков и невидимых невооруженным глазом. В настоящее время в домашней пыли обнаружено уже более 150 видов клещей, но только два из них являются источниками аллергенов. Один из них называется *Dermatophagoides pteronyssinus*, другой – *Dermatophagoides farinae*. Питаются клещи кусочками отшелушившейся кожи человека (отсюда и их латинское название *Dermatophagoides* – «питающиеся кожей»).

Сам по себе клещ практически не представляет никакой опасности для человека. Он не портит продукты и не переносит инфекционные заболевания, как мыши, крысы, мухи; не разносит яйца паразитов, как тараканы, муравьи. Однако продукты жизнедеятельности клещей (особенно фекалии) и мелкие фрагменты погибших клещей обладают исключительной способностью вызывать аллергию. Поднявшись в воздухе, эти аллергены подолгу не оседают, а при вдыхании попадают в дыхательные пути человека, что наиболее опасно для астматиков. Домашние пылевые клещи живут около 4 месяцев. В течение этого времени клещ производит фекалий в 200 раз больше собственного веса. В 1 г домашней пыли может содержаться от 2000 до 15 000 клещей. В среднестатистической московской квартире насчитывается до 5400 клещей.

Наиболее благоприятными условиями для размножения клещей являются:

- сырые и плохо проветриваемые помещения;
- влажность в пределах 70 – 80%;
- температура 20 – 25 °С.

Обитают клещи чаще всего там, где человек теряет наибольшее количество кусочков отшелушившейся кожи: кровати, постельные принадлежности (подушки, матрасы, одеяла и др.), диваны, кресла, стулья.

Чаще всего развитие бронхиальной астмы вызывают домашние животные – кошки, собаки, грызуны. Аллергены содержатся в отмирающих клетках кожных покровов животного, перхоти, слюне, моче, секретах различных желез этих животных.

При цветении растений образуется пыльца. Белки, содержащиеся в пыльце, способны вызвать приступы бронхиальной астмы. Пыльца – это мужские половые клетки, с помощью которых размножаются растения. Всего на Земле несколько тысяч видов растений, размножающихся опылением, но видов растений, пыльца которых вызывает аллергию,

насчитывается не более полусотни. Растения производят огромное количество пыльцы. Например, в одном соцветии одуванчика 250 тыс. пыльцевых зерен, а в сережке орешника (лещины) – более 4 млн. В период цветения пыльца разносится с помощью ветра или насекомых на огромные расстояния.

Тяжесть заболевания определяется на основании симптомов и клинической картины. Однако ориентироваться только на эти параметры было бы неправильно, и применение пикфлоуметрии позволяет получить дополнительную информацию. Ступенчатый подход к терапии [23.32.41].

Рекомендуется ступенчатый подход к терапии астмы, поскольку тяжесть ее течения у разных людей и у одного и того же пациента в разные временные периоды значительно варьирует. Целью этого подхода является контроль терапии астмы с использованием наименьшего количества препаратов. Количество препаратов и частота их приема увеличиваются (ступень вверх), если состояние больного ухудшается, и уменьшаются (ступень вниз), если астма хорошо контролируется. Ступенчатый подход также предполагает необходимость избегать или контролировать воздействие индивидуальных триггеров на каждой ступени. 35.46.58].

После определения тяжести астмы у больного врач должен решить вопрос о том, стоит ли назначать вначале максимальный объем лечения для наиболее быстрого достижения контроля над астмой с последующим снижением количества и дозы препаратов ("ступень вниз") или начать лечение с небольшого объема лекарств, а затем при необходимости усиливать терапию ("ступень вверх"). В любом случае, если симптомы астмы удастся контролировать в течение 3 мес, то можно подумать об уменьшении объема лечения или переходе на более низкую ступень. Таким образом определяют наименьший объем препаратов, необходимый для контроля астмы [88.96.112].

Лечение назначают с учетом тяжести течения астмы у больного, как показано на табл. Степень 1 соответствует наименьшей тяжести астмы, степень 4 -наибольшей. Если контроля астмы не удается достичь или он недостаточен, следует перейти к следующей ступени, однако необходимо проверить, правильно ли больной принимает лекарства соответствующей ступени. Контроль считается неполным, если у больного:

1. 1 симптомы кашля, свистящего или затрудненного дыхания возникают более 3 раз в неделю;
2. симптомы возникают ночью или в ранние утренние часы
3. увеличивается потребность в бронходилататорах короткого действия;
4. увеличивается разброс показателей ПСВ.

Ступени, представленные здесь и на табл., являются только общими рекомендациями. Региональные лечебные, а также личные планы больного могут быть разработаны и изменены с учетом индивидуальных особенностей и обстоятельств. Рекомендуемые дозы препаратов должны зависеть от лекарственной формулы и от доставляющей системы (ингалятор или спейсер).

Степень 1. Легкое интермиттирующее течение астмы: симптомы астмы появляются только при экспозиции триггера (например, пыльцы или шерсти животных) или обусловлены физической нагрузкой, у младенцев и детей свистящее дыхание возникает во время респираторно-вирусной инфекции нижних дыхательных путей. Интермиттирующая астма - это не обычная форма болезни. Тяжесть обострений может быть различной у разных больных в разное время. Такие обострения, хотя и редко, могут даже быть угрожающими для жизни.

Длительная терапия противовоспалительными препаратами, как правило, таким больным не показана. Лечение включает профилактический прием лекарств перед физической нагрузкой при необходимости (ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты, или кромогликат, или недокромил). В качестве

альтернативы ингаляционным/ $\beta_2$ -агонистам короткого действия могут быть предложены антихолинергические препараты, пероральные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия или теofilлины короткого действия, хотя действие этих препаратов начинается позднее и/или при их использовании выше риск побочных явлений. Иногда более тяжелые и длительные обострения требуют назначения короткого курса пероральных ( в таблетках или сиропе) кортикостероидов. Если астма проявляется более частыми симптомами, увеличением потребности в бронходилататорах или снижением ПСВ, то следует перейти к ступени 2.

Ступень 2. Больные с легким персистирующим течением астмы нуждаются в ежедневном длительном профилактическом приеме лекарств для достижения и поддержания контроля астмы. Первичная терапия включает прием противовоспалительных препаратов. Лечение можно начать с ингаляционных кортикостероидов, кромогликата натрия или недокромила натрия. Детям старше 3 лет вначале обычно назначают кромогликат натрия (от 4 до 6 нед).

Предлагаемая доза кортикостероидов составляет 200 - 500 мкг беклометазона дипропионата или будесонида (или другого эквивалента) в день. Может быть предложена терапия теofilлинами пролонгированного действия. Однако необходимость контролировать его концентрацию в плазме (терапевтический разброс 5-15 мл/л) может в некоторых случаях препятствовать назначению такого лечения. При необходимости для облегчения симптомов можно использовать ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты, но частота их приема не должна превышать 3-4 раза в сутки. В качестве альтернативы ингаляционным  $\beta_2$ -агонистам короткого действия могут быть предложены антихолинергические препараты, пероральные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия или теofilлины короткого действия, хотя действие этих препаратов начинается позднее и/или при их использовании выше риск побочных явлений. Если больной принимает теofilлины

продолжительного действия, то перед назначением теофиллинов короткого действия прежде всего следует определить концентрацию теофиллина в плазме. При более тяжелых и длительных обострениях требуется назначение короткого курса пероральных (в таблетках или сиропе) кортикостероидов. Если симптомы персистируют, несмотря на начальную дозу ингаляционных кортикостероидов, и врач уверен в том, что больной правильно использует препараты, дозу ингаляционных препаратов (беклометазона дипропионата или эквивалентного препарата) следует увеличить с 400 -500 до 750 - 800 мкг в день. Возможной альтернативой увеличению дозы ингаляционных гормонов, особенно для контроля ночных симптомов астмы, является добавление (при дозе ингаляционных кортикостероидов не менее 500 мкг) бронходилататоров продолжительного действия, принимаемых на ночь. Если не удастся достичь контроля астмы, что проявляется учащением симптомов, увеличением потребности в бронходилататорах или снижением показателей ПСВ, то следует перейти к ступени 3.

Ступень 3. Больным со средней тяжестью течения астмы требуется ежедневный прием профилактических противовоспалительных препаратов для установления и поддержания контроля над астмой. Доза ингаляционных кортикостероидов должна составлять 800-2000 мкг беклометазона дипропионата или его эквивалента. Рекомендуется использовать ингалятор со спейсером. Бронходилататоры длительного действия также могут быть назначены в дополнение к ингаляционным кортикостероидам, особенно для контроля ночных симптомов. Можно применять теофиллины длительного действия, пероральные ( в таблетках и сиропе) и ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты длительного действия. Необходимо мониторировать концентрацию теофиллина длительного действия, обычный диапазон терапевтической концентрации составляет 5-15мкг/мл.. Для купирования симптомов назначают  $\beta_2$ -агонисты короткого действия или альтернативные препараты, как описано в ступени 2. При более тяжелых Если контроля астмы не удастся

достичь (учащение симптомов, увеличение потребности в бронходилататорах или снижение показателей ПСВ, то следует перейти к ступени 4.

