

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

на правах рукописи

УДК:616.248:616-002+613.84-085

ТАДЖИБАЕВА ЛОЛА КАМАЛИТДИНОВНА

**Клинико-функциональные аспекты течения бронхиальной астмы в
зависимости от факторов системного воспаления и курения**

5А 510103 – «ТЕРАПИЯ»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА НА ПОЛУЧЕНИЕ АКАДЕМИЧЕСКОЙ
СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:
к.м.н. доцент. Эгамбердиева Д.А.

Ташкент – 2018

АННОТАЦИЯ

Бронхиальная астма (БА) является глобальной проблемой здравоохранения, что связано с устойчивой тенденцией к росту заболеваемости (А.Г. Чучалин, 2009; О.С. Козлова, А.В. Жестков, В.В. Кулагина с соавт., 2011). Известно, что курение табака не является непосредственной причиной БА, приводящей к прогрессирующему снижению функции легких, потере контроля над течением заболевания и ухудшению ответа на лечение. Изучение БА у курящих и исследование системных проявлений воспалительного процесса, в том числе изменений цитокинового состава, является недостаточно изученной проблемой современной медицины.

Для изучения факторов системного воспаления и курения на течение было отобрано 60 больных БА 2-3 степени и 15 практически здоровых лиц. Возраст больных находился в пределах 27-60 лет. Больные были рандомизированы на 3 группы. 1-ю группу (23 больных) составляли больные с курением, 2-ю группу (37 больных) составляли больные без курения. Всем трем группам были сделаны следующие методы исследования: общеклинические методы, С-реактивный белок, ИЛ-4, ИЛ-8, проба с реактивной гиперемией. Использование методов изучения факторов воспаления, таких как С-реактивный белок, ИЛ-4, ИЛ-8, изучение эндотелиальной дисфункции дает значимый терапевтический и клинический эффект, снижает риск возникновения осложнений. Применяв методы изучения уровня цитокинов и оценка эндотелиальной функции позволяет скорректировать принципы лечения БА у курильщиков, контролировать степень воспаления, предотвратить дальнейшее прогрессирования персистирующего воспаления у больных БА.

ANNOTATION

Bronchial asthma (BA) is a global health problem, which is associated with a stable tendency to increase the incidence of disease (A.G. Chuchalin, 2009; O.S. Kozlova, A.V. Zhestkov, V.V. Kulagina, et al., 2011).

It is known that smoking tobacco is not an immediate cause of asthma, resulting in a progressive decrease in lung function, loss of control over the course of the disease and a worsening response to treatment. The study of asthma in smokers and the study of systemic manifestations of the inflammatory process, including changes in the cytokine composition, is an insufficiently studied problem of modern medicine.

To study the factors of systemic inflammation and smoking on the course, 60 patients with BA 2-3 stages and 15 practically healthy persons were selected. The age of the patients was within 27-60 years. Patients were randomized into 3 groups. The 1st group (23 patients) consisted of patients with smoking, the second group (37 patients) consisted of patients without smoking. All three groups made the following research methods: general clinical methods, C-reactive protein, IL-4, IL-8, test with reactive hyperemia.

The use of methods to study inflammatory factors such as C-reactive protein, IL-4, IL-8, the study of endothelial dysfunction has a significant therapeutic and clinical effect, reduces the risk of complications. Applying methods of studying the level of cytokines and evaluating the endothelial function makes it possible to correct the principles of treatment of asthma in smokers, to control the degree of inflammation, to prevent further progression of persistent inflammation in BA patients.

АННОТАЦИЯ

Бронхиал астма (БА) - бу глобал соғлиқ муаммоси бўлиб, у касалликнинг кенгайиш тенденциясига боғлиқ (А.Г. Чучалин, 2009; О.С. Козлова, А.В. Жестков, В.В. Кулагина ва бошқалар, 2011). Сигаретанинг тамакига астма сабаби эмас, бу ўпка вазифасини босқичма-босқич пасайиши, касалликнинг назоратини йўқотиши ва даволанишнинг ёмонлашишига олиб келади. Шунга карамай, нафас йўллариининг сурункали прогрессив яллиғланишлари ва астма ичишдаги чекиш ташқи нафас олиш функциясини янада аниқ пасайишига олиб келади.

Курс давомида тизимли яллиғланиш ва чекиш омилларини ўрганиш учун 60 та бакалаврли 2-3 бемор ва 15 нафари амалда соғлом одам танланган. Беморларнинг ёши 27-60 орасида эди. Бемор, рандомизе 3 гуруҳга ажратилди. Биринчи гуруҳ (23 бемор) сигарет чекадиган, иккинчи гуруҳ (37 бемор) сигарет таркиби бўлмаган. Барча уч гуруҳ куйидаги усулларни ишлаб чиқди: умумий клиник усуллар, С-реактив оқсил, ИЛ-4, ИЛ-8, реактив гиперемия билан тест.

С-реактив оқсил, ИЛ-4, ИЛ-8, эндотел дисфункциясини ўрганиш каби яллиғланиш омилларини ўрганиш усулларидадан фойдаланиш муҳим терапевтик ва клиник таъсирга эга бўлиб, асоратлар хавфини камайтиради. Цитокинларнинг даражасини ўрганиш ва эндотелиал функцияни баҳолаш усуллариини қўллаш бевосита сигаретада астма даволаш тамойилларини тўғрилаш, яллиғланиш даражасини назорат қилиш, БА беморларида давомли яллиғланишнинг ривожланишини олдини олиш имконини беради.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1 Произведения Президента Республики Узбекистан Ш.М. Мирзиёева... ..	9
1.2 Современные представления о генетической природе бронхиальной астмы.....	13
1.3 Роль иммунологических механизмов в возникновении и развитии бронхиальной астмы	17
1.4 Бронхиальная астма и курение.....	25
Выводы к главе I	30
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1 Общая характеристика больных.....	31
2.2 Методы исследования.....	34
Выводы к главе II	38
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	39
3.1 Исследование функциональных показателей легких у больных с бронхиальной астмой.....	39
3.2 Особенности продукции цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-8 у больных с бронхиальной астмой.....	43
3.3 Показатели среднего значения и частоты повышения СРБ в отношении развития и течения БА.....	48
3.4 Результаты исследования эндотелийзависимой вазодилатации.....	50

Выводы к главе III	56
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	57
ВЫВОДЫ	61
НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ	63
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	64
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ	65
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	66

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АМ	-	адгезивные молекулы
БА	-	бронхиальная астма
БГР	-	бронхиальная гиперреактивность
ГРБ	-	гиперреактивность бронхов
ГМ-КСФ	-	колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов
ДП	-	дыхательные пути
ЖЕЛ	-	жизненная ёмкость лёгких
ИЛ	-	интерлейкин
ИС	-	иммунная система
ИКС	-	ингаляционные кортикостероиды
ИФА	-	иммуноферментный анализ
ЛПС	-	липосахариды
МОС	-	максимальная объемная скорость
ОФВ ₁	-	объем форсированного выдоха за первую секунду
ОРВИ	-	острая респираторная вирусная инфекция
ПА	-	плечевая артерия
ПСВ	-	пиковая скорость выдоха
РГ	-	реактивная гиперемия
СОЭ	-	скорость оседания эритроцитов
СРБ	-	с-реактивный белок

ТБА	-	тяжелая бронхиальная астма
УЗ	-	ультразвук
ФВД	-	функция внешнего дыхания
ЭД	-	эндотелиальная дисфункция

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы: Бронхиальная астма является глобальной медико-социальной проблемой [7, 23,54,74]. Сегодня в мире насчитывается около 300 миллионов больных бронхиальной астмой (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% [40, 45, 46].

Проблемы диагностики и лечения БА связаны с выраженным клиническим полиморфизмом болезни [22,35,44,74,109]. Выделяют аллергический и неаллергический фенотип БА, с быстрым и медленным прогрессированием снижения функции легких, с эозинофильной и нейтрофильной инфильтрацией, терапевтически чувствительную и терапевтически резистентную. Неблагоприятным прогнозом отличается тяжелая терапевтически резистентная БА, что связано с неконтролируемым воспалением. В последние годы предметом пристального внимания пульмонологов всего мира является проблема тяжелого, неконтролируемого, резистентного к лечению течения БА, сопровождающегося высокой частотой инвалидизации и смертности больных [3, 15, 30, 44, 33, 61, 109].

Недостаточная эффективность базисной терапии в условиях регулярного лечения может быть ассоциирована дисбалансом цитокинов с последующим прогрессированием воспаления и ремоделирования

дыхательных путей (ДП), в значительной мере обуславливающих сохранение у пациентов симптомов бронхиальной гиперреактивности и обструкции бронхов [4, 6, 22, 60, 42, 54].

Сегодня сформулированы клинические критерии фенотипов БА, но патофизиологические аспекты их развития остаются не до конца ясными [4, 60, 35, 54, 109]. В связи с этим выяснение патогенетических механизмов БА является актуальным, поскольку невозможно с позиции современных знаний предложить индивидуализированный подход к терапии этой болезни.

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

Цель исследования:

Изучить клинико-диагностическую и регуляторную информативность уровня продукции противовоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками, изучение эндотелиальной дисфункции, С-реактивного белка в периферической крови в зависимости от статуса курения у больных бронхиальной астмой.

Задачи исследования.

1. Изучить особенности продукции противовоспалительных биомаркеров в сыворотке крови у больных БА.

2. Исследовать изменения эндотелиальной дисфункции, С-реактивного белка в периферической крови у больных бронхиальной астмой в зависимости от статуса курения.

3. Установить характер взаимосвязей между клиническими, функциональными параметрами респираторной системы и уровнем цитокинов у больных бронхиальной астмой в зависимости от статуса курения.

Научная новизна.

Проведена комплексная оценка характера продукции, в частности интерлейкина-4 (ИЛ), в зависимости от тяжести течения и статуса курения больных БА. Выявлено, что высокое содержание цитокина ИЛ-4, С-реактивного белка наиболее выражена у курящих больных БА. Итоги исследования показателя цитокинового спектра ИЛ-4 при различных формах БА научно обосновывают разнообразие механизмов формирования данной патологии.

Практическая значимость.

Результаты изучения уровня ИЛ-4 показали, что период обострения БА, особенно, при тяжелом ее течении сопровождается дисбалансом, степень которого зависит от клинико-патогенетического варианта заболевания. Изучение цитокинового профиля и дифференцированный подход к больным БА в зависимости от клинико-патогенетического варианта увеличивает возможности диагностики, прогноза течения БА, необходимого для достижения контроля над заболеванием и способствует оптимизации терапии. Изучение механизмов патогенеза БА в частности цитокинов противовоспалительного каскада иммунитета расширяет диагностические возможности и способствует прогнозированию исхода заболевания.

Структура и объем диссертации. Магистерская диссертация изложена на 83 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы исследования», результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 166 источников. Работа иллюстрирована 4 таблицами, 7 рисунками.

Глава ЮБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Произведения Президента Республики Узбекистан

Ш.М.Мирзиёева

За годы независимости в стране были реализованы комплексные меры, направленные на построение правового демократического государства, сильного гражданского общества, развитие основанной на свободных рыночных отношениях и приоритете частной собственности экономики, создание условий для мирной и благополучной жизни народа, обретение Узбекистаном достойного места на международной арене. С учетом объективной оценки пройденного пути и накопленного опыта, анализа достигнутых успехов за годы независимости и исходя из требований современности, перед нами стояла задача – определить важнейшие приоритеты и четкие ориентиры дальнейшего углубления демократических реформ и ускоренного развития страны.

Для реализации данной задачи были проведены конструктивные беседы и обсуждения с широкими слоями населения, представителями общественности и предпринимательских кругов, руководителями и специалистами государственных органов, а также изучены действующее законодательство, информационно-аналитические материалы, доклады, рекомендации и обзоры национальных и международных организаций, проведен анализ опыта развитых зарубежных стран.

На основе сбора, глубокого изучения и обобщения поступивших предложений был разработан проект Указа Президента Республики Узбекистан «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», предусматривающий утверждение:

Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах (далее – Стратегия действий).

Государственной программы по реализации Стратегии действий в Год диалога с народом и интересов человека (далее – Государственная программа).