Ступень 4. У больных с тяжелой бронхиальной астмой полностью контролировать ее не удастся. Целью лечения становится достижение лучших возможных результатов : минимальное количество симптомов, минимальная потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия, лучшие возможные показатели ПСВ, минимальный разброс значений ПСВ и минимальные побочные явления при приеме препаратов. Лечение обычно проводят с помощью большого количества препаратов, контролирующих течение астмы. Первичное лечение включает ингаляционные кортикостероиды в высоких дозах (от 800 до 2000 мкг в день беклометазона дипропионата или его эквивалента).

В дополнение к ингаляционным кортикостероидам рекомендуются бронходилататоры пролонгированного действия. Также можно 1 раз в день применять  $\beta_2$ -агонисты короткого действия для достижения эффекта. Можно попробовать применить антихолинергический препарат (ипратропиум), особенно у больных, у которых отмечаются побочные явления при приеме  $\beta_2$ -агонистов.

При необходимости для облегчения симптомов можно использовать ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия, но частота их приема не должна превышать 3-4 раза в сутки. Более тяжелое обострение может потребовать проведения курса лечения пероральными кортикостероидами и.

Пероральные кортикостероиды для длительного лечения следует назначать в минимальных дозах или, если возможно, через день. Высокие дозы ингаляционных кортикостероидов вводят через спейсер, что способствует более эффективному контролю астмы и снижает риск некоторых побочных явлений.

Ступень вниз. Уменьшение поддерживающей медикации возможно, если астма остается под контролем не менее 3 мес. Это помогает уменьшить риск побочного действия и повышает восприимчивость больного к планируемому лечению. Уменьшать лечение следует постепенно, снижая (отменяя) последнюю дозу или дополнительные препараты. Необходимо наблюдать за симптомами, клиническими проявлениями и показателями функции внешнего дыхания. Правильное использование препаратов

Для достижения необходимого эффекта препараты необходимо правильно применять. Очень важно научить больных правильно принимать лекарства, назначаемые в виде ингаляций, таблеток или сиропов, или в виде инъекций. Ингаляционные противоастматические препараты имеют первостепенное значение, но некоторые больные испытывают затруднения при их использовании. Следует показать больному правильную технику ингаляции с тем, чтобы он повторял необходимые действия сам до тех пор, пока врач и пациент не убедятся в том, что ингалятор используется правильно. Ингаляционные препараты выпускают в виде дозированных аэрозольных препаратов, ингаляторов, в которых лекарственное вещество находится в виде сухой пудры, дозированных аэрозолей, активируемых дыханием, и небулайзеров. Каждая форма имеет свои особенности при использовании. Спейсер используют с дозированным аэрозольным ингалятором, что способствует улучшению доставки препарата и является эффективной альтернативой небулайзеру [65.73.84.89].

Обучение (демонстрация и оценка правильности техники ингаляции) правильному использованию ингалятора и спейсера должно сопровождаться выдачей иллюстрированной инструкции с тем, чтобы больной лучше запомнил полученные сведения. Баллонные дозированные аэрозольные препараты применяются наиболее часто, ингаляция препарата в необходимой дозе и достижение наилучшего эффекта зависят от правильного использования. Спейсер облегчает доступ дозированного аэрозольного

ингалятора при вдохе. Частицы лекарства из дозированного аэрозоля попадают в специальную камеру (спейсер), где находятся во взвешенном состоянии от 3 до 5 с. В течение этого времени больной может легко вдохнуть лекарство за один или несколько вдохов и не беспокоиться о координации вдоха. Ингаляторы, содержащие лекарственное вещество в виде сухой пудры, по эффективности аналогичны дозированным аэрозолям. Для вдыхания сухой пудры требуется значительное усилие, поэтому могут наблюдаться затруднения в их использовании при приступах удушья, а также почти у всех детей до 5 лет. Определенные трудности представляет хранение этих препаратов во влажном климате. Небулайзеры, или "влажные распылители", представляют собой компрессоры, превращающие жидкий лекарственный препарат в туманное облачко и подающие его вместе с воздухом или кислородом. Для вдыхания облака служит лицевая маска или мундштук, при этом дыхание обычное, без усилий. Небулайзеры предназначены для детей до 2 лет и детей старшего возраста, которые испытывают затруднения при использовании ингаляторов, а также для больных с тяжелым приступом удушья, которым дыхательные расстройства не позволяют применять дозированные аэрозоли и ингаляторы, содержащие лекарственное вещество в виде сухой пудры. Технику использования ингаляторов, спейсеров, небулайзеров и всех препаратов следует проверять при каждом визите пациента.

При всех клинических вариантах БА имеют место разные типы иммунологических реакций. Степень их выраженности и стадия развития зависят от тяжести астмы. На патохимической стадии происходит образование и освобождение из активированных клеток цитокинов, приводящих к развитию воспаления и гиперреактивности бронхов [14]. Патологическая стадия сопровождается нарушением баланса цитокинов, других биологических веществ, дефицитом антиоксидантной и антипротеолитической систем в тканях бронхов и легких. При этом формируется бронхоспазм, обтурация бронхов за счет гиперсекреции,

дискринии, отека слизистой, нарушения мукоцилиарного клиренса. При ТБА к данным механизмам присоединяются фиброз базальной мембраны и ремоделирование бронхов [79.83.96].

В формировании обструкции бронхов участвуют иммунные реакции I, III и IV типов (по классификации R. Coombs и P. Gell). Аллергические реакции I типа свойственны аллергической (атопической, экзогенной) БА – той форме заболевания, которая формируется в результате сенсibilизации больных к неинфекционным (бытовым, пыльцевым, эпидермальным и др.) аллергенам. Природа реагинов была выяснена в 60-х годах, когда был описан новый класс иммуноглобулинов - IgE и установлено, что антитела (реагины), ответственные за развитие аллергических реакций немедленного типа, относятся к иммуноглобулинам этого класса [50. 65. 78].

Th2 клетки выделяют интерлейкины, которые инициируют развитие аллергических реакций у склонных к ним субъектов, а их активация сопровождается увеличением концентрации IgE. Влияние цитокинов на IgE-опосредованную аллергию может осуществляться на уровне образования антител класса IgE; на уровне роста и дифференцировки эффекторных клеток аллергии; на уровне синтеза этими клетками эффекторных медиаторов аллергии.

Для нарушений иммунокомпетентной системы неаллергической БА более характерны реакции гиперчувствительности III и IV типов. Патогенез НБА более сложный, чем АБА. Появлению первых приступов удушья может предшествовать инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания. При этом сенсibilизация носит эндогенный характер. Микробный антиген - это токсин, ферменты или комплекс корпускулярных антигенов. В организме они распознаются непосредственно Т-лимфоцитами или макрофагами. Т-лимфоциты, связываясь с антигеном, превращаются в сенсibilизированные Т-лимфоциты. Они передают информацию на В-лимфоциты, которые через иммунобласт превращаются в плазматические клетки, секретирующие

различные иммуноглобулины. В присутствии комплемента IgM и IgG они реагируют с антигенами. У больных с инфекционно-аллергической формой БА имеет место сочетание немедленной и замедленной аллергии. Сложность патогенеза заключается в том, что у таких больных часто имеются очаги хронической инфекции (бронхит, пневмония, бронхоэктазы, гайморит), которые способствуют снижению неспецифического иммунитета в результате функциональной недостаточности Т-лимфоцитов [43]. Также при астматической триаде отмечается повышение функции Th1, проявляющийся повышенными значениями IFN-γ [23].

Реакция III типа (иммунокомплексный тип, или феномен Артюса) происходит в избытке антигена с участием приципитирующих антител, развивается под воздействием экзоаллергенов (микроорганизмы, ферменты, антибиотики и др.) или эндоаллергенов (инфекционное и/или аллергическое воспаление, различные раздражители и другие факторы, которые приводят к денатурации белков с последующим формированием эндоаллергенов - аутоаллергенов). При иммунокомплексных реакциях III типа образуются антитела, принадлежащие преимущественно к иммуноглобулинам классов G и M. Повреждающее действие образованного комплекса антиген-антитело реализуется главным образом через активацию комплемента, освобождение лизосомальных ферментов.

Тип IV (клеточный), при котором повреждающее действие оказывают сенсibilизированные лимфоциты, относят к гиперчувствительности замедленного типа. Основными медиаторами аллергической реакции IV типа являются интерлейкины (лимфокины) и лизосомальные ферменты; возможна роль активации кининовой системы. Активация Th-1 связана с развитием клеточного иммунного ответа, а также гиперчувствительности замедленного типа. Th1-хелперы вырабатывают IL-2, стимулирующий пролиферацию Т-лимфоцитов, а также IFN-γ, ингибирующий активацию В-лимфоцитов и синтез IgE и TNF-α [97, 141].

Состояние повышенной реактивности дыхательных путей - органов легко ранимых и постоянно соприкасающихся с вредными факторами внешней среды, но имеющих мощную и тонко организованную систему защиты, заставляет предполагать, что в основе этой повышенной реактивности лежит местная поломка системы защиты и в первую очередь иммунной защиты. В большинстве случаев БА связана с атопией [160, 161] и является аллергическим заболеванием, где атопия рассматривается как иммунопатология, лежащая в основе формирования БА. При этом считают, что ведущим механизмом формирования этого заболевания является иммунологический, который нередко на последующих этапах развития БА сменяется преимущественно неиммунологическими механизмами. Так, в клинической практике известно, что по мере увеличения длительности заболевания течение БА может изменяться - отмечается постепенное уменьшение или исчезновение признаков атопии и затем присоединение симптомов бактериальной инфекции [54].

Приводятся данные о нарушениях при БА и в системном иммунитете, так, у всех больных с поздним (после 40 лет) возникновением БА наблюдается выраженное снижение общей популяции Т-лимфоцитов в крови за счет уменьшения Т-хелперов и Т-супрессоров с более значительным снижением последних; повышение содержания IgE, IL-4, IFN- $\alpha$  и снижение IFN- $\gamma$  [30].

Вне зависимости от сроков возникновения БА некоторыми авторами также замечены изменения как клеточных, так и гуморальных звеньев иммунитета [3, 12, 27, 28, 144, 203]. Это проявлялось или дисбалансом Т-хелперов и Т-супрессоров/цитотоксических клеток в пользу увеличения активности первых над вторыми [29] или уменьшением уровня содержания общего количества Т-клеток за счет снижения числа тех и других клеточных элементов. По-видимому, у больных БА иммунорегуляторное воздействие ведет к более выраженному торможению формирования Th1 клеток, что обуславливает преобладание у них Th2-субпопуляции лимфоцитов [145, 213].

По сложившимся к настоящему времени представлениям Th-лимфоциты разделяются по этому признаку как минимум на три класса: Th0, Th1 и Th2 клетки. Т-хелперы до включения в специфическую иммунную реакцию определяются как Th0. Также к этой популяции клеток относят Th3, которые способны осуществлять иммунорегуляцию указанных выше Th1- и Th2-лимфоцитов, подавляя их активацию вне зависимости от их антигенной специфичности. В результате распознавания антигена они дифференцируются в одном из двух направлений. Th1 вырабатывают IFN-γ и IL-2 и занимают центральное место в клеточном иммунном ответе, так как IFN-γ является мощным активатором фагоцитоза. Полярным вариантом дифференцировки Th0 CD4+ лимфоцитов является девиация в сторону так называемых Т-хелперов второго типа-Th2, формирующих гуморальный вариант иммунного ответа. В отличие от Th1 клеток Th2 лимфоциты продуцируют IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 и участвуют в формировании гуморального иммунного ответа. Цитокины Th1 клеток, в частности IFN-γ, индуцируют дифференцировку Th0 в направлении Th1 и ингибируют формирование Th2 клеток. Обратный эффект вызывают цитокины Th2 клеток: IL-4 направляет дифференцировку Th0 в сторону Th2, а IL-10 и IL-13 вместе с IL-4 ингибируют образование Th1 лимфоцитов и некоторые функции макрофагов [24, 75, 77, 86].

Индукция образования IgE начинается с активации В-клеток. С помощью дополнительного сигнала, передаваемого В-клеткам от Т-клеток, IL-4 усиливает дифференцировку В-клеток, он действует на предшественники IgM/D-позитивных В-клеток, переключая эти клетки на выработку IgE. У людей активировать В-клетки способны Т-лимфоциты, несущие как CD4-маркер, так и CD8-маркеры [191].

IL-2 подавляет синтез IgE, индуцированный IL-4, одновременно происходит торможение выработки IgG4. IFN-γ, как и IL-2, ослабляет

образование IgE, однако механизмы супрессирующего действия IL-2 и IFN-γ различны.

IL-5 не вызывает синтеза IgE, однако усиливает индуцированную IL-4 продукцию IgE. Высокая эозинофилия, наблюдаемая при БА, во многом зависит от высокой концентрации образующегося IL-5, который стимулирует образование эозинофилов из их предшественников [125, 193].

IL-6 потенцирует синтез IgE, в то время как IL-1 не оказывает заметного модулирующего влияния на этот процесс. IL-6 является главным регулятором синтеза белков острой фазы [4].

Клетки-хелперы Th2, которые являются регуляторами синтеза IgE, вырабатывают IL 3, 4, 5, 6, 9, 10 и 13, GM-КСФ, Г-КСФ, а Th1 секретируют IFN-γ, и IL-2, TNF-β и -γ, GM-КСФ. Соотношение этих клеток является главным фактором регуляции продукции IgE [58, 89].

IgE-ответ индуцируется взаимодействием Т-клеток и антиген-представляющих клеток, приводящим к стимуляции образования IL-4 и одновременно к подавлению секреции IFN-γ, что переключает активированные IgM-несущие В-клетки на синтез IgE. Одновременно IL-4 повышает экспрессию молекулы CD23, являющейся низкоаффинным рецептором IgE. Поэтому дисрегуляция секреции IL-4 является ключевой в развитии аллергопатологии. Увеличенный уровень IL-4 у больных БА коррелирует с уровнем гиперреактивности и эозинофилии мокроты [41, 131, 195], так как может изменять состояние молекул адгезии на эндотелиальных клетках легких и этим способствовать рекрутизации эозинофилов. IFN-γ, наоборот, стимулирует пролиферацию хелперов Th1-типа, и поэтому считается, что повышение содержания IFN-γ может снизить активность аллергического воспаления.

К медиаторам, усиливающим рост и дифференцировку эффекторных клеток немедленной аллергии (тучные клетки, эозинофилы, базофилы и

др.), относятся IL-3, IL-4, IL-5, фактор роста базофилов, GM-KCF и другие факторы. Ростовыми факторами для тучных клеток являются IL-3 и IL-4.

Тучные клетки и базофилы сами способны выделять IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 и GM-KCF. Этот процесс происходит местно и усиливает аллергические реакции. Кроме того, тучные клетки экспрессируют антигены гистосовместимости класса II, вероятно, наряду с макрофагами способны стимулировать продукцию IgE [110].

Клетками-мишенями, на которые действуют цитокины при аллергии, являются не только тучные клетки, базофилы, эозинофилы, нейтрофилы, но и макрофаги, Т- и В-клетки. Обращает на себя внимание тот факт, что один и тот же цитокин может вырабатываться разными клетками, а медиатор, образующийся в одной из клеточных популяций, может влиять на функцию разных видов клеток. Система цитокинов обладает значительной устойчивостью благодаря взаимозаменяемости, дублированию медиаторов, их многочисленности и многообразию, наличию синергистов и антагонистов, каскадному характеру их образования и т.п. [58, 61].

Повышенная чувствительность замедленного типа принципиально отличается по механизмам своего развития от аллергии немедленного типа. Ее развитие происходит через активацию Th1, которые секретируют IFN-γ, IL-3, TNF-β и -α, GM-KCF. В супрессии повышенной чувствительности замедленного типа участвуют Т-супрессоры CD8, вырабатывающие супрессорные факторы, природа которых еще недостаточно изучена. Предполагается, что супрессорные цитокины могут быть неспецифическими и специфическими. Последние образуются и проявляют свою активность только под влиянием специфического антигена. Кроме того, между Th1 и Th2 и их цитокинами существуют антагонистические отношения, IFN-γ активирует макрофаги и тормозит рост Th2, а IL-10 подавляет функцию макрофагов и пролиферацию Th1 [122, 144].

При БА базисными препаратами лечения являются ГКС [16, 19, 85]. Используемые для этой цели как ингаляционные, так и системные ГКС оказывают иммуносупрессивное действие, которое можно объяснить снижением количества Т-клеток и репрессии цитокиновых генов Т-клеток. ГКС индуцируют Т-клеточный апоптоз, тем самым снижая популяции Th1 и Th2 иммунного ответа и проявляя свой противовоспалительный эффект путем уменьшения продукции цитокинов [36, 40, 56, 70, 100, 102].

Как видно по литературным данным, до настоящего времени остается дискуссионным вопрос о доминировании уровня конкретных маркеров в формировании воспалительных изменений при различных формах БА. Особенности персистирующего воспаления в дыхательных путях, изменения в иммунной системе у больных различными клинико-патогенетическими вариантами БА изучены недостаточно.

## 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 30 больных была установлена БА тяжёлого течения, у 10 - среднетяжелого течения, у 10 - легкого течения. 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 2.1.

Таблица 2.1.

Распределение больных БА в зависимости от возраста и пола

№	Возраст больных, лет	Пол больных		Всего
		Мужчины	Женщины	
1.	25-35	8	9	17
2.	36-45	3	8	11
3.	46-58	9	9	18
4.	59 и старше	1	3	4
Всего:		21	29	50

Среди всех обследованных женщины составили 58%, мужчины - 42%. БА чаще была диагностирована у лиц женского пола, чем у мужского пола, что соответствует данным литературы.