В основу Стратегии действий легли концептуальные вопросы общественно-политического, социально-экономического, культурно-гуманитарного развития страны, озвученные Президентом Республики Узбекистан Шавкатом Мирзиёевым в ходе предвыборной избирательной кампании, многочисленных встреч с общественностью, представителями деловых кругов, а также государственных органов [1].

Целью Стратегии действий являются коренное повышение эффективности проводимых реформ, создание условий для обеспечения всестороннего и ускоренного развития государства и общества, модернизация страны и либерализация всех сфер жизни [2].

В частности, определены 5 приоритетных направлений развития страны:

1. Совершенствование государственного и общественного строительства;
2. Обеспечение верховенства закона и дальнейшее реформирование судебно-правовой системы;
3. Развитие и либерализация экономики;
4. Развитие социальной сферы;
5. Обеспечение безопасности, межнационального согласия и религиозной толерантности, осуществление взвешенной, взаимовыгодной и конструктивной внешней политики.

Стратегию действий предусматривается реализовать в пять этапов, в рамках каждого из которых будет утверждаться отдельная ежегодная

Государственная программа по ее реализации в соответствии с объявляемым наименованием года.

В рамках реализации первого направления Государственной программы – «Совершенствование государственного и общественного строительства» предусматривается усиление роли Олий Мажлиса в системе государственной власти, коренное улучшение качества законотворческой деятельности, повышение роли политических партий в жизни государства [2].

Обеспечение эффективного диалога с народом явилось одной из важнейших и актуальных задач Государственной программы, в связи с чем предусматривается совершенствование общественного контроля, дальнейшее развитие негосударственных некоммерческих организаций, средств массовой информации, а также усиление роли махалли в жизни общества.

Второе направление Государственной программы предусматривает меры по обеспечению верховенства закона и подлинной независимости суда. Так, планируются создание Высшего судейского совета, призванного обеспечить самостоятельность судей при принятии решений, формирование профессионального судейского корпуса, реализация мер по защите прав и законных интересов судей [2].

Для реализации мер, указанных в третьем направлении – «Развитие и либерализация экономики», предусматриваются обеспечение стабильности национальной валюты и цен, поэтапное внедрение современных рыночных механизмов валютного регулирования, расширение доходной базы местных бюджетов, расширение внешнеэкономических связей, внедрение современных технологий для производства экспорто-ориентированной продукции и материалов, развитие транспортно-логистической инфраструктуры, повышение инвестиционной привлекательности для развития

предпринимательства и иностранных инвесторов, улучшение налогового администрирования, внедрение современных принципов и механизмов регулирования банковской деятельности, развитие многопрофильных фермерских хозяйств, а также ускоренное развитие индустрии туризма.

Четвертое направление – «Развитие социальной сферы» предусматривает реализацию мер по повышению занятости населения, совершенствованию системы социальной защиты и охраны здоровья граждан, развитию и модернизации дорожно-транспортной, инженерно-коммуникационной и социальной инфраструктур, улучшению обеспечения населения электроэнергией, газом, качества социальной помощи уязвимым слоям населения, повышению статуса женщин в общественно-политической жизни, реформированию сферы здравоохранения, обеспечению доступности дошкольных образовательных учреждений, повышению качества и развитию общего среднего образования, среднего специального и высшего образования.

В частности, предусмотрено безусловное исполнение программ занятости населения путем создания 256,4 тысячи рабочих мест за счет реализации около 25 тысяч инвестиционных проектов по комплексному развитию территорий. В регионах с наиболее высоким уровнем безработицы намечается создать 46,8 тысячи новых рабочих мест, выделить кредиты 10 тысячам выпускников образовательных учреждений для начала предпринимательской деятельности. Включены меры по поддержке старшего поколения, совершенствованию порядка выдачи социальных пособий, реформированию сферы здравоохранения. Так, планируются реконструкция 78 районных медицинских объединений, 7 городских и 2 областных многопрофильных медицинских центров, обеспечение службы скорой медицинской помощи 1200 единицами специального автотранспорта.

В рамках пятого направления – «Обеспечение безопасности, межнационального согласия и религиозной толерантности, а также осуществление взвешенной, взаимовыгодной и конструктивной внешней политики» предусматриваются реализация мер по защите конституционного строя, суверенитета, территориальной целостности республики, совершенствование системы информационной, нормативно-правовой базы в сфере кибер безопасности, организация и развитие системы оповещения населения о чрезвычайных ситуациях, смягчение последствий Аральской катастрофы, а также разработка Концепции приоритетных направлений политики в сфере межнациональных отношений и Концепции государственной политики в религиозной сфере. Контроль за полным, своевременным и качественным выполнением мероприятий, включенных в Государственную программу, возложен на комиссии, образованные по каждому из пяти направлений Стратегии действий. На указанные комиссии возлагается не только осуществление исполнения вышеизложенных задач, но и непосредственная подготовка проектов, соответствующих ежегодных государственных программ по реализации Стратегии действий в 2018-2021 годах [1,2].

1.2 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое персистирующее воспалительное заболевание дыхательных путей с участием клеток (тучных, эозинофилов, Т-лимфоцитов), медиаторов аллергии и воспаления, сопровождающееся гиперреактивностью и вариабельной обструкцией бронхов, что проявляется приступом удушья, появлением хрипов, кашля или затруднения дыхания, особенно ночью и/или ранним утром. [21,24,32,54,60,110]. Бронхиальная астма относится к числу наиболее

распространенных заболеваний в современном обществе. Так, среди взрослого населения болезнь регистрируется более чем в 5%; в пределах детского населения - 10% [3,9,16,32,37], при этом болезнь учитывается у 1 из 4-5 больных [4,6,16,25,38,45].

Согласно определению, данному в Международном консенсусе [3,7,8,12,33,59,60], в основе формирования бронхиальной астмы как заболевания лежит хроническое воспаление в дыхательных путях. Определение не содержит конкретных данных о причинах болезни, поскольку на сегодняшний день этиология бронхиальной астмы, как и большинства других внутренних заболеваний, остается неизвестной. Тем не менее, наследственная предрасположенность рассматривается как основополагающий фактор формирования бронхиальной астмы, подтверждаемый многочисленными генетико-эпидемиологическими, семейными и близнецовыми исследованиями [3,5,30,43,61,62,72,121].

В основе хронического воспаления дыхательных путей при БА лежат иммунные и неиммунные механизмы. В развитии воспаления участвуют все иммунокомпетентные клетки (эозинофилы, макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, Т-лимфоциты и т.д.) [67,84,94,113]. Разнообразие этиологических факторов и патогенетических механизмов определяет клиническое разнообразие форм БА и необходимость дифференцированного подхода к выбору метода терапии [179]. Заболеваемость астмой достигает 5-10% населения, а среди детского населения до 30%, и с каждым годом продолжает увеличиваться [52,53, 124,127,143,149]. Современные аналитические исследования при настоящем темпе урбанизации прогнозируют развитие БА дополнительно у 100-150 миллионов человек уже к 2025 г. [136].

Факторы, детерминирующие развитие бронхиальной астмы, отличаются многообразием и могут быть объединены в 2 большие группы - генетические и средовые [4,42,44,68,75,88]. Было установлено, что бронхиальная астма не относится к числу моногенных заболеваний, таких

как муковисцидоз; появление клинических симптомов болезни является результатом взаимодействия средовых и генетических факторов [74,88,114]. Большинство современных исследователей генетический компонент бронхиальной астмы рассматривают как полигенную систему с комплексным эффектом отдельных генов, каждый из которых в отдельности не способен (или крайне редко способен) вызвать болезнь [6,9,72,82].

В настоящее время выделяют два наиболее тесно связанных с бронхиальной астмой фенотипа: гиперреактивность дыхательных путей и атопия [47,48,51].

В формировании обструкции бронхов при БА участвуют иммунные реакции I, III и IV типов [30,44]. Чаще других ведущую роль играют механизмы гиперчувствительности первого (анафилактического) типа, в которых принимают участие IgE и G4 [26,66].

В патогенезе аллергической БА выделяют 4 фазы: иммунологическую, патохимическую, патофизиологическую и условно-рефлекторную [35,78]. В первой - иммунологической фазе под влиянием аллергена В-лимфоциты секретируют специфические антитела, преимущественно IgE. Поступивший в дыхательные пути аллерген захватывается макрофагом, расщепляется на фрагменты, связывается с гликопротеидами II класса комплекса гистосовместимости и транспортируется к клеточной поверхности макрофага. Далее активизируется субпопуляция Т-хелперов (Th2), которая продуцирует ряд цитокинов, участвующих в осуществлении аллергической реакции I типа, что приводит к активации и синтезу В-лимфоцитами IgE и IL-4, активации и дифференциации тучных клеток и эозинофилов. Образовавшиеся IgE и IL-4 фиксируются на поверхности клеток-мишеней аллергии I (тучных клетках и базофилах) и II порядка (эозинофилах, нейтрофилах, макрофагах, тромбоцитах) с помощью клеточных Pс-рецепторов.

Основное количество тучных клеток и базофилов находится в подслизистом слое. При стимуляции аллергеном их количество увеличивается в 10 раз. Наряду с активацией T h 2 тормозится функция субпопуляции T-хелперов Th1, основная функция которых – развитие замедленной гиперчувствительности. Th1-лимфоциты секретируют у-интерферон, который тормозит синтез реактивов (IgE) В-лимфоцитами [35,58]. Патохимическая стадия характеризуется тем, что при повторном поступлении аллергена в организм больного происходит его взаимодействие с антителами-реактивами (в первую очередь IgE) на поверхности клеток-мишеней аллергии. При этом происходит дегрануляция тучных клеток и базофилов, активация эозинофилов с выделением большого количества медиаторов воспаления, которые вызывают развитие патофизиологической стадии патогенеза [4,44,109]. Атопическая (экзогенная) форма бронхиальной астмы относится к числу аллергических заболеваний, фенотипическим признаком которых является увеличение иммуноглобулина класса E [9,15,24]. На сегодня известно, что данное заболевание имеет широкий клинический полиморфизм симптоматики от повышенной чувствительности бронхов у практически здоровых людей до летальных форм. Клиническая симптоматика бронхиальной астмы зависит от этапа развития болезни, клинико-патогенетического варианта, тяжести течения, фазы заболевания и возникающих осложнений [44,97]. Таким образом, генетическая основа бронхиальной астмы является комбинацией полностью независимых (с генетической точки зрения) или слабо связанных главных патогенетических составляющих болезни: предрасположенности к атопии и Th2-IgE опосредованному воспалению, к продукции специфических антител класса IgE и к бронхиальной гиперреактивности [54,98].

Очевидно, основные гены предрасположенности содержатся в хромосомах 5 и 11, причем особую роль играет кластер генов цитокинов в 5q31.1-33 [35,60,82].

1.2. РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Современная концепция патогенеза БА базируется на признании ведущей роли в ее развитии IgE-опосредованных механизмов, приводящих к формированию иммунного (аллергического) воспаления дыхательных путей, составляющего патогенетическую основу этого заболевания [30]. Резистентность организма является общей чертой адаптации к изменяющимся условиям среды [42,61,114]. Воздействие экстремальных факторов окружающей среды сопровождается структурно-функциональными изменениями иммунной системы человека, проявляющихся угнетением Т- системы и активацией В-системы [42,60,61]. Изменения могут носить разнообразный характер от гиперактивации иммунной системы (ИС) до ее недостаточности, вплоть до глубокого иммунодефицитного состояния (ИДС), иммунологического паралича [35,54]. Функция иммунной системы заключается в распознавании «своего» и «чужого», обезвреживании и удалении из организма последнего, независимо экзогенного или эндогенного происхождения [30,61]. Многообразие и сложность иммунного ответа при поражении бронхов связаны с наличием в легких автономных иммунных механизмов, обеспечивающих течение реакций клеточного и гуморального иммунитета в бронхоассоциированной лимфоидной ткани, а также комплекса факторов неспецифической защиты легких, включающего системы фагоцитоза, комплемента, лизоцима, альфа I-трипсина, лактоферина и прочих [3,6,42,61,86]. У большинства больных бронхиальной астмой выявлено наличие вторичного иммунодефицита, главным образом, комбинированного: дефицит активности Т-лимфоцитов и фагоцитоза. У больных разными формами обструктивных заболеваний легких обнаружено повышение уровня сывороточного ферритина $\beta 2$

макроглобулина, снижение лизоцима, β -лизинов и иммуноглобулинов класса G и A, увеличение ЦИК. У больных повышен уровень CD25+ клеток, активированных T- и B-лимфоцитов и естественных киллерных клеток. В ряде случаев наблюдали повышение или снижение фактора некроза опухоли L и интерлейкина – 1, у части больных выявлены аутоантитела к ДНК [44,60,104]. Из множества причин формирования индивидуальных особенностей течения БА особого внимания заслуживает изменения иммунного статуса [18,24,33,45] с закономерным негативным влиянием иммунных изменений на течение тяжелых форм заболевания [38,54]. Поэтому изучение показателей иммунитета, в том числе изменения состава лейкоцитов как в периферической крови, так и в мокроте может не только углубить наши представления о патогенезе БА, механизмах влияния иммунного дисбаланса на формирование клинических проявлений заболевания, но и позволит определить новые перспективы лечения и реабилитации пациентов [35,60,63]. По данным литературы, уровень лейкоцитов крови у больных БА исходно находится в пределах нормальных значений ($7,8 \pm 0,7 \cdot 10^9/\text{л}$) и значительно не менялся на фоне лечения. Тем не менее, у больных с тяжелым течением заболевания наблюдается некоторое повышение уровня нейтрофилов, что может свидетельствовать о роли воспаления в возникновении заболевания [7,9,23,33]. При этом яркие и ранние изменения признаков воспаления наблюдаются местно. Как известно, нейтрофилы являются важным фактором альтерации тканей [35,65,79]. Помимо выделения большого количества биологически активных веществ [3,42,47] они высвобождают значительное количество метаболитов кислорода [6,23,56,78], включая супероксид анион (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидрохлорид, гидроксильный радикал (OH^\cdot) [34,61,98].

В настоящее время выделяют две основные субпопуляции этих клеток, различающиеся по своей плотности. Эозинофилы нормальной плотности в зарубежной литературе получили название нормодансных,

пониженной - гиподансных. Благодаря наличию на мембране этих клеток рецепторов к иммуноглобулинам E, фракциям комплемента и другим биологически активным веществам в процессе аллергического воспаления эти клетки высвобождают в повышенном количестве различные ферменты, обладающие высокой протеолитической активностью [42,60]. У больных БА наблюдается повышение количества лимфоцитов и макрофагов в мокроте, что также говорит о воспалении и повреждении бронхов. Макрофаги принимают активное участие в развитии местного воспаления, продуцируя высокотоксичные реактивные кислородные радикалы, [22,59,63], противовоспалительные цитокины, [28,80,81,120], которые участвуют в рекрутировании воспалительных клеток в альвеолы легких, [4,27,58,110] – нейтрофилов, базофилов и Т-лимфоцитов [3,13,19,54,36]. Основной функцией моноцитов/макрофагов является участие в неспецифической защите от патогенных микроорганизмов и в запуске специфического иммунного клеточно-опосредованного ответа на чужеродный антиген. [29,50]. Однако особое внимание в литературе последних лет уделяется участию моноцитов в индукции секреции противовоспалительных цитокинов. [34,64,70]. Таким образом, исследование лейкоцитарного состава как в периферической крови, так и в мокроте у больных БА указывает на роль местного и общего аллергического воспаления при повреждении тканей бронхов и их ремоделировании [4,12,54,91].

Цитокины и хемокины – белковые медиаторы, которые играют ключевую роль в управлении патофизиологическими процессами при бронхиальной астме (БА). На данный момент известно около 50 таких цитокинов и хемокинов [4,30,42,72]. Цитокины участвуют в развитии хронического воспалительного процесса и отвечают за характер течения воспалительной реакции. При БА в воспалительный процесс вовлекаются эффекторные клетки воспаления: эозинофилы, тучные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты, дендритные клетки, базофилы, нейтрофилы.

Эпителиальные клетки, миоциты и фибробласты, также ответственны за синтез и высвобождение медиаторов воспаления и могут быть их основным источником [3,13,18,33,42]. Этим можно объяснить активность воспаления при отсутствии провоцирующего фактора. Синтез цитокинов запрограммирован генетически, он кратковременен и регулируется ингибиторами [3,16,42,44]. Медиаторы воспаления вызывают бронхоконстрикцию, экссудацию плазмы, гиперсекрецию слизи, активацию и вовлечение воспалительных клеток, способствуют развитию фиброза за счет депозиции коллагеновых волокон в собственной пластинке слизистой оболочки, вызывают гиперплазию и гипертрофию миоцитов стенки бронхов, приводят к ангиогенезу, повышают секрецию желез подслизистого слоя и нарушают иннервацию стенки дыхательных путей [11,35,60,76]. Цитокины связываются с рецепторами, которые локализируются на мембранах иммунокомпетентных клеток, эпителиальных, эндотелиальных и гладкомышечных, а вне клетки – с растворимыми рецепторами, которые транспортируют их в очаг поражения и выводят из сосудистого русла. Синтез рецепторов протекает более интенсивно и длительно, чем синтез цитокинов, что обуславливает более полную реализацию их биологического эффекта в очаге поражения и быстрое удаление из организма [3]. Цитокины являются белковыми медиаторами и выполняют пусковую функцию в координации и персистенции воспалительного процесса при БА, хотя роль каждого из них до конца не выяснена. (Куликов Е.С. и др., 2013; Bonocchi R. et al., 2009) Воспалительный процесс при БА уникален по своей природе: стенки дыхательных путей инфильтрированы Т-лимфоцитами с Th2-фенотипом, эозинофилами, макрофагами моноцитами и тучными клетками. Вовлекаемые в воспаление тучные клетки и эозинофилы, которые являются одними из наиболее агрессивных эффекторных клеток, также секретируют цитокины Th2-профиля, индуцируя Th2-лимфоциты. Таким образом, создается порочный круг, поддерживающий характерное

воспаление в стенке дыхательных путей, но, несмотря на достигнутые успехи в этой области иммунологии, окончательные механизмы персистенции Т лимфоцитов в очаге воспаления до сих пор остаются невыясненными. В стадии обострения БА увеличивается количество эозинофилов, нейтрофилов и тучных клеток, повышается выброс гистамина и лейкотриенов из эозинофилов и тучных клеток, вызывая бронхоконстрикцию, отек стенки дыхательных путей и гиперсекрецию слизи. Th2-лимфоциты продуцируют такие цитокины, как интерлейкины (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) и колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ). Дендритные клетки одними из первых взаимодействуют с антигеном, осуществляя первичный контакт иммунной системы организма с экзогенным аллергеном. К примеру, наличие костимулирующих молекул на поверхности антиген презентующих клеток, в частности соединение молекулы B7.2 /CD28, может приводить к активации Th2-клеток воспаления [22,37,54]. В последнее время изучается роль тимус-стромального лимфопоэтина (TSLP) в развитии аллергического ответа при БА [18,25,35,71]. Например, IL-4 повышает экспрессию молекулы адгезии эндотелия сосудов 1-го типа (VCAM-1) на эндотелиальном слое сосудов и эпителия дыхательных путей. Эта молекула имеет способность к вовлечению эозинофилов и лимфоцитов [39,44,63]. Анализ изменений иммунологического статуса у больных БА показал, что в фазе обострения заболевания наблюдается снижение содержания CD4+, CD8+ и CD25+лимфоцитов, которые, как известно, принимают участие в клеточном иммунном ответе [12,22,62,109]. В группе больных, по сравнению со здоровыми лицами количество активированных Т-лимфоцитов заметно снижено. Как известно, Th1 лимфоциты участвуют в клеточном иммунном ответе, Th 2 лимфоциты - в гуморальном иммунном ответе [8,11,20,29]. Маркером активации Th1 лимфоцитов является IL 4, Th2 лимфоцитов - IFN- γ . В результате изучения изменения цитокинового статуса у больных БА было выявлено

достоверное повышение IL-4, и снижение IFN- γ . Таким образом, можно говорить о поляризации иммунного ответа у больных БА в сторону Th1 зависимого ответа. Общеизвестным является тот факт, что БА является Th-2 опосредованным заболеванием. Известно, что IL4 продуцируется Th-2 лимфоцитами, а IFN- γ является основным Th-1 цитокином [5,27,51,61]. Но есть также данные о том, что у больных БА в фазу обострения происходит активация обеих альтернативных субпопуляций Т-хелперов [54,61]. Также при определенных условиях, особенно при ассоциации БА с оппортунистической флорой, существенная роль принадлежит Т-хелперам 1 типа и соответствующим им цитокинам, играющим важное значение в защите от бактериальной и вирусной агрессии. Это позволяет объяснить повышение уровня IFN- γ у больных БА. IL-4 впервые описан в 1982 г. Паулем [62]. Он, как и IL-2 и IL-3, относится к группе гемопоезинов. Раньше его называли BCGF-I (от англ. B- cell growth factor), также фактор роста В-клеток. IL-4 стимулирует дифференцировку Th0-лимфоцитов в Th2-лимфоциты и, следовательно, секрецию IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13. Кроме того, он активирует выработку факторов роста, которые стимулируют ремоделирование дыхательных путей [16,44,60,69]. Источником IL-4 являются Т-хелперы, стимулированные митогеном, тучные клетки, неидентифицированные клетки стромы костного мозга. IL-4 - продукт субпопуляции активированных Т-клеток - действует через специфический рецептор. Рецептор IL-4 выявлен на покоящихся Т-клетках, В-клетках, макрофагах, тучных клетках, на стромальных клетках костного мозга, клетках печени, мышцах, фибробластах [115]. Известно, что IL-4 усиливает экспрессию антигенов гистосовместимости II класса в покоящихся В- клетках, а также синтез иммуноглобулинов IgG и IgE после стимуляции липополисахаридом, поддерживает жизнеспособность и рост интактных Т- клеток, повышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов, усиливает пролиферацию предшественников гемопоэза при ответе на ростовые факторы. Терапевтический потенциал цитокина связан

с его возможностью восстанавливать клеточный и гуморальный иммунитет [73, 108]. По отношению к В-клеткам IL-4 выступает в качестве костимулятора пролиферации. Так, он не оказывает какого-либо влияния на покоящиеся В-клетки, однако, достаточно подействовать на них одним из специфических для данных клеток индуктором активации, чтобы проявилось биологическое действие IL-4: резкое повышение пролиферации данного типа клеток [30,97]. Известна, также способность IL-4, повышать уровень продукции IgE. IL-4 - продукт субпопуляции активированных Т-клеток - действует через специфический рецептор [79,85]. Это соответствует современным представлениям о том, что основной чертой иммунитета у больных БА является избыточная активация В-лимфоцитов и развитие IgE зависимых реакций [3,43,61,117] и свидетельствует, что нарушения гуморального звена иммунитета и IgE опосредованные реакции являются одним из ключевых звеньев патогенеза БА. При анализе функции иммунной системы слизистых при ТБА выявлено наличие «воспалительной реакции» не только в слизистых бронхах, но также и в слизистых отдаленных областей, проявляющейся в инфильтрации слизистых лимфоцитами, активации эндотелиальных клеток и усилении на них экспрессии молекул ICAM-1, в этих областях выявлялось усиление синтеза ряда цитокинов (интерлейкинов 3 и 5, колонестимулирующего фактора гранулоцитов - макрофагов) и иммунодепрессивных факторов [44,45,49]. Многочисленными исследованиями [9,19,31,44,73,86,118] доказано, что бронхолегочная патология сопровождается нарушениями иммунного статуса, проявляющимися угнетением субпопуляционного состава клеток, снижением неспецифических защитных факторов, развитием бактериальной сенсibilизации и аутоиммунизации. Дисфункция АМ и нейтрофилов на фоне дисбаланса клеточного и гуморального иммунитета является одним из факторов включения иммунопатологических реакций, опосредованных тканеповреждающими иммунными комплексами, которые