В возрасте 25-35 лет было 18% обследованных, 36-45 лет – 30%, 46-58 лет – 50%, свыше 59 лет – 2% больных. БА наиболее часто была выявлена у лиц в возрасте 36-58 лет (80%).

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.

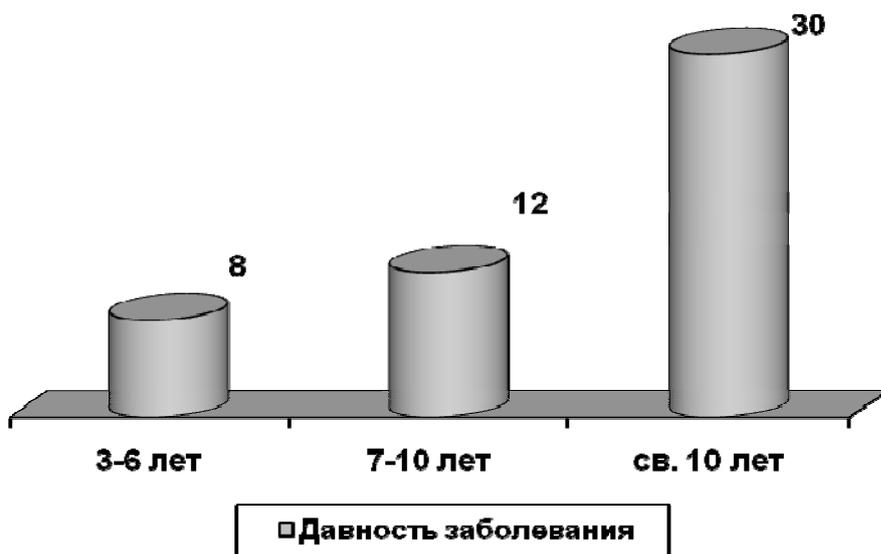


Рис.2.1. Распределение больных в зависимости от давности заболевания

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 (рис.2).  
Распределение больных в зависимости от места жительства.

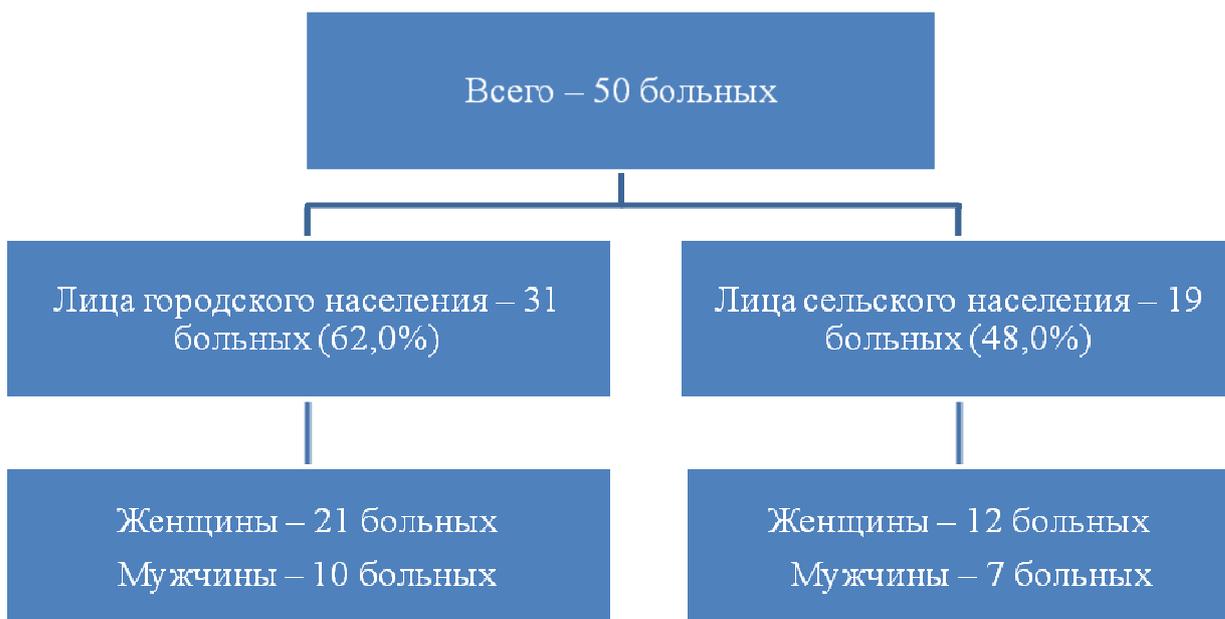


Рис.2.2. Распределение больных в зависимости от места жительства

Все обследованные в зависимости от течения БА были распределены на 3 группы: в первую группу вошли 10 больных БА с легким течением, во вторую 10 больных БА со средне тяжелым течением, в третью – 30 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-anamнестическим 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 (ОФВ<sub>1</sub>) и пиковая скорость выдоха (ПСВ);
- суточные колебания величин ПСВ и ОФВ<sub>1</sub>.

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 ОФВ<sub>1</sub>:  $\geq 80\%$  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 ОФВ<sub>1</sub>:  $\geq 80\%$  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 ОФВ<sub>1</sub>: 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 ОФВ<sub>1</sub>:  $\leq 60\%$  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 В<sub>2</sub>-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. В<sub>2</sub>-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 – 4 у больных, аминофиллин (эуфиллин) в/в или в/м – 26 у больных при остром приступе и неэффективности аэрозолей. Препараты теофиллина пролонгированного действия - Теопэк внутрь был назначен - для предупреждения ночных приступов – у 6 больных.

Антихолинергические средства (атровент, тровентол, беродуал) назначали в основном при выраженной бронхорее, а также при приступе чаще в сочетании с В<sub>2</sub>-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 тяжелой астмой - преднизолон 0,5 мг/кг внутрь коротким курсом.

Кроме основных групп лекарственных препаратов, у 8 больных были применены сердечные гликозиды, у 22 больных муколитическая терапия: у 8 - бромгексин, у 8 - амбросан, у 4 - бронхолитин и у 26 - другие отхаркивающие средства.

### **Исследование функции внешнего дыхания**

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

выполнении обследуемым маневра форсированного выдоха (не менее 3-х раз, при этом выбиралось лучшее значение из 3-х попыток).

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 –  $\beta_2$ -агонисты. После фиксирования исходных параметров спирометрии пациенту предлагали ингаляцию 2 доз  $\beta_2$ -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 IgE в сыворотке крови.**

Для проведения исследований использовали тест-системы для ИФА «ИФА- IgE» (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 IgE. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок

микропланшета), второе конъюгировано пероксидазой. На первой стадии анализа IgE, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывался антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. Не связавшийся материал удалялся отмывкой. На второй стадии анализа иммобилизованный IgE взаимодействовал конъюгатом вторых антител – пероксидаза. Количество связавшегося конъюгата считалось прямо пропорционально количеству IgE 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 IgE в исследуемых группах сравнивали с показателями цитокинов у здоровых. Контрольную группу составили 14 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 ( $\sigma$ ), 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 (ФЖЕЛ<sub>1</sub>) 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.  $ОФВ_1$ , снижение отношение  $ОФВ_1/ЖЕЛ$ , нормальное значение общей емкости легких (ОЕЛ) нормальна (или увеличение), увеличение ОО в результате задержки выдыхаемого воздуха. При рестриктивной форме наблюдается уменьшение ОЕЛ.

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.



Далее следующей задачей нашего исследования явилось изучение показателей ФВД в зависимости от пола больных (табл. 3.1.).

**Таблица 3.1.**

**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 изменения 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 3.2.). 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 3.2.**

**Изменение ФВД в зависимости от продолжительности БА**

Показатели	Контрольная группа п = 20	Продолжительность БА		
		до 5 лет п = 10	6-10 лет п = 10	свыше 10 л п = 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 п - (\*-<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 IgE И sIgA У БОЛЬНЫХ**  
**БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Интенсивное развитие фундаментальных исследований молекулярно-клеточных аспектов иммунных процессов делает возможным раскрытие закономерностей нарушений в иммунной системе при иммунопатологических заболеваниях, в частности, при БА. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины контролируют процессы воспаления. В настоящее время придается большое значение исследованию причин иммунологической гетерогенности и цитокиновой диссоциации при БА. В связи с этим представлялось необходимым изучить эндогенную продукцию IgE и sIgA у больных различными клинико-патогенетическими вариантами БА.

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 [14, 63,75].

В связи с этим нами было проведено исследование уровня продукции IgE в сыворотке крови у 50 больных БА для уточнения возможной взаимосвязи с патогенетическими вариантами заболевания.

В табл. 4.1 представлены особенности продукции IgE в зависимости от величин данных против- и провоспалительных цитокинов у больных с различными вариантами БА.