мобилизируют местный иммунный ответ. [4,43,97]. В противоположность приведенным данным отдельные авторы указывают на отсутствие отклонений от нормы как количественных показателей Т- лимфоцитов у больных тяжелой бронхиальной астмой, [46,64]. В связи с этим следует заметить что, возможно, различная выраженность сдвигов параметров иммунного статуса в патологических условия связана с региональными условиями проживания исследованных лиц в сочетании с генетически детерминированными особенностями иммунного ответа в популяциях [37,63,93]. Нарушение регуляторных иммунных механизмов в большей степени проявляются в неполноценности супрессорной функции лимфоцитов – главного регулятора иммунного процесса [86,120]. В период обострения БА отмечается существенное снижение уровня и функции Т-супрессоров и повышение содержания В-лимфоцитов. Но и при повышенном содержании В-клеток их функциональная активность была недостаточной, что сказывалось на уровне иммуноглобулинов в сыворотке крови: снижение уровня IgA и IgG и нормальное содержание IgM [35,55,76,109,115]. В связи с этим важно отметить, что ведущим, с точки зрения иммунопатогенеза БА, является снижение общей супрессорной активности и подавление активности аллергенспецифических IgE, что подтверждается увеличением содержания IgE в сыворотке крови больных как атопической, так и инфекционно зависимой формами БА [22,54,92,114]. Причем, в последнем случае отсутствие аллергеноспецифических IgE к неинфекционным аллергенам указывает на синтез антибактериальных IgE [35,60]. Следовательно, у больных БА имеет место поликлональный синтез IgE, являющийся ключевым этапом в реализации клинических проявлений аллергии с активации Th2-лимфоцитов, гиперпродукцией IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 и снижением секреции ИФН активированными Т-лимфоцитами [24,37,44,55,101,121]. Согласно литературным данным последних лет, одной из причин недостаточной эффективности терапии БА является сложность патогенеза

данного заболевания, которая в значительной мере связан с изменением состояния иммунной системы организма [11,25,27,93]. Неблагоприятные факторы окружающей среды вызывают развитие иммунодефицитных состояний, а нарушения в иммунной системе, в свою очередь, могут служить либо причиной возникновения БА, либо существенным звеном ее патогенеза [30,78,105]. Тяжесть клинических проявлений ТБА связана с комбинацией имеющихся дефектов иммунитета, однако, значимость отдельных затяжных воспалительных процессов в бронхолегочном аппарате и проявление их разнообразной симптоматики нуждается в дальнейших исследованиях [19,23,44,168].

1.3. БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И КУРЕНИЕ

По результатам исследований, проведенных в Великобритании и США, количество активных курильщиков среди пациентов с астмой составляет от 17 до 35% [89,90,155,156,161,164], бывшими курильщиками являлись от 22 до 44% [89,155], что соответствует общей распространенности курения среди населения экономически развитых стран. Обращает на себя внимание, что в группе молодых больных (18-35 лет) возраст начала курения, стаж и интенсивность курения не отличаются от таковых в сравнении с курильщиками, не страдающими БА, при этом подавляющее большинство курит более 1 пачки в сутки [99].

Активное и пассивное курение является одним из самых серьезных факторов риска развития атопии (Karmaus W. et al., 2008; Muche-Borowski et al., 2009; Tsai C.H. et al., 2010). Воздействие табачного дыма увеличивает риск развития аллергенспецифической сенсибилизации (Lannero E. Et al., 2006). При курении в респираторный тракт проникает ряд составляющих табачного дыма (окись и двуокись углерода, акролеин и др.) (Гноевых В.В., Смирнова А.Ю., Нагорнов Ю.С., 2011). Так в ряде исследований достоверной связи между курением и частотой БА не выявлено [161,

162,166,167]. По другим данным, активное курение является значимым фактором риска бронхиальной гиперреактивности (БГР) и симптомов обратимой бронхиальной обструкции как у подростков [150], так и у взрослых [126, 147], при этом наиболее существенная корреляция выявлена у пациентов с неатопической БА и в пожилом возрасте. Кроме того, в одном из исследований продемонстрирована взаимосвязь активного курения и формирования БА во взрослом возрасте только у женщин, тогда как у мужчин риск заболевания для курильщиков и некурящих был одинаковым [160]. В случае прекращения курения во взрослом возрасте риск формирования БА остается повышенным в течение 5 лет с момента отказа и только затем приближается к уровню риска для лиц, никогда не куривших [145]. При оценке клинических особенностей БА у курящих пациентов в сравнении с некурящими выявлена существенно более высокая частота и тяжесть симптомов заболевания [155, 156], чему соответствует и повышенная у курильщиков потребность в короткодействующих бронхолитиках [112]. Курящие больные обращаются за медицинской амбулаторной помощью и госпитализируются в связи с обострением БА статистически значимо чаще [148, 156]. Более того, рядом исследователей курение признано фактором риска формирования фенотипа фатальной БА [130, 140, 153], при которой частота тяжелых обострений нарастает с увеличением возраста [133]. Напомним, что фенотип фатальной астмы характеризуется повторными жизнеугрожающими обострениями, возникающими вне зависимости от объема базисной терапии [166], а около 20% из них развиваются в течение очень короткого времени (менее двух часов), что существенно затрудняет оказание медицинской помощи [146].

По данным японских авторов статистически значимые различия в частоте и выраженности симптомов БА у курящих лиц отмечались только среди мужчин, тогда как у женщин уровень контроля в зависимости от курения не зависел [154]. При исследовании респираторных симптомов

среди курильщиков в Норвегии получены противоположные результаты: показана статистически значимо более высокая интенсивность симптомов и большая скорость прогрессирования снижения ОФВ₁ у женщин в сравнении с мужчинами при одинаковой интенсивности курения [129]. Влияние курения на темп прогрессирования БА показано во многих исследованиях. Так среднегодовое снижение ОФВ₁ в группе курильщиков составило 58 мл против 33 мл для некурящих [90,128].

При исследовании клеточного состава при воспалении в бронхиальном дереве у астматиков-курильщиков, в отличие от некурящих пациентов, отмечается низкое содержание эозинофилов в мокроте, лаважной жидкости и периферической крови. Особенно выраженное преобладание нейтрофилов в мокроте имеет место у больных БА с индексом курения более 20 пачка/лет [102]. Это связывается с воздействием экзогенного оксида азота, содержащегося в сигаретном дыме, и вызывающем апоптоз активированных эозинофилов [95, 165]. Не исключается и непосредственное воздействие никотина, ингибирующего высвобождение некоторых провоспалительных цитокинов [159]. В то же время содержание интерлейкина-8 в мокроте у курильщиков с БА повышено в сравнении с некурящими, что сопровождается положительной корреляционной связью с уровнем нейтрофилов и стажем курения, и, наоборот, отрицательной связью с показателями ОФВ₁ [102]. Вместе с тем, имеются данные, что у курильщиков с нормальной функцией легких курение, напротив, сопровождается повышенным содержанием эозинофилов в мокроте [141]. Мононуклеарный компонент воспаления в бронхиальном дереве у курильщиков характеризуется повышением уровня интраэпителиальных макрофагов и Т-лимфоцитов популяций CD4 и CD8 [157]. Отличающийся характер воспаления БА у курильщиков подтверждается и содержанием NO в выдыхаемом воздухе, являющимся специфическим биомаркером астматического воспаления [95]. В то же время содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе после отказа

пациентов от курения возрастает [152]. Интересные данные получены относительно влияния курения на IgE-опосредованные аллергические реакции. В популяционном исследовании выявлено повышенное содержание в сыворотке крови активных курильщиков специфических IgE-антител к клещам домашней пыли [122], что демонстрирует стимулирующее влияние табачного дыма на сенсibilизацию к широко распространенным внутрижилищным аллергенам. Поскольку основной патофизиологической характеристикой БА является БГР, важное значение приобретают данные о влиянии на нее курения. Установлено, что даже краткосрочное воздействие сигаретного дыма усиливает выраженность БГР [125]. Необходимо отметить, что курение само по себе является бронхоконстрикторным фактором, снижающим показатели ОФВ₁ на 10% и более после ингаляции дыма от 12 сигарет [123]. Показано, что уровень БГР у курильщиков нарастает с возрастом [96], при этом определяющая роль непосредственно курения подтверждается в популяционном исследовании, в котором выявлено только слабое, независимое от статуса курения, увеличение БГР в метахолиновом тесте с увеличением возраста [151]. С особенностями воспаления при БА у курильщиков может быть связано, по-видимому, и отличие ее эволюции по сравнению с астмой у никогда не куривших больных. Так, по данным компьютерной томографии высокого разрешения, у курящих больных отмечено достоверно более выраженное ремоделирование бронхиальной стенки с формированием необратимой обструкции и эмфизематозного повреждения легочной ткани в сравнении с некурящими пациентами [131,137], что сближает БА на фоне курения с хронической обструктивной болезнью легких. Фармакотерапия активных курильщиков, страдающих БА, представляет серьезную проблему в связи со сниженной у них эффективностью ингаляционных кортикостероидов (ИКС), входящих в группу базисных противоастматических лекарственных средств. Так, сравнительное плацебо контролируемое исследование эффективности флутиказона

пропионата в высокой суточной дозе (1000 мкг) продемонстрировало существенные различия в группах некурящих и курящих больных БА [102]. Если в первой группе увеличились утренние показатели пиковой скорости выдоха и ОФВ₁, снизился уровень БГР в тесте с метахолином, то во второй группе больных статистически значимые изменения тех же параметров в сравнении с плацебо отсутствовали. Похожие результаты получены и при исследовании эффективности терапии пероральными кортикостероидами [138]. Механизмы кортикостероидной резистентности у курящих больных БА являются сложными и до конца не изученными. В литературе обсуждаются различные варианты снижения чувствительности к кортикостероидным препаратам под влиянием курения, которые, по-видимому, могут сочетаться. Предполагается, что это может способствовать более быстрому клиренсу ИКС в респираторном тракте [100,119,165]. Отмечено, что у курящих больных содержание Т-лимфоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа значительно повышено, причем имеется положительная корреляция с показателем пачка/лет [106]. Кроме того, воздействие табачного дыма стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 4, 8 и тумор-некротизирующий фактор. [135]. При назначении теофиллинов при БА у курящих пациентов необходимо учитывать особенности их метаболизма. Уровень цитохрома Р-450 у курильщиков повышен на 60-100% в сравнении с некурящими, что в значительной степени повышает их клиренс и соответственно снижает концентрацию в крови [165]. В течение 6 недель с момента прекращения курения уровень нейтрофилов в мокроте достоверно снижается, а показатели функции внешнего дыхания улучшаются в сравнении с пациентами, продолжающими курить [103]. Однако необходимо отметить, что уровень БГР в метахолиновом тесте остается на прежнем уровне в течение 6 месяцев после отказа от курения [144]. Показано, что при использовании пероральных кортикостероидов на

фоне отказа от курения значимо возрастают показатели утренней пиковой скорости выдоха [103].

Выводы к I главе

Бронхиальная астма представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с неоднородными механизмами патогенеза и многими хроническими сопутствующими заболеваниями, что приводит к формированию различных клинических фенотипов БА, значительно различающихся друг от друга по клиническим проявлениям и ответу на проводимую терапию. Заболеваемость БА с каждым годом неуклонно растет [50, 57, 77, 83]. В последние годы увеличилось число работ, посвященных изучению цитокинов, участвующие в патогенезе БА [87, 107]. Проведя анализ литературы, в настоящей работе поставлены цель и задачи определить клиничко-патогенетические особенности БА в зависимости от системного воспаления и курения, разработать и оптимизировать выбор специфической и неспецифической иммунотерапии с учетом ведущего механизма патогенеза. Изучение течения БА у курящих больных, можно выделить следующие особенности БА у курящих пациентов: 1) развитие часто тяжелого неконтролируемого или частично контролируемого течения заболевания; 2) преобладание нейтрофильного характера воспаления и выраженное ремоделирование бронхов с формированием необратимой обструкции; 3) терапевтическая резистентность к ИКС, обуславливающая низкую эффективность базисной терапии. Изучение алерго иммунологических аспектов патогенеза БА является важным моментом в плане постановки диагноза и выбора оптимального метода иммунотерапии с целью повышения эффективности лечения больных БА. Данная работа посвящена алгоритму постановки диагноза, предложенного

к применению в здравоохранении, и разработке дифференцированного подхода к выбору метода иммунотерапии в зависимости от ведущего патогенетического механизма и сопутствующей патологии.

Глава II МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных.

Выборка пациентов проводилась в соответствии с целью и задачами, поставленными в исследовании на протяжении трех лет с 2015 по 2018 гг. Объектом исследования, стали пациенты, страдающие бронхиальной астмой, легкой и среднетяжелой, разного уровня контроля симптомов заболевания, с установленным диагнозом в течение не менее чем, одного года, которые находились на стационарном лечении и наблюдались врачами терапевтами и пульмонологами.

Изучение объекта исследования проводилось на базе РСНПЦТ и МР имени Н.А.Семашко, отделения пульмонологии г. Ташкент, во время стационарного лечения, осуществляемого исследователем.

В начале исследования была отобрана общая группа пациентов в количестве 75 человек, которым было предложено принять участие в исследовании.

Количественный состав пациентов исследуемых когорт выглядел следующим образом:

1 группа – пациенты, страдающие формой бронхиальной астмой с курением (30 человека).

2 группа – больные, страдающие формой бронхиальной астмой без курения (30 человек).

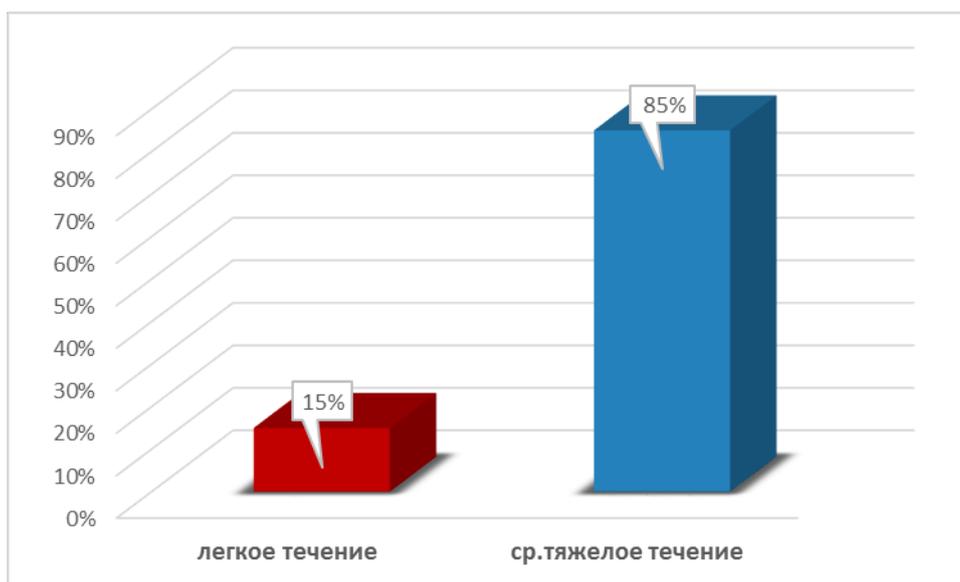
3 группа – контрольная группа (15 человек), практически здоровый респондент, без признаков проявления аллергии, отягощенного семейного аллергологического анамнеза и низким уровнем IgE в сыворотке крови

Критерии исключения: БА тяжелого течения, наличие цереброваскулярных заболеваний (инсульт, транзиторные ишемические атаки), заболевания сердца (ишемическая болезнь сердца: инфаркт миокарда в анамнезе, коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность). Злокачественные новообразования, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, беременность и кормление грудью для женщин, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких.

Тяжесть заболевания и уровень контроля оценивались в соответствии с критериями, установленными в GINA (2015,2016). Из общего количества у 51 (85%) больных была установлена БА среднетяжелого течения, у 9 (15%) - легкого течения (диаграмма 1).

Диаграмма 1.

Распределение больных по течению бронхиальной астмы

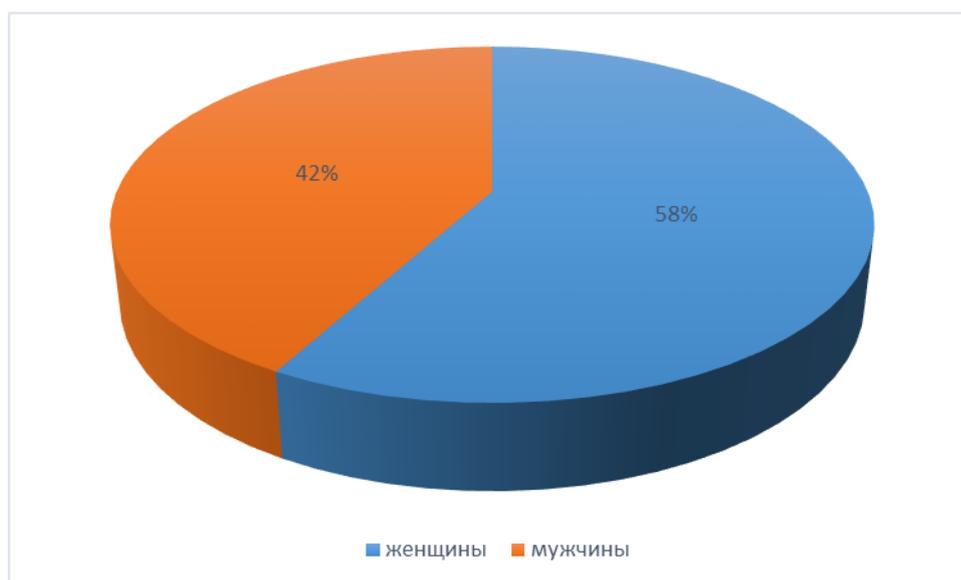


Возраст больных находился в пределах от 27 до 60 лет и составил в среднем у курящих $63,32 \pm 12,7$ года и некурящих $49,1 \pm 10,6$ года. В наших исследованиях верификация диагноза была проведена при определении тяжести критериев ВОЗ с модификации GINA (2016 г).

Среди всех обследованных женщины составили 35 (58%), мужчины – 25 (42%). БА чаще была диагностирована у лиц женского пола, чем у мужского пола, что соответствует данным литературы (диаграмма 2).

Диаграмма 2.

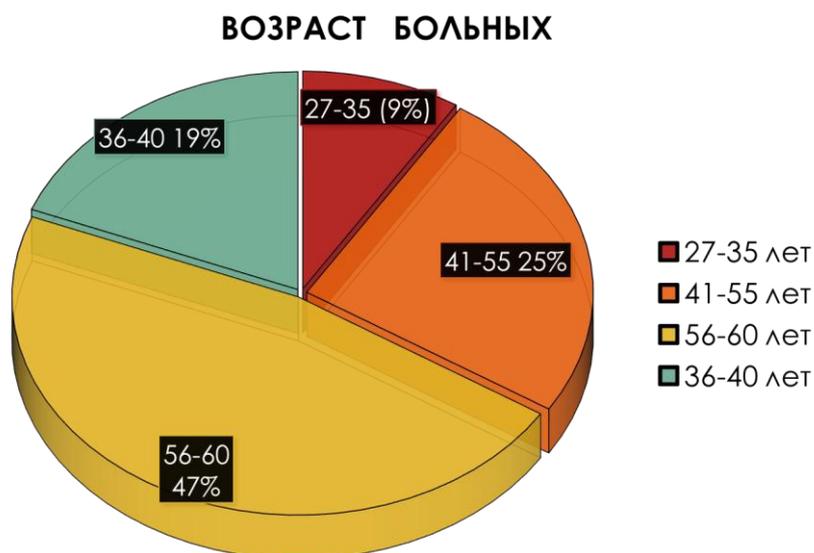
Распределение больных по половому признаку в процентах



В возрасте 27-35 -9% обследованных, 36-40 лет -19% 41-55 лет – 25%, 56-60 лет –47% больных (диаграмма 3).

Диаграмма 3.

Распределение больных по возрасту



Степень тяжести БА устанавливалась в соответствии с положениями, определенными Глобальной инициативой по профилактике и лечению БА (GINA, 2016 г.), и базировалась на следующих показателях:

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

2.2. Методы исследования

Исследование функции внешнего дыхания

Внешнее дыхание изучалось в покое на спирографе «SPIROSIFT SP-5000» (Fukuda DENSHI, Япония) с автоматической обработкой параметров. Оценка результатов проводилась согласно границам норм и градации патологических отклонений показателей кривой «поток-объем»: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), максимальные объемные скорости потока кривой в точках, соответствующих объему легких 50%, 25% (МОС50, МОС25).

К исследованию ФВД приступают утром натощак или не ранее 1-1,5 часа после приема пищи.

Перед проведением исследования запрещаются нервные, физические перенапряжения, физиопроцедуры, курение. Обследование ФВД проводят в положении сидя. Пациент выполняет несколько дыхательных маневров,

после чего проводится компьютерная обработка и выдача результатов исследования.

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).

Определение уровня ИЛ-4 и ИЛ-8 в сыворотке крови.

Для проведения исследований использовали тест-системы Numareader HS (производство Германия).

В наборе использовали принцип «сэндвич» - варианта твердофазного ИФА. Для реализации этого варианта использовали два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к ИЛ-4. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок микропланшета), второе конъюгировано пероксидазой. На первой стадии анализа ИЛ-4, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывался антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. Не связавшийся материал удалялся отмывкой. На второй стадии анализа иммобилизованный ИЛ-4 взаимодействовал конъюгатом вторых антител – пероксидаза. Количество связавшегося конъюгата считалось прямо пропорционально количеству ИЛ-4 в исследуемом образце. После повторной отмывки активность фермента, связанного с поверхностью лунки микропланшета, проявлялся и измерялся добавлением хромоген-субстратной смеси, стоп-раствора и фотометрией при 450 нм. Интенсивность цветной реакции прямо пропорциональна количеству антигена в образце. Результаты измеряли на современном иммуноферментном планшетном фотометре при длине волны 450 нм. Полученные данные при определении ИЛ-4 в исследуемых группах

сравнивали с показателями цитокинов у здоровых. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц.

Определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови.

Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Humatex CRP (производство Германия).

Назначение:

- 1) Мониторинг и контроль лечения бактериальных и вирусных инфекций, рецидивов хронических заболеваний;
- 2) Оценка эффективности хирургического вмешательства в посттравматическом, послеожоговом периодах, в гинекологии, кардиологии и онкологии;
- 3) Скрининговые исследования пациентов с умеренным риском сердечно-сосудистой патологии в комплексе с другими биохимическими и иммунологическими показателями.

Принцип анализа: твердофазный одностадийный «sandwich»-вариант иммуноферментного анализа на стрипированных иммунологических планшетах.

Исследование эндотелиальной дисфункции

Всем больным в утренние часы до очередного приема препаратов, было выполнено последовательно проба с РГ (реактивная гиперемия).

В ходе проведения пробы каждому пациенту было выполнено 2 измерения диаметра плечевой артерии (ПА): исходно в покое, на пике РГ.

Измерение ПА осуществлялось на ультразвуковой системе Vingmed CFM800 (Sonotron, Норвегия), в режиме двумерного ультразвукового сканирования, датчиком с частотой 7,5 МГц. По результатам измерений рассчитывали процент расширения ПА в ответ на РГ. Признаком ЭД считали расширение ПА менее 10% (Vogel R.A., 2001).

Проба с РГ проводилась по методике D.S.Celermajer (1992) в модификации О.В.Ивановой (1997). ПА лоцировали в продольном сечении на 2-5 см выше локтевого сгиба. Диаметр артерии измеряли в В-режиме от ближней до дальней границы кровь - стенка сосуда, что соответствует линии интима-медиа стенки артерии. После измерения диаметра ПА в покое проводили пробу с РГ. На плечо, выше места визуализации, накладывали манжету сфигноманометра и создавали в ней давление, на 50 мм рт. ст. превышающее систолическое артериальное давление. Оклюзия артерии длилась 1,5 минуты. Через 30-60 секунд после декомпрессии манжеты, что соответствует пику РГ, измерение диаметра ПА повторяли.

Статистические методы исследования

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете EXCEL, с использованием библиотеки статистических функций, с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота,%), критерия Стьюдента (t), с вычислением вероятности ошибки (P). Корреляционный анализ проводили по методу К. Спирмена.

Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$. При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке результатов клинических и лабораторных исследований (Зайцев В. М. и др., 2003).

Выводы к главе II

В основу исследования были положены данные исследования 60 больных с бронхиальной астмой, в возрасте от 22 до 60 лет, находившихся на стационарном лечении пульмонологического отделения РСНПМЦТ и МР в период 2015 - 2017 годы. В исследование также было включено 15 практически здоровых лиц в качестве контрольной группы.