Таблица 4.1

Уровень IgE при БА в зависимости от патогенетической формы заболевания

Группы обследованных	IgE (пг/мл)
Здоровые (n=14)	221,5±65,67
Общая группа БА	770,9±124,32**
АБА	1196,3±247,99***
НБА	229,9±37,44 <sup>###</sup>
СБА	695,6±164,12*

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными здоровых лиц (\* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ ), <sup>#</sup> - по сравнению с данными группы АБА (<sup>#</sup> -  $P < 0,05$ , <sup>###</sup> -  $P < 0,01$ , <sup>####</sup> -  $P < 0,001$ )

При сопоставлении уровня IgE в группах, выделенных на основании патогенетического различия БА, оказалось, что наивысшие его значения регистрируются у больных с АБА.

С целью уточнения некоторых особенностей генетически опосредованной детерминации иммунологических процессов при БА были выделены и обследованы две отдельные группы пациентов – с одной стороны, с отягощенным семейным анамнезом, а с другой – больные с возникшей зависимостью от кортикостероидов. В табл. 4.2 приведены сведения о содержании сывороточного IgE у больных, отмечавших наличие у близких родственников БА.

Таблица 4.2

## Цитокины IL-4, IFN-γ и IgE у больных БА с семейной отягощенностью

Группы обследованных	IgE (пг/мл)
Контроль (n=14)	221,5±65,67
Больные БА с семейной отягощенностью	1011,1±245,88**
Больные БА без семейной отягощенности	595,4±111,12**

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

Уровень IgE был заметно выше в группе с отягощенной наследственностью по БА (1011,1±245,88 пг/мл против 595,4±111,12 пг/мл;  $P > 0,05$ ). Так, в первой группе, по сравнению со второй, уровень IgE был выше на 70%. Эти данные свидетельствуют о том, что больные с отягощенной наследственностью по БА более предрасположены к активации Th2, запускающих синтез IgE.

Для исследования связи уровня IgE при БА с гормонозависимостью проведено сопоставление данных параметров в группах больных БА с СЗ и без таковой. Следует отметить, что в контингенте пациентов, среди которых отмечалась СЗ, выявлены пониженные значения показателей IgE по сравнению с оппозитной группой больных без СЗ. Уровень IgE в группе больных без СЗ уровень IgE был значительно выше контроля (в 3,9 раза).

## IgE у больных БА в зависимости от стероидозависимости

Группы обследованных	IgE (пг/мл)
Контроль (n=14)	221,5±65,67
Стероидозависимые	369,4±132,52
Без стероидозависимости	857,7±145,11**^

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 продукции IgE при гормонозависимой БА. Возможно, снижение уровней изучаемых показателей в данной группе пациентов БА связано с угнетающим действием на иммунитет системного действия получаемых гормонов.

Подводя итоги по исследованию выработки IgE при БА следует отметить, что изменение уровня изучаемого параметра, по-видимому, отражает состояние иммунной системы, характерного для каждого клинико-патогенетического варианта заболевания.

В наших исследованиях проводилась оценка терапевтической эффективности циклоферон у 25 больных со средней и тяжелой БА, принимавших более 1000 мкг беклометазона дипропионата в день. Использование иммуномодулирующего препарата циклоферон оказало положительное влияние на динамику ФВД и концентрацию IgE и sIgA. Следовательно, циклоферон оказывал стимулирующее действие на уровень sIgA. 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 циклоферона изменения показателей ФВД были не настолько значимыми. Результаты полученные с включением циклоферона свидетельствуют о более выраженном противоаллергическом действием комплексной терапии, включающей данный препарат.

Таким образом, в результате применения циклоферона 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, Л.М. Огородова, М. Атмосфера 2007). Мировое медицинское сообщество предпринимает интенсивные попытки выработки единых подходов к диагностике и лечению этой патологии (Global Initiative for Asthma, 2004). 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 (Кочеткова Е.А., Волкова М.В. 2003), 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 (отраслевой стандарт, 1999; GINA, 2004). Из множества причин формирования индивидуальных особенностей течения БА (Г.Б. Федосеев, 2006) особого внимания заслуживает генетическая предрасположенность, в связи с ее широкой распространенностью, составляющей от 13 до 85,4% (М.А.Якимова и др., 2003; Дьяченко А.А. и др., 2000; В.Г. Николаев и др.,

2001; И.В. Нестерова, 2001) и закономерным негативным влиянием генетических факторов на течение патологии (И.В. Демко 2007; А.А. Тотолян, 1998). 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 40 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 (72,5%) и у женщин (60%), что соответствует данным литературы. Привалировали больные с давностью заболевания более 10 лет (50%). Из числа зарегистрированных больных только 20,0% 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 52,5% и 47,5% ( $P>0,05$ ), 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 16 больных была отмечена дыхательная недостаточность, у 9- легочно-сердечная недостаточность. У 15 больных были установлены клинические и рентгенологически признаки эмфиземы легких. Хронический обструктивный бронхит, как сопутствующее заболевание, был выявлен у 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 клинико-патогенетических вариантов БА.

Таким образом, проведенные исследования продукции IL-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 ухудшением эластических свойств легких, присоединением пневмосклероза, эмфиземы легких, истощением респираторных мышц.
3. Сывороточный уровень IgE у больных БА с различными формами заболевания характеризуется разнонаправленными изменениями продукции: у больных с АБА и СБА происходит гиперпродукция IgE, тогда как у больных БА с преимущественно неаллергическим механизмом заболевания регистрируется значительное снижение продукции IgE.
4. Иммунокорректирующая терапия препаратом циклоферона способствует эффективному восстановлению клинико-функциональных и иммунологических параметров при БА.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

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

### Список литературы:

1. Андрушкевич В.В., Козина О.В., Сазонов А.Э.и др. Клинико-биохимические аспекты развития обструкции бронхов при бронхиальной астме. Пульмонология.-М.: 2008.-№2.-С.52-56.
2. Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Генетика в клинической медицине.Санкт-Петербург 2001.-С.219.
3. Ольшанский Л.А., Ершов Ф.И., Ольшанская Н.В.и др.Некоторые иммунологические показатели у больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой. Тер. архив.-1993.-№3.-С. 10-14.
4. Петрова М.А. Наследственная предрасположенность к бронхиальной астме и генетическое маркирование признаков угрозы ее возникновения. Актуальные вопросы профилактики НЗЛ. - Л., 1985 - С 100 - 104.
5. Куренкеева А.К., Сооронбаев Т.М., Пак О.А. и др. Гиперреактивность бронхов и ее связь с полиморфизмом гена  $\text{Y}_2$ -адренорецепторов у больных бронхиальной астмой кыргызской национальности. Пульмонология.-2006.- №1.- С. 76-80.
6. 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
7. Мухамедов Р.С., Ирисбаев Б.К., Абдукаримов А.А. Молекулярные
8. основы и подходы в диагностике заболеваний. Вестник врача общей
9. практики.-2002.-№4.-С 88-91.
- 10.Саркисян Л.К. Генетика бронхиальной астмы. Вестник РУДН, Серия Медиана. - 2003. - №5 (24). - С. 47 - 49.
- 11.Чучалин А.Г. Генетические аспекты бронхиальной астмы  
Пульмонология. - 1999. - №4. - С. 6 - 10.
- 12.Якимова М.А. Фактор наследственности при бронхиальной астме.  
Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии.-2003.-№1-4-С. 42-45.

13. Турдибеков Х.И. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы в узбекской популяции с учетом полиморфизма гена  $\beta_2$ -адренорецептора. автореф. дис. ... кандидата медицинских наук. Ташкент, 2009 -23с.
14. Убайдуллаев А.М., Узакова Г.Т. Распространенность бронхиальной астмы в Узбекистане // Пробл. туб. -2002.-№2.-С.7-10.
15. Убайдуллаев А.М., Наследственность при бронхиальной астме. Medical express. Медицинские новости центральной Азии. - 2002. - №7 (9). - С. 32 - 33 .
16. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA).-2004.
17. Busse W.W., Lemanske R.F. Asthma .N. Engl. J. Med., February.-2001.- Vol.344,N5.-P.350-362.
18. Cookson WO, Moffatt MF. Genetics of asthma and allergic disease. Hum Mol Genet. 2000 Oct;9(16):2359–2364.
19. Аксютин, Т.В. Клинико генеалогический анализ идиопатической фибрилляции предсердий: автореф. . дис. канд. мед. наук / Н.В. Аксютин. - Красноярск, 2003. — 19 с.
20. Амаржаргал, Я. Полиморфизм генов CCR5, CCR2, SDF1 в популяции Монголии /Я. Амаржаргал, А.А. Рудко// Мед. генетика. — 2007. — №5. — С.30-33.
21. Аиасв, Э.Х. Роль эозинофилов в патогенезе бронхиальной астмы /Э.Х. Анаев, А.Г. Чучалин // Бронхиальная астма / под ред. А.Г.Чучалина. М., 1997- Т.1. — С.83 -101.
22. Антропологическое обследование в клинической практике / В.Г. Николаев, Н.Н. Николаева, Л.В. Синдеева, Л.В. Николаева. — Красноярск: Версо,2007. — 173 с.
23. Артюхов, И.П. Оценка состояния здоровья и медико-социального статуса семьи с позиций общественного здоровья / И.П. Артюхов, О.М. Новиков, В.Ф. Капитонов. Красноярск: КрасГМА,2007. — 72 с.