Методы обследования больных бронхиальной астмой включали клинические, биохимические, иммунологические, инструментальные методы исследования.

В общеклинической части обследования больным проводили определение общего анализа крови, мочи, С-реактивный белок в сыворотке крови.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.

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

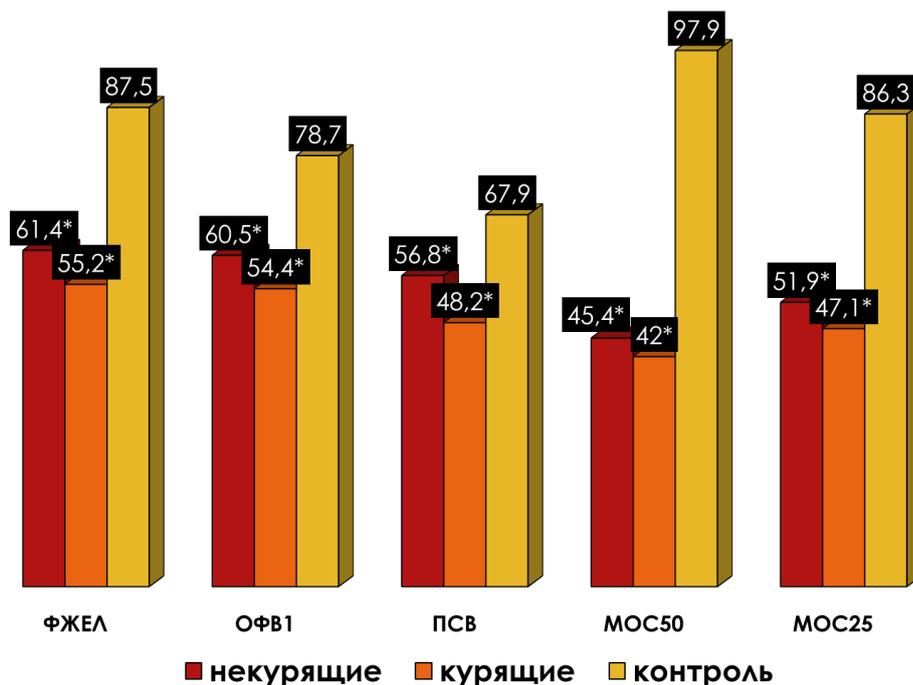
Наши данные по изучению некоторых показателей функции внешнего дыхания представлены на диаграмме 4.

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.

Диаграмма 4.

Изменение показателей ФВД дыхания у больных



При изучении показателей спирометрии установлены статистически значимые различия по всем исследуемым параметрам в обеих группах в сравнении с контролем (табл 1.).

Полученные результаты свидетельствуют, что хроническое персистирующее воспаление приводит к увеличению сопротивления в дыхательных путях и ограничению потока выдыхаемого воздуха. При тяжелом течении, по сравнению с легким, заболевания увеличение сопротивления выдоха возрастает одновременно с выраженностью нарушений проходимости бронхов. Более того, при среднетяжелой БА наблюдается перераздувание легких, что приводит к снижению ЖЕЛ, снижению ОФВ₁ и ПСВ. Все эти изменения могут свидетельствовать о

поражении мелких дыхательных путей при среднетяжелом течении заболевания, при этом курение табака усугубляет перераздувание легких.

В то же время отдельные показатели (ЖЕЛ, ПСВ и МОС25) у курильщиков были достоверно ниже, чем у некурящих ($p < 0,05$). Также отмечалась тенденция ($p = 0,18$) к снижению ОФВ₁ у курильщиков по сравнению с некурящими.

Табакокурение вызывает нейтрофильную инфильтрацию лёгочной ткани [132], которая является морфологическим субстратом воспаления при ХОБЛ. Трансэндотелиальная миграция клеток представляет собой сложный многоступенчатый процесс, в который вовлечены межклеточные и сосудистые молекулы адгезии, их лиганды — интегрины и многие другие факторы [111, 142].

Таблица 1

Изменения ФВД больных с легким и среднетяжелым течением БА

Показатель	Контроль	Курящие	Некурящие
ФЖЕЛ	87,5±3,2	55,2±13,8*	61,4±18,8*
ОФВ₁	78,7±1,7	54,4±14,4*	60,5±17,9*
ПСВ	67,9±1,6	48,2±12,8*	56,8±35,9*
МОС75	97,9±29,81	42±0,1*	45,4±5,9*
МОС50	86,3±17,7	47,1±3,8*	51,9±22,1*

Примечания по сравнению с контрольной группы п - (*- $< P0,05$)

Курение у больных БА способствовало ухудшению показателей функций внешнего дыхания (табл 1). Так, у больных БА с увеличением

продолжительности заболевания и курения происходило снижение показателей ЖЕЛ, ОФВ₁, что свидетельствовало о повышении степени бронхиальной обструкции. Длительность курения имеет слабую корреляционную связь со снижением показателей ЖЕЛ, ОФВ₁, выраженную корреляционную связь со снижением пиковой скорости выдоха ($r=-0,6$).

Показатели скорости воздуха в средних и крупных бронхах и общей скорости достоверно были снижены в группе курящих больных БА. 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, бронхиальная астма у курильщиков, по сравнению с некурящими, по нашим данным протекает тяжелее по параметрам ФВД. 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 среднетяжелого течения. Уровень нейтрофильного лейкоцитоза, эозинофилии и СОЭ являются показателями тяжести БА. Для больных с курением 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 увеличения длительности курения клиническая картина БА сопровождается ухудшением спирографических показателей, характеризующих степень бронхиальной обструкции.

3.2. ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ИММУНОЦИТОКИНА IL-4 И IL-8 У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.

Согласно современным представлениям, бронхиальная астма рассматривается как гетерогенное по патогенезу заболевание, в основе которого могут лежать как истинные (специфические) аллергические, так и псевдоаллергические (неспецифические) механизмы, объединенные общим патогенетическим звеном – выбросом медиаторов аллергии, в частности IgE, оказывающих повреждающее действие на бронхи [17, 22]. Учитывая участие Т-лимфоцитов и их цитокинов в процессах Ig-переключения, нами у 45 больных тяжелой БА в сыворотке крови было проведено исследование уровня спонтанной продукции цитокинов: противовоспалительного интерлейкина 4 (IL-4) во взаимосвязи с патогенетическими вариантами заболевания. Данный цитокин регулирует процессы аллергического воспаления и участвуют в регуляции специфического иммунного ответа, проявлением которого является синтез IgE.

К противовоспалительным цитокинам относится интерлейкин 4, который продуцируется преимущественно Т-лимфоцитами, относящимися к субпопуляции TH2. IL-4 является одним из членов подкласса иммуноиндуцированных цитокинов, образующих целое семейство цитокинов, к которым могут быть отнесены IL-5, IL-3 и Г,М-КСФ. Кроме того, ограниченная способность к выработке IL-4 была обнаружена у

тучных клеток, базофилов, В-лимфоцитов и стромальных клеток костного мозга. Основная функция IL-4 -это контроль пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов, т.е. антительного ответа. IL-4 может активировать и Т-лимфоциты. В еще большей степени проявляется его ингибирующее действие в отношении моноцитов/макрофагов. IL-4 снижает экспрессию FcR всех трех типов, угнетая тем самым антителозависимую цитотоксичность и антителозависимый фагоцитоз. IL-4 блокирует и спонтанную, и индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, IL-8, TNF-а моноцитами и макрофагами. IL-4 блокирует продукцию супероксидных радикалов и PGE2.

Рецептор IL-4 выявленный на покоеющихся Т-клетках, В-клетках, макрофагах, тучных клетках, на стромальных клетках костного мозга, клетках печени, мышцах, фибробластах (Keegan et al 1994). Известно что IL-4 усиливает экспрессию антигенов гистосовместимости II класса в покоеющихся В-клетках; (Noelle et al 1984), а также синтез иммуноглобулинов IgG и IgE после стимуляции липополисахаридом (ЛПС) (Snapper et al 1988), поддерживает жизнеспособность и рост интактных Т-клеток (HiLi et al 1987), повышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов (Pease et al 1988), усиливает пролиферацию предшественников гемопоэза при ответе на ростовые факторы (Paul et al 1988). Терапевтический потенциал цитокина связан с его возможностью восстанавливать клеточный и гуморальный иммунитет (Anliytsky et al 1994).

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

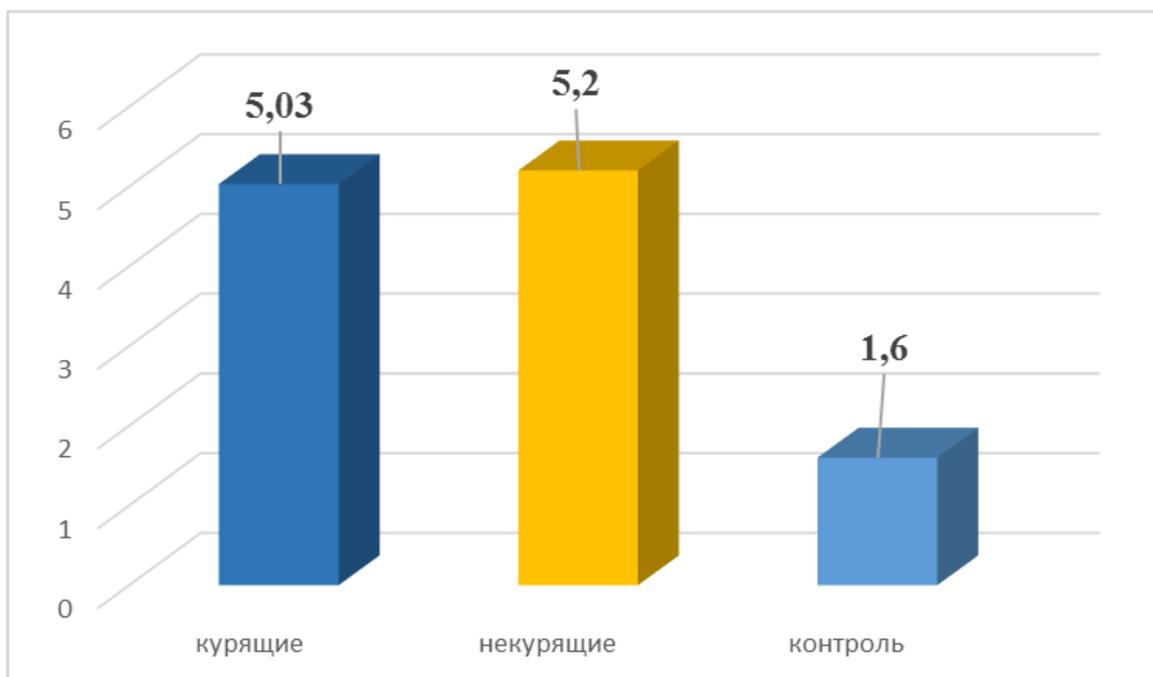
Известна также способность ИЛ-4 повышать уровень продукции IgE. Предположительно это происходит за счет усиления пролиферации клона клеток, продуцирующих данный класс иммуноглобулинов. При этом, чтобы такой клон ответил усилением продукции иммуноглобулинов, во всех случаях необходима предварительная специфическая (антигеном) или неспецифическая (митогеном) стимуляция отвечающих клеток.

Первоначально ИЛ-4 был описан как В-клеточный ростовой фактор I. В последующем выяснилось, что он способен усиливать пролиферацию и Т-клеток, относящихся к различным субпопуляциям. Его действие на Т-клетки, как и на В-клетки проявляется только после предварительной их активации антигеном или митогеном.

ИЛ-8 -пептид, синтезирующийся макрофагами, нейтрофилами, фибробластами, Т-лимфоцитами и другими клетками. Медиатор острой фазы воспаления, вызывает миграцию нейтрофилов, базофилов в очаг воспаления и их дегрануляцию. Препятствует повреждению эндотелия. ИЛ-8 является хемоаттрактантом для нейтрофилов, последующим накоплением нейтрофилов в дыхательных путях, повышением уровня свободной эластазы.

Проанализировав уровень ИЛ-4 в периферической крови у курящих и некурящих больных с легким и среднетяжелым течением БА (диаграмма 5), существенно превышал значения контроля и составил 10,23 мг/л (против 1,6 мг/л в контроле) (диаграмма 5).

Уровень IL-4 у курящих и некурящих больных легкого и среднетяжелого течения БА, по сравнению с группой контроля.



Вместе с тем по сравнению с контролем в обеих группах наблюдалось повышение содержания IL-4 независимо от периода обследования. Несмотря на то, что IL-4 относится к противовоспалительным цитокинам, такие его свойства, как повышение цитотоксической активности макрофагов, способствует миграции в очаг воспаления нейтрофилов. ($t=83, p=0,001$) (табл.2)

Таблица 2.

Уровень цитокинов в периферической крови у курящих и некурящих больных легкого и среднетяжелого течения БА в период обострения.

Показатель	Период наблюдения	n	Курящие	n	Некурящие	n	Контроль	
IL-4, мг/л	После	10	23	5,03±0,31*	23	5,2±7,28*	15	1,6±1,28

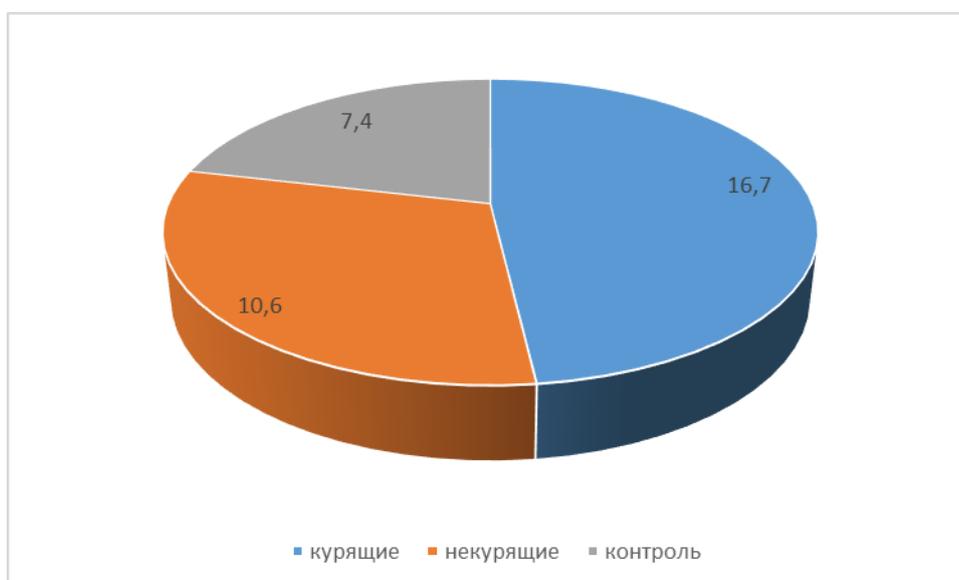
	дней							
IL-8, мг/л	После 10 дней	37	16,7±7,3*	37	10,5±5,9*	15	7,4±1	

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

Изучив уровень IL-8 в плазме крови курящих больных БА легкого и среднетяжелого течения свидетельствует о повышении (по сравнению с таковыми у некурящих пациентов) уровня IL-8 в период стихания заболевания.(t=10,4; p=0,001) Повышение уровня IL-8 в период обострения заболевания в группе курящих больных может свидетельствовать об активном участии нейтрофилов в формировании воспалительного процесса в дыхательных путях (диаграмма 10). Кроме того, мы выявили положительную корреляцию между длительностью курения и уровнем IL-8 в крови (r=0,6; t=0,5, p< 0,05).

Диаграмма 6.

Уровень IL-8 у курящих и некурящих больных легкого и среднетяжелого течения БА, по сравнению с группой контроля.



Подводя итог по исследованию IL-4, IL-8 при БА следует отметить, что изменения уровня изучаемого параметра, по-видимому, отражает

состояние иммунной системы, характерного для каждого клинко-патогенетического варианта заболевания. Дисбаланс цитокинового статуса поддерживает хроническое аллергическое воспаление, а также связанный с ним процесс апоптоза, приводящего к развитию интерлейкинзависимого вторичного иммунодефицитного состояния.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии у больных с легким и среднетяжелым течением БА повышенного уровня цитокинов. Повышение уровней IL-4 в группе курящих и некурящих больных и IL-8, только в группе курящих больных в период обострения БА легкого и среднетяжелого течения может косвенно свидетельствовать об активном участии нейтрофилов в формировании хронического персистирующего воспаления.

Курения является значимым фактором риска, отягощающим как течение БА, так и выраженность воспаления в период обострения заболевания. Активность последнего взаимосвязана с выраженностью обструкции бронхов.

3.3. ПОКАЗАТЕЛИ СРЕДНЕГО ЗНАЧЕНИЯ И ЧАСТОТЫ ПОВЫШЕНИЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В ОТНОШЕНИИ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.

Общеизвестно, что С-реактивный белок (СРБ), являясь классическим белком острой фазы, рассматривается как наиболее чувствительный лабораторный маркер инфекции, воспаления и тканевого повреждения: его концентрация более 10 мг/л достоверно отражает наличие острого воспалительного процесса независимо от его этиологии. Уровень СРБ быстро изменяется при усилении или уменьшении тяжести воспалительного процесса, что позволяет использовать его при мониторинге за эффективностью терапии воспалительных заболеваний

[158]. С появлением высокочувствительных методов, позволяющих обнаруживать СРБ в концентрации до 0,05 мг/л, расширился диапазон минимальных значений данного белка и возникло понятие «базового» или «субклинического», уровня (концентрация СРБ 0–10,0 мг/л в сыворотке практически здоровых людей при отсутствии острого воспалительного процесса или обострения хронического) [134].

Многочисленные исследования, посвященные анализу изменений СРБ при различных патологических и физиологических процессах, показывают, что концентрация данного белка колеблется при этих состояниях именно в пределах его базового уровня, в связи с чем изменение базовых величин СРБ было предложено рассматривать в качестве критерия риска развития патологии и ее прогноза.

Астма характеризуется хроническим воспалительным процессом в дыхательных путях. Как обнаружено в 2006 г, у пациентов, страдающих астмой, уровень СРБ составлял 1,33 +/- 1,48 мг/л, в контрольной группе 0,21 +/- 0,30 мг/л. Полагается, что «повышенные уровни СРБ связаны с бронхиальной обструкцией и воспалительным процессом в бронхах» [139].

Таблица 3.

Уровень СРБ в плазме крови курящих и некурящих легкой и среднетяжелой БА

Показатель	Курящие(n=23)	Некурящие(n=37)	Контроль(n=15)
СРБ, мг/л	2,58±0,01*	1,77±0,01*	0,58±0,02

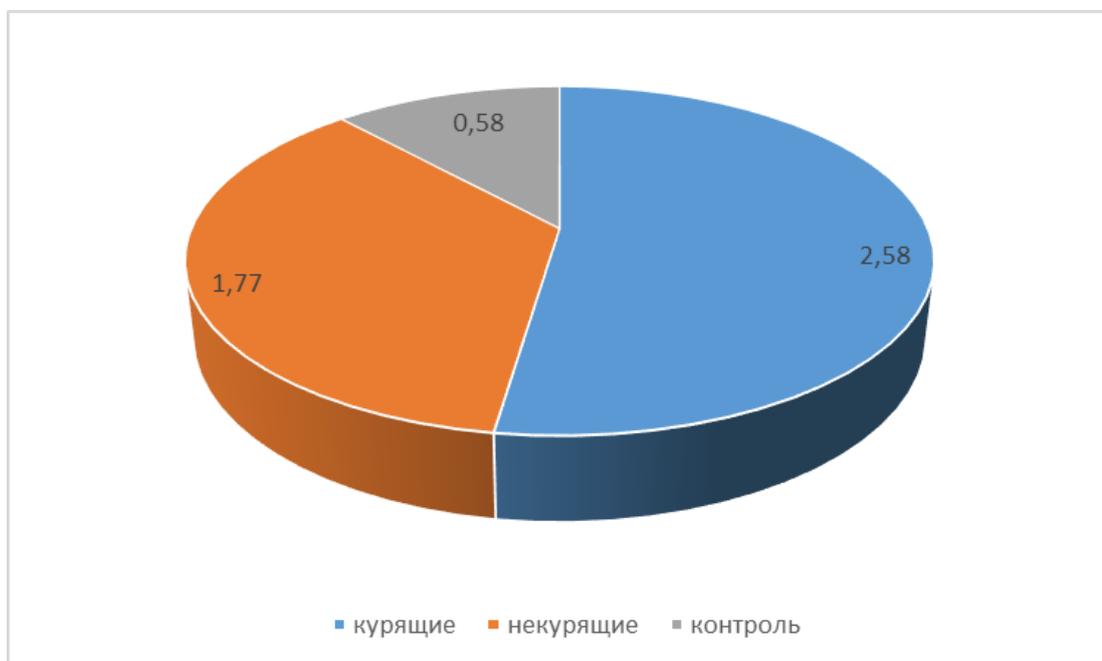
Примечание:* - достоверно по сравнению с данными здоровых лиц (* P<0,05).

Исследования показали, что в обеих группах регистрировалось повышение уровня СРБ независимо от периода обследования в сравнении с контролем (диаграмма 5). В то же время содержание СРБ статистически

значимо выше в группе курящих больных на протяжении всего периода наблюдения ($p < 0,001$) (табл.3). Роль СРБ в формировании системного воспаления при БА и опосредующее патогенетическое значение такого фактора риска, как курение, подтверждается установлением отрицательных корреляций между длительностью курения и уровнем СРБ в плазме крови ($r = -0,38$; $t = 1,9$; $p = 0,05$). Также установлены отрицательные корреляции между уровнем СРБ и соотношением $ОФВ_1$ ($r = -0,11$; $p = 0,05$).

Диаграмма 7

Уровень СРБ в плазме крови курящих и некурящих легкой и среднетяжелой БА.



Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии у больных с легким и среднетяжелым течением БА системного воспаления, нарастающего в период обострения заболевания. Повышение уровня СРБ в плазме крови больных свидетельствует о сохранении системного воспаления, более выраженного у курящих больных.

3.4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭХОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ

При исследовании в В-режиме в норме просвет периферических артерий имел однородно низкую эхогенность, стенка артерий четко дифференцировалась на слои, интима имела умеренную эхогенность, сопоставимую с эхогенностью окружающих тканей, медиа - низкую эхогенность, сопоставимую с эхогенностью просвета артерии, акустические свойства адвентиции были близки к таковым окружающих сосуд тканей. Наименее качественно и достоверно в В-режиме удалось оценить состояние просветов и сосудистой стенки артерий предплечья. Поэтому для оценки их проходимости использовали дополнение к В-режиму данные цветового и спектрального доплеровского режимов.

Положительная реакция свидетельствует о сохранности функции локальных механизмов регуляции сосудистого тонуса, отрицательная и парадоксальная реакции – о напряжении функции ауторегуляторных механизмов. Для оценки эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса используется проба потокзависимой (эндотелийзависимой) вазодилатации. К активации эндотелиального механизма приводит раздражение эндотелия вследствие деформации сосудистой стенки в момент «гемодинамического удара», возникающего при быстрой декомпрессии просвета артерии. Увеличение диаметра наблюдается как в проксимальных, так и в дистальных по отношению к зоне временной окклюзии просвета сосуда участках, однако степень дилатации различна.

Информативность получаемых данных напрямую зависит от ряда методических особенностей. Необходимо использование высокочастотных ультразвуковых датчиков, нижний допустимый предел частоты сканирования - 7 МГц.

Направление плоскости сканирования были строго перпендикулярным продольной оси сосуда и сосудистой стенке. Сканирование проводили через максимальный диаметр сосуда. Зона локации сосуда была постоянной на протяжении всего исследования. Сосудистая стенка четко визуализировалась по ходу исследуемого сегмента. Исследование предпочтительно проводилось утром натощак в полутемном помещении. Перед проведением фонового измерения рекомендовали пациенту в течение 15 мин находиться в положении лежа.

Степень компрессии просвета при использовании модификаций методики идентична таковой в методике D.Celemajer и соавт.: 200-300 мм рт.ст., превышение уровня систолического артериального давления не менее чем на 40-50 мм рт.ст. – в среднем до 250 мм рт.ст. Продолжительность компрессии не менее 4 мин., в среднем 4-5 мин.