- 24.Афифи, А. Статистический анализ: пер. с нем. / А. Афифи, С. Эйзен.- М.: Мир, 1982,- 194 с.
- 25.Балаболкин, И.И. Бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин.-М.: Медицина,2003,- 320 с.
- 26.Балаболкин, И.И. Бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин.-М., 1985.-176 с.
- 27.Березок, И.В. Изучение соматических предпосылок развития заболевания с бронхообструктивным синдромом /И.В. Березок//Актуальные вопросы биомедицинской и клинической антропологии, тез. докл. науч. конф. - Красноярск, 1992. С.50.
- 28.Биличепко, Т.Б. Эпидемиология бронхиальной астмы //Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина.- М.,1997. — С. 400 419.
- 29.П.Богер, М.М. Язвенная болезнь. Современные аспекты этиологии, патогенеза, саногенеза/ М.М. Богер. — Новосибирск: Наука,1986. — 255 с.
- 30.Бубнов, Ю.И.Генетическая конституция как основа предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям /Ю.И. Бубнов, В.Л. Кошечкин// Новости спортивной и медицинской антропологии. — М.,1990. — Вып.2. — С. 63 64.
- 31.Бупак, В.В. Методика антропометрических исследований / В.В. Бунак. — М.-Л: Госмедиздат, 1931. — 168 с.
- 32.Бунак В.В. Нормальные конституциональные типы в свете данных о корреляции отдельных признаков / В.В.Бупак // Ученые записки МГУ. — М., 1940. — Вып.34. С.59-101.
- 33.Бунак, В.В. Антропология / В.В. Бунак, М.Ф. Нестурх, Г .Я. Рогинский. — М.:Медгиз,1941. — 367 с.
- 34.Бургарт, Т. В. Морфометрические особенности живота у мужчин при хронической обструктивной болезни лёгких / Т.В. Бургарт, Н.С. Горбунов, А.Ф. Колпакова// Сиб. мед. обозрение.-2008.-№1 .-С.94-98.

35. Василенко, В.Х. Язвенная болезнь. Современные представления о патогенезе, диагностике, лечении / В.Х. Василенко, А.Л. Гребнев, А.А. Шептулип. — М.: Медицина, 1987. — 288 с.
36. Василевский, И.В. Некоторые вопросы семейного наследования бронхиальной астмы /И.В. Василевский, Т.Н. Суковатых, В.Н. Ростовцев // Педиатрия.-1986.-№ 12.-С. 19-23.
37. 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.
38. 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.
39. Визгалов, О.В. Морфотипологическая 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.
40. Гаврилюк, Д.В. Анатомо-антропологическая характеристика женщин пожилого и старческого возраста с желчнокаменной болезнью: дис.канд. мед. наук / Д.В. Гаврилюк. — Красноярск, 2001. — 152 с.
41. Гавриш, Л.Н. Конституциональные особенности бронхиальной астмы у детей при ишмья: автореф. . дис. канд. мед. наук / Л.Н.Гавриш - Новосибирск, 1999. 21 с.
42. Талант, И.Б. Новая схема конституциональных типов женщин/ И.Б.Галант// Казан, мед. журн. — 1927. — №5. — С.547-557.
43. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. / под ред. А.Г. Чучалина. -М.: Атмосфера, 2007. 103 с.
44. Гриппи, М. А. Патифизиология легких / М. А. Гриппи.- М.: Вост. кн. компания, 1997. 344 с.

45. Гуции, И.С. Клеточно-молекулярная организация аллергического воспаления // Бронхиальная астма/ под ред. А.Г.Чучалина.- М., 1997.-Т.1.- С. 160-198.
46. Гуции И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль / И.С.Гущин. М., 1998,- С. 1-252.
47. Деев, И.А. Молекулярно-генетические механизмы нарушения программируемой гибели эозинофилов при бронхиальной астме у детей / И.А. Деев, А.Э. Сазонов, Л.М. Огородова //Пульмонология-2007-№4.-С. 17-22.
48. 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.
49. Демко, И. В. Бронхиальная астма: вопросы диагностики, лечения, социально-экономические аспекты / И. В. Демко. Красноярск: Издательство КрасГМА, 2006. 217 с.
50. Дидковский, ИТ.А. Наследственные факторы при болезнях органов дыхания / ИТ.А. Дидковский, М.А. Жарова // Пульмонология. — 2005. — №4. — С.53-60.
51. Ефремова, В.П. Морфофункциональные показатели физического развития мужского населения Красноярского края: дис.канд. мед. наук
52. В.П. Ефремова. — Красноярск, 1996. — 152 с.
53. Исаева, ТЛВ. Антропометрическая характеристика мужчин с рефлекторными синдромами остеохондроза позвоночника: автореф. . дис. канд. мед. наук/ Н.В. Исаева. Красноярск, 2003. — 21 с.
54. Клемент, Р.Ф. Критерии оценки нарушений механических свойств аппарата вентиляции на основе исследования отношения поток-объём и состояния объёмов лёгких: метод, рекомендации ВНИИ пульмонологии МЗ СССР / Р.Ф. Клемент. Л., 1988.- 82 с.

55. Клиории, А.И. Генетика, конституциология и медицина — перспективы дальнейшего синтеза / А.И. Клиорин // Междунар. мед. обзоры. — 1994. — № 4. С.225-228.
56. Лапешин, П.В. Конституциональные особенности физического статуса, показателей крови и желчи у женщин трудоспособного возраста с желчекаменной болезнью: автореф. . /дис. канд. мед. наук / П.В. Лапешин. Красноярск, 2001. - 20 с.
57. Лильина, Е. Т. Медицинская генетика для врачей /Е. Т. Лильина, Е.А. Богомазов, П.Б. Гофман-Кадошников.- М.: Медицина, 1983.- 144 с.
58. Лильина, Е. Т. Введение в современную фармакогенетику / Е. Т. Лильина, В. И. Трубникова, М. М. Ванюков.- М.: Медицина, 1984.- 160 с.
59. Маслов, М.С. Учение о конституциях и аномалиях конституции в детском возрасте / М.С. Маслов. — Л.: Медгиз, 1925. — 238 с.
60. Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы, /под ред. Р. М. Хаитова,- М.: Инсофт, 2000.- 119 с.
61. 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.
62. Никитюк, Б.А. Генетические маркеры — конституция — клиника/ Б.А.Никитюк // Генетические маркеры в антропогенетике и медицине. — Хмельницкий, 1988 — С. 152-169.
63. Никитюк, Б.А. Новая концепция конституции: эмбриогенетический подход /Б.А.Никитюк // Новости спортивной и медицинской антропологии: науч.-информ. сб. — М., 1990. — Вып.3. — С.3-12.
64. Никитюк, Б.А. Соотношение общего, частного и регионального в учении о конституции человека/ Б.А.Никитюк // Новости спортивной и медицинской антропологии: Науч.-информ. сб. — М., 1990. — Вып.2. — С. 14-40.

65. Николаев, В.Г. Онтогенетическая динамика индивидуально-типологических особенностей организма человека / В.Г. Николаев. — Красноярск, 2001. — 150 с.
66. Никулина, С.Ю. Первичные заболевания проводящей системы (клинико-генеалогический анализ): дис. . д-ра мед. наук / С.Ю. Никулина. — Красноярск, 2000. 373 с.
67. Никулина, С.Ю. Клинико-генеалогический анализ синдрома слабости синусового узла: автореф. дис. . канд. мед. наук / С.Ю. Никулина. -Томск, 1993.-23 с.
68. 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.
69. Петрушко, С.И. Анатомо-клиническое обоснование коррекции моторно-эвакуаторной деятельности двенадцатиперстной кишки при заболеваниях органов гастро-дуоденальной зоны: дис. . д-ра мед. наук / С.И. Петрушко. — Красноярск, 2004. — 333 с.
70. Поллард, Д. Справочник по вычислительным методам статистики: пер. с англ. / Д. Поллард. М.: Финансы и статистика, 1982,- 344 с.
71. 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.
72. 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.
73. Пузырев, В.П. Феном и гены синтропии/ В. П. Пузырев//Генетика человека и патология: сб. науч. тр. —Томск,2004. —Вып.7-С. 180-191.

- 74.Разгаускас, Э.Ф. Пороки развития и генетически обусловленные формы хронических неспецифических заболеваний легких /Э.Ф. Разгаускас, В.К. Кучинскас Л., 1978.-С. 130-131.
- 75.Респираторная медицина (Руководство в 2т.) / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Гэотар-Медиа, 2007.
- 76.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.
- 77.Роль наследственных факторов при обструктивном бронхите и бронхиальной астме/А.Г. Хоменко, Л.Е. Поспелов, Ю.М. Мостовой, В.И. Литвтнов // Проблемы наследственности при болезнях лёгких / под ред. А. Г. Хоменко. М., 1990. - С.219-228.
- 78.Роль тромбоцитов в патогенезе бронхиальной астмы. / А.Р. Татарский, Е.В. Бобкова, А.С. Эмирова, К.М. Алиева// Бронхиальная астма/ под ред. А.Г.Чучалина. -М.:Агар, 1997.- С. 102 -117.
- 80.Русалов, В.М. Биологические основы индивидуально-психологических различий/ В.М. Русалов. — М.: Наука, 1979.—350 с.
- 81.Рыбас, А.В. Гено-фенотипические маркерные системы у больных ХОБЛ: дис. . канд. мед. наук /А.В. Рыбас — Ставрополь, 2007. 140 с.
- 82.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.
- 83.Сапожников, В.А. Пакет «Soty» для антропометрических исследований /
- 84.В.А. Сапожников, Б.В. Олейников // Актуальные вопросы биологии. — Красноярск, 1994.
- 85.Таинер, Д. Рост и конституция человека / Д. Таннер // Биология человека. -М., 1968. — С.247-326.

86. Убайдуллаев, А.М. Вопросы наследственности и роль кровнородственных браков в развитии и течении бронхиальной астмы / А.М. Убайдуллаев, Д.Х. Махмудова, М.А. Якимова М.А. // Тер. архив.-1982.-№4.-С.64-66.
87. Украинцева, С.В. Популяционный риск возникновения бронхиальной астмы в Москве / С.В. Украинцева, А.С. Сергеев // Генетика. — 1995. — №2 С.264-267.
88. Фалкопер, Д. С. Введение в генетику количественных признаков.- М.: Агропромиздат, 1985.- 486 с.
89. Федосеев, Г.Б. Бронхиальная астма / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов.-СПб.: Нормедиздат, 2006.-308 с.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Хаитов, Р.М. Эпидемиология аллергических заболеваний в России / Р.М. Хаитов, А.В. Богова, Н.И. Ильина // Иммунология. — 1998. — №3. — С.4-9.
94. Черпоруцкий, М.В. Учение о конституциях в клинике внутренних болезней / М.В. Черпоруцкий // Труды седьмого съезда российских терапевтов. — М., 1925. — С.304-312.
95. Чтецов, В.П. Опыт объективной диагностики соматических типов на основе измерительных признаков у мужчин / ВЛТ.Чтецов, Н.Ю.

- Лутовипова, М.И. Уткина // Вопр. антропологии. — 1978. — Вып.58. — С.3-22.
- 96.Чтецов, В.И. Опыт объективной диагностики соматических типов на основе измерительных признаков у женщин / В.И.Чтецов, М.И. Уткина, Н.Ю. Лутовипова // Вопр. антропологии. — 1979. — Вып.60. — С.3-14.
- 97.Чучалин, А.Г. Генетические аспекты бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин // Пульмонология. — 1999. — №4. — С. 6-10.
- 98.Чучалин, А.Г. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин . -М., 2001. Т. 1 - С. 2 -7.
- 99.Чучалин, А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания / А.Г. Чучалин //Рус. мед. журн. -2002. -№23. -С. 1047 -1056.
100. Чучалин, А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA)/ А.Г. Чучалин.- М.: Атмосфера,2002. 160 с.
101. Чучалин, А.Г. Тяжёлые формы бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин //Терапевт, арх. 2001. - №1. - С. 5-9.
102. Шарайкина, Е.И. Монофункциональная характеристика физического статуса мужчин с хроническим бронхитом в зависимости от возраста и соматотипа: автореф.канд. мед. наук / Е.И. Шарайкина. — Красноярск, 2000. 23 с.
103. Шевкуненко, В.Н. Типовая и возрастная анатомия / В.Н. Шевкуненко. — Л.: Госмедиздат,1929. — 29 с.
104. Штефко, В.Г. Схема элинической диагностики конституциональных типов / В.Г. Штефко, А.Д. Островский. — М.-Л.: Госмедиздат., 1929. — 79 с.
105. ADAM33 polymorphism: association with bronchial hyper-responsiveness in Korean asthmatics / J.I. Lee, H.S. Park, S.W. Park et al.//Clin. Exp. Allergy.-2004.-V.34, N 6 P.860-865.
106. ADAM33 expression in asthmatic airways and human embryonic lungs/ H.M. Haïtchi, R.M. Powell, T.J. Shaw et al.//Am. J. Respir. Crit. Care Med 2005.-V.171.-P. 958 - 965.

107. 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.
108. Association between a sequence variant in the IL-4 gene promoter and FEV1 in asthma / E.G. Burchard, E.K. Silverman, L.J. Rosenwasser et al.// Am. J. Respir. Crit. Care Med 1999.-V. 160,- P. 919.
109. 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.
110. Association of polymorphisms in the human IL4 and IL5 genes with atopic bronchial asthma and severity of the disease / M.B. Freidin, O.S. Kobyakova, L.M. Ogorodova, V.P. Puzyrev // Compar. Funct. Genomics. 2003. - V.4, N 3. - P. 346-350.
111. 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.
112. Association between genetic variation in the gene for death-associated protein-3 (DAP3) and adult asthma / T. Hirota, K. Obara, A. Matsuda et al.//J. Hum. Genet 2004 - V.49, N 7-P. 370-375.
113. 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.1 12, N4.-P. 717-722.
114. Association between 308 tumour necrosis factor promoter polymorphism and bronchial hyperreactivity in asthma/ T.C. Li Kam Wa, A.M. Mansur, J. Britton et al.//Clin. Exp. Allergy -1999.-V.29, N 9~P. 1204-1208.
115. Association of a promoter polymorphism of the CD 14 gene and atopy/ G.H. Koppelman, N.E. Reijmerink, O.C. Stine et al.// Am. J. Respir. Crit. Care Med-2001 -V. 163.-P.965.

116. Association between interleukin-1 receptor antagonist gene and asthma-related traits in a German adult population /C. Pattaro, J. Iieinrich, M. Werner et al.//Allergy 2006.-V.61, N2.-P. 239-244.
117. Barnes, P.J. Inflammatory mediators of asthma: an update / P.J. Barnes, K.F. Chung, C.P. Page// Pharmacol. Rev. 1998. -V.50, N 4.-515-596.
118. Beuther, D.A. Obesity and Asthma / D.A. Beuther, S.T. Weiss, E.R. Sutherland //Am. J. Respir.Crit. Care Med.- 2006 V. 174, N 2 - P. 112.
119. Black, J.L. Asthma — more muscle cells or more muscular cells? / J.L. Black// Am. J. Rcspir. Crit. Care Med -2004.-V.169, N 9.-P.980-981.
120. Busse, W.W. Asthma /W.W. Busse, R.F. Lemanske // N. Engl. J. Med. 2001 V.344, N 5.—P.350-362.
121. Busse, W.W. Eosinophilis in asthma / W.W. Busse, J.B.Sedgwick //Ann. Allergy.- 1992.- V.68, N 3.- P. 286 -290.
122. Can guidelin-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.
123. CC CKR5: a RANTES, MIP-1 alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1 / G. Alkhatib, C. Combadiere, C.C. Broder et al. //Science. 1996. - V.272, N 5270 - P. 1955-1958.
124. Chan-Yeung, M. Table of the major inducers of occupational asthma/ M. Chan-Yeung, J.L. Malo // Asthma in the workplace /Eds.: I.L. Bernstein, M. Chan-Yeung, J.L. Malo, D.I. Bernstein.—New-York:Marcel Deklcer, 1999.— P.683-720.
125. Chung, K. F. Cytokines in asthma / K. F. Chung, P. J. Barnes / Thorax. - 1999.-V. 54.-P. 825-857.
126. Chromosome 11 q 13 and atopic asthma / C.N. Adra, X.Q. Mao, H. Kawada et al.// Clin. Genet.- 1999 V.55, N 6.-P.431 -437.
127. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma /R. Chaudhuri, E. Livingston, A.D. McMahon et al.// Am. J. Respir. Crit. Care Med-2003.-V. 168, N 11- P. 1308-1311.

128. Cloning and functional expression of CC CKR5, a human monocyte CC chemokine receptor selective for MIP-1 (alpha), MIP-1(beta), and RANTES / C. Combadiere, S.K. Ahuja, H.L. Tiffany, P.M. Murphy // *J. Leukoc. Biol.* 1996. -V.60, N 1.-P. 147-152.
129. 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.
130. Coolson, 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.
131. 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.
132. Devereux, G. Diet as a risk factor for atopy and asthma / G. Devereux, A. Seaton// *J. Allergy Clin. Immunol*-2005 V.115, N 6.-P.1109-1117.
133. Dunhill, M.S. The pathology of asthma with special reference to changes in bronchial mucosa / M.S. Dunhill // *J. Clin. Pathol.* 1960. - V. 13. - P. 27-33.
134. 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.
135. Edfors-Lubs, M. L. Allergy in 7000 twin pairs /M. L. Edfors-Lubs // *Acta Allergol.* 1971. - V. 26.-P. 249-285.
136. 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.
137. The effect of beta2-adrenoceptor haplotypes on bronchial hyper-responsiveness in patients with asthma/A.M. Wilson, R.D. Gray, I.P. Hall and B.J. Lipworth //*Allergy*-2006 V.61, N 2 -P.254-259.
138. Environmental tobacco smoke: a hazard to children. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health // *J. Pediatrics*.-1997.- V.99, N 4 P.639-642.

139. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life /J.C. Celedon, A.A. Litonjua, L. Ryan et al.//Lancet.- 2002.-V.360, N 9335.- P.781-782.
140. Fabbri, T.M. Etiology of occupational asthma/ TM. Fabbri, G. Caramori, P Maestrelli// Comprehensive toxicology: toxicology of the respiratory system/Ed. R.A. Roth-Cambridge:Pergamon Press.-1997.-P.425-435.
141. Falconer, D.S. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives / D.S. Falconer //Ann. Hum. Genet.— 1965 V.29.-P. 51-76.
142. 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.
143. 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.115, N 6.— P.1238-1248.
144. Frigas, E. The eosinophil and the pathophysiology of asthma / E. Frigas, G.J. Gleich // J. Allergy Clin. Immunol. 1986. - V.77. - P. 537.
145. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins /D.L.Duffy, N.G.Martin, D. Battistutta et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1990. - V. 142. - P. 1351-1358.
146. Genetic polymorphism and TH1/TH2 orientation / N. Bottini, F. Gloria-Bottini, A. Amante et al.//Int. Arch. Allergy Immunol.- 2005 V.138, N 4.- P.328-333.
147. Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy/ A. Heinzmann, X.-Q. Mao, M. Akaiwa et al.//Hum. Mol. Genet -2000 V.9.- P. 549 - 559.
148. Genome-wide search for asthma susceptibility locus in a founder population / C.Ober, N.J.Cox, M. Abney et al.// Hum. Mol. Genes. 1998 -V. 7- P. 1393 - 1398.

149. Genome screen for asthma susceptibility locus in a restricted Dutch population /G.IT. Koppelman, O.C. Stine, T.D.Howard et al. // Am. J. Hum. Genet. 1998. - V. 63. - P.295.
150. A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma / S.E. Daniels, S. Bhattacharrya, A. James et al.// Nature.-1996.-N 383. P.247-250,
151. Gern, J.E. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma/ J.E. Gern, W.W. Busse// Nat. Rev. Immunol.-2002.- V.2, N 2-P. 132-138.
152. Global distribution of the CCR5 gene 32-basepair deletion / J J. Martinson, N.I-I. Chapman, D.C. Rees et al. // Nat. Genet. 1997. -V.16, N 1. - P. 100103.
153. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report / M. Masoli, D. Fabian, S. Plolt et al.// Allergy. 2004. - V.59, N 5. - P.469-478.
154. 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.
155. Gorski, P. Eosinophils in bronchial asthma / P.Gorski, C. Palczynski //Allerg. Immunopathol.- 1989.- V.17, N 2.-P.113 116.
156. Gorrigan, C.J. T-cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma / C.J. Gorrigan, A.B. Kay// Immunol. Today.- 1992 V.13, N 12 - P.501 -507.
157. 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.
158. Grasemann, H. Neuronal NO synthase (NOS1) is a major candidate gene for asthma / IT. Grasemann, C.N. Yandava, J.M. Drazen //Clin. Exp. Allergy.- 1999.-V.29, Suppl 4.HP. 39-41.
159. Hall, I.P. Genetic of asthma and atopy. /I. P. Hall. BasehKarger, 1996. -174 p.
160. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort /C. Almquist, A.C. Egmar, M. van Hage-Hamsten et 2X.II J. Allergy Clin. Immunol.-2003.-V.1 11, N 4.-P.800-806.

161. Heath, B.H. A modified somatotype method / B.H. Heath, D.E.L. Carter // Am. J. Phys. Anthropol. — 1967. V.27, N 1. - P.1012-1036.
162. Holloway, J.W. The genetic basis of atopic asthma /J.W. ITolloway, B. Beghe, S.T. Holgate //Clin. Exp. Allergy-1999.-V.29, N 8.-P. 1023-1031.
163. Llogate, S.T. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma/ S.T. I-Iolgate// J. Allergy Clin. Immunol.- 1999,- V. 104, N 6,- P. 1139-1146.
164. Horwood, L.J. Social and familial factors in the development of early childhood asthma / L.J. Horwood, D.M. Fergusson, F.T. Shanno// Pediatrics.- 1985 V.75, N 5 - P.859-868.
165. Identification and association of polymorphisms in the interleukin-13 gene with asthma and atopy in a Dutch population / T.D. Howard, P.A. Whittaker, A.L. Zaiman et al.//Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol -2001 -V.25- P.377.
166. 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.
167. 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.
168. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in preschool children/ E. Melen, M. Wickman, S.L. Nordvall et al.// Allergy.-2001.-V.56, N 7.-P.646-652.
169. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma /G.W. Chalmers, K.J. Macleod, S.A. Little et al.//Thorax. -2002.-V.57, N 3.-P.226-230.
170. Interleukin-10 gene -627 allele variants, not interleukin-I beta gene and receptor antagonist gene polymorphisms, are associated with atopic bronchial asthma /L.W. Hang, T.C. Hsia, W.C. Chen et al.//J. Clin. Lab. Anal-2003 - V.17, N5.-P. 168-173.
171. Ishizaka, K. Regulation of the IgE antibody response / K. Ishizaka // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1989. -V. 88, N 1-2.-P.8-13.

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. Jenkins, M. A. Regressive logistic modeling of familial aggregation for asthma in 7394 population-based nuclear families / M.A. Jenkins, J.L. Hopper, G.G. Giles G. G. //Genet. Epidemiol. 1997. - V. 14. - P. 317-332.
176. Kay, A.B. A role for eosinophils in airway remodeling in asthma / A.B. Kay, S. Phipps, D. S. Robinson // Trends. Immunol.- 2004. V.25, N 9. - P.477-482.
177. Karp, C. L. Complement and IL-12: yin and yang/ C. T. Karp, M. Wills-Karp //Microb. Infect. -2001. V.3- P. 109-119.
178. Kita, H. Chemokines active on eosinophils. Potential roles in allergic inflammation/ IT. Kita, G.J. Gleich // J. Exp. Med. 1996. - V. 183. - P. 2421-2426.
179. Kretschmer, E. Korperbau und Character / E. Kretschmer. Berlin: Springer, 1955.- 177 s.
180. Kroegel, C. The role of eosinophils in asthma / C. Kroegel // Lung. 1990.- V.168.-P. 5 -17.
181. Lichtenstein, P. Genes, environment, and sex: factors of importance in atopic diseases in 7-9-year-old Swedish twins /P. Lichtenstein, M. Svatengren // Allergy. 1997.-V. 52.-P. 1079-1086.
182. Luszawska-Kutrzeba, T. NAT2\* genotype in children with bronchial asthma and other atopic diseases / T. Luszawska-Kutrzeba//Ann. Acad. Med. Stetin.— 1999.-V.45.-P. 109-121.

183. Molecular studies in a population of children with bronchial asthma. I. Polymorphism in the promotor region of gene CD 14/ G. Lis, E. Kostyk, M. Sanak, and J.J. Pietrzyk //Pneumonol. Alergol. Pol.- 2001.-V.69, N 5-6.-P.265-272.
184. Newman, L.S. Occupational asthma. Diagnosis, management, and prevention / L.S. Newman//Clin. Chest. Med.-1995 V.16, N 4.-P.621-636.
185. No evidence for effects of family environment on asthma: a retrospective study of Norwegian twins / J.R. Harris, P. Magnus, S.O. Samuelsen, K. Tambs // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. - V. 156. - P. 43-49.
186. Ober, C. Perspectives on the past decade of asthma genetics / C. Ober// J. Allergy Clin. Immunol 2005 - V. 116, N 2 - P.274-278.
187. Occupational asthma /J.L. Malo, C. Lemiere, D. Gautrin, M. Labrecque// Curr. Opin. Pulm. Med.-2004.- V.10, N 1.- P.57-61.
188. McParland, B.E. Airway wall remodeling: friend or foe?/ B.E. McParland, P.T. Macklem, P.D. Pare//J. Appl. Physiol.-2003.-V.95, N 1-P.426-434.
189. Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTP1 locus. A new marker for bronchia. hyperresponsiveness and asthma /A.A. Fryer, A. Bianco, M. Hepple et al.//Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2000 V.161- P. 1437.
190. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma / D.S. Robinson, Q.ITamid, S.Ying et. al.// N. Engl. J. Med.-1992- V. 326-P. 298-304.
191. Qiu, Y.Y. Association between beta2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and total serum IgE in asthmatic patients of Chinese Han nationality/ Y.Y. Qiu, X.L. Zhang, K.S. Yin// Respiration-2006.- V.73, N 2-P. 180-184.