При меньшей продолжительности нагрузки выраженность вазодилататорной реакции незначительна. Величина напряжения сдвига на эндотелий прямо пропорциональна вязкости крови и максимальной скорости кровотока и обратно пропорциональна диаметру сосуда.

При оценке полученных данных анализировали соотношение величин внутрипросветных диаметров исследуемой артерии после проведения пробы и до начала стимуляции. Степень прироста диаметра плечевой артерии в ответ на нагрузку зависело от области наложения манжеты. В большей степени диаметр плечевой артерии менялся при наложении манжеты на уровне плеча – в среднем около 10%. При наложении манжеты на уровне предплечья степень дилатации была меньше и в среднем составляло 3-4%.

Диаметр и скоростные показатели плечевой артерии в обследованных группах при проведении теста с реактивной гиперемией

Показатели	Контроль	Курящие	Некурящие
Диаметр ПА 0 (мм)	3,09±0,1	3,02±0,14*	2,97±0,1*
Диаметр ПА 30 (мм)	3,41±0,1	3,21±0,14*	3,29±0,11*
Диаметр ПА 60 (мм)	3,48±0,1	3,23±0,69*	3,36±0,09*

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

Степень дилатации исследуемой артерии напрямую зависело от выраженности напряжения сдвига на эндотелий. К его возникновению приводило изменение скорости кровотока в области исследования, индуцированное декомпрессией. Различия в выраженности вазодилаторной реакции, по всей видимости, объясняется вариабельностью степени гемодинамического удара при расположении манжеты на разном расстоянии от зоны локации, а также неодинаковой выраженностью и направленностью изменений кровотока и внутрипросветного давления при наложении манжеты выше и ниже зоны локации.

Стимуляция приводила к развитию ответной сосудистой реакции как на стороне раздражения (прямой ответ), так и на контралатеральной (перекрестный ответ). В формировании прямого ответа принимают участие локальные иневрогенные механизмы. Как прямой, так и перекрестный ответы в своем развитии проходят две фазы. Первая фаза кратковременная – продолжительностью до 30 сек., носит безусловно

рефлекторный характер и отражает защитную реакцию организма на предъявляемый стимул. Характеризуется развитием вазоспастической реакции. Вторая фаза вазодилаторная. Потокзависимая вазодилатация и скоростные показатели плечевой артерии в обследованных группах за 30 секунд до освобождения воздуха из манжеты и через 30, 60 секунд после момента декомпрессии. Анализ динамики диаметра плечевой артерии и линейной скорости кровотока в основной и контрольной группах показал, что максимальные значения указанных параметров наблюдается на точке – 60 сек после декомпрессии (табл.4).

Согласно полученным данным у 38,3% лиц основной группы обнаружено нарушение ЭЭВД плечевой артерии. При исходном диаметре плечевой артерии в среднем $3,02 \pm 0,14$ мм и $2,97 \pm 0,1$ мм ($p > 0,05$). После 60 сек компрессии диаметр плечевой артерии в среднем $3,23 \pm 0,69$ мм и $3,36 \pm 0,09$ мм ($p > 0,05$).

В норме реакция плечевой артерии на реактивную гиперемия характеризуется:

1. Реакция плечевой артерии на реактивную гиперемия должна оцениваться с 15 сек после устранения окклюзии с оценкой изменения просвета и диастолу и в систолу.

2. К нормальной реакции относится дилатация сосуда в диастолу и систолу с 15 сек.

3. Прирост в диастолу больше, чем в систолу, причем величина прироста существенного значения не имеет.

К патологическим реакциям относится:

1. Вазоспазм.

2. Отсутствие вазодилатации на 15 сек.

При каждом изменении диаметра плечевой артерии в спектральном доплеровском режиме оценивается пиковая систолическая (V_{ps}),

максимальная конечная диастолическая (V_{ed}), максимальная усредненная по времени средняя (T_{AMX}) скорости, разница скоростей между максимальной скоростью систолического пика и началом систолической фазы (Dv), индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI).

Нормальная функция эндотелия, характеризуется тем, что при увеличении объемной скорости кровотока в артерии тонус артерии снижается, растяжимость увеличивается и происходит расширение артерии в диастолу. То есть основной задачей эндотелия является поддержание стабильного периферического сопротивления при увеличении или снижении потока крови через сосуд.

Дисфункция эндотелия, по современным представлениям, лежит в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклероза.

Потокозависимая вазодилатация и скоростные показатели плечевой артерии в обследованных группах за 30 секунд до освобождения воздуха из манжеты и через 30, 60 секунд после момента декомпрессии.

Анализ динамики диаметра плечевой артерии и линейной скорости кровотока в основной и контрольной группах показал, что максимальные значения указанных параметров наблюдается на точке – 60 сек после декомпрессии (табл. 4).

Согласно полученным данным у 38,3% курильщиков обнаружено нарушение ЭЭВД плечевой артерии. При исходном диаметре плечевой артерии в среднем $3,02 \pm 0,14$ мм и $2,97 \pm 0,1$ мм ($p > 0,05$). После 60 сек компрессии диаметр плечевой артерии в среднем $3,23 \pm 0,69$ мм и $3,36 \pm 0,09$ мм ($p > 0,05$).

Таким образом, у курильщиков диаметр плечевой артерии после компрессии артерии увеличился менее чем на 10% от должного, что считается отрицательной реакцией на реактивную гиперемия.

Выводы к главе III

На основании проведенного обследования установлено, у курящих лиц с легким и среднетяжелым течением бронхиальной астмы, показатели ФВД достоверно ниже, чем у некурящих больных БА. Показатели ОФВ₁ незначительно отличались у курящих и некурящих (54,4 и 60,4 соответственно, $p < 0,05$), но по сравнению с группой контроля, у обеих групп этот показатель был ниже. Показатель ПСВ был значительно ниже у курящих больных БА, чем у некурящих (48,2 и 59,1, соответственно, $p > 0,05$).

Результаты проведенного исследования интерлейкина 8, С-реактивного белка, показал значительно низкий показатель у курящих больных, по сравнению с некурящими (16,7 и 10,6; 2,58 и 1,77 соответственно, $p > 0,05$). Показатель интерлейкина 4 незначительно был выше у курящих, чем у некурящих.

Согласно полученным данным реактивной гиперемии у 38,3% лиц основной группы обнаружено нарушение ЭЭВД плечевой артерии. При исходном диаметре плечевой артерии в среднем $3,02 \pm 0,14$ мм и $2,97 \pm 0,1$ мм ($p > 0,05$). После 60 сек компрессии диаметр плечевой артерии в среднем $3,23 \pm 0,69$ мм и $3,36 \pm 0,09$ мм ($p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 [79]. Из множества причин формирования индивидуальных особенностей течения БА [42] особого внимания заслуживает механизм возникновения воспаления.

В отделении пульмонологии РСНПЦТ и МР было обследовано 60 больных БА. У всех пациентов наблюдался инфекционно-зависимый вариант бронхиальной астмы, смешанный легкого и среднетяжелого течения заболевания.

При клиническом исследовании у всех больных было обнаружено экспираторная одышка, сухие свистящие (жужжащие) хрипы, усиливающиеся на выдохе и выслушиваемые как при аускультации, так и на расстоянии, коробочный перкуторный звук. Также у основного числа больных были выявлены сухой кашель, акроцианоз, тахикардия. Во время приступа у всех больных наблюдалось участие в акте дыхания вспомогательной дыхательной мускулатуры и вынужденное положение - сидя, опёршись руками на колени (или спинку кровати, стула). Из осложнений БА, у 32% (16) больных была отмечена дыхательная недостаточность.

Повышенный уровень IL-4 отмечался и в исследованных контингентах больных, страдающих легким и среднетяжелым течением БА, с курением и без (при $P < 0,01$ и $P < 0,05$ по сравнению с группой практически здоровых лиц). Существенного различия содержания ИЛ-4 у больных БА с курением и без не отмечалось. Это объясняется тем, что ИЛ-4 способен активировать пролиферацию и функциональную активности как

В-лимфоцитов, так и Т-лимфоцитов. Цитокин ИЛ-4 стимулируют синтез IgE, играющего решающую роль в развитии аллергических реакций. Больные БА с курением и без, имели аллергический компонент в развитии болезни, это учитывалось по повышенному уровню IgE в крови. Повышенный уровень ИЛ-4 у курящих больных характеризует развитие хронического воспаления, поврежденного гомоцистеином эндотелия сосудов.

Повышение уровня ИЛ-8 отмечалось в группе больных БА с курением, по сравнению с некурящими. (при $p > 0,01$ и $p > 0,05$ по сравнению с контрольной группой). ИЛ-8 усиливает миграцию и дегрануляцию нейтрофилов. Кроме этого он активирует пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, модулирует продукцию провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками. TNF α вызывает индукцию экспрессии хемокинов и продукции адгезивных молекул, приводящих к накоплению мононуклеаров в месте повреждения эндотелия сосудов. Он необходим для оптимальной координации в дифференцировке специфических Т-клеток. Кроме того, ИЛ-8 продуцируют также лимфоциты, эпителиальные и гладкомышечные клетки бронхов. ИЛ-8 может усиливать продукцию лейкотриена B $_4$, который также является хемоаттрактантом нейтрофилов.

Таким образом, проведенные исследования продукции ИЛ-4 указывают на дисбаланс у больных с БА, степень которого зависит от патогенетического варианта заболевания, отчетливость которого более выражена у пациентов с курением. Повышенная продукция ИЛ-8 у больных БА с курением, указывает об активном участии нейтрофилов в формировании хронического персистирующего воспаления.

СРБ является одним из наиболее чувствительных маркеров системного воспаления. В обеих группах регистрировалось повышение уровня СРБ в сравнении с контролем. В то же время содержание СРБ

статистически значимо выше в группе курящих больных. ($p > 0,05$). Роль СРБ в формировании системного воспаления при БА и опосредующее патогенетическое значение такого фактора риска, как курение, подтверждается установлением прямых корреляций между параметрами курения (длительность курения, интенсивность курения) и уровнем СРБ в плазме крови ($r = 0,70$; $p = 0,002$ и $r = 0,67$; $p = 0,004$).

Для клинической оценки функции эндотелия использовалась стандартная, предложенная D. Celermajer и соавторами методика или ряд ее модификаций. Косвенно функцию эндотелия оценивают по его сосудодвигательной активности и величине локального кровотока, используя для активации функций действие эндотелийзависимых стимулов (фармакологического или механического).

Измерения диаметра плечевой артерии (ПА) и скоростных показателей функции эндотелия проводились на УЗ сканере высокого разрешения Sonoscape SSI-5000 с линейным датчиком 7,5 МГц и «Mindray DR 6900» с использованием мультисекторного датчика 7,0-11,0 МГц по стандартной методике.

Увеличение диаметра плечевой артерии через 60-90 секунд на фоне реактивной гиперемии на 10% и более считали нормальной реакцией. Меньшую степень дилатации или вазоконстрикцию оценивали, как патологическую реакцию. При исследовании в В-режиме в норме просвет периферических артерий имел однородно низкую эхогенность, стенка артерий четко дифференцировалась на слои, интима имела умеренную эхогенность, сопоставимую с эхогенностью окружающих тканей, медиа – низкую эхогенность, сопоставимую с эхогенностью просвета артерии, акустические свойства адвентиции были близки к таковым окружающих сосуд тканей. Наименее качественно и достоверно в В-режиме удалось оценить состояние просветов и сосудистой стенки артерий предплечья. Поэтому для оценки их проходимости использовали дополнение к В-

режиму данные цветового и спектрального доплеровского режимов. Степень дилатации исследуемой артерии напрямую зависело от выраженности напряжения сдвига на эндотелий. К его возникновению приводило изменение скорости кровотока в области исследования, индуцированное декомпрессией.

Стимуляция приводила к развитию ответной сосудистой реакции как на стороне раздражения (прямой ответ), так и на контралатеральной (перекрестный ответ). В формировании прямого ответа принимают участие локальные иневрогенные механизмы. Как прямой, так и перекрестный ответы в своем развитии проходят две фазы. Первая фаза кратковременная – продолжительностью до 30 сек., носит безусловно рефлекторный характер и отражает защитную реакцию организма на предъявляемый стимул. Характеризуется развитием вазоспастической реакции. Вторая фаза вазодилаторная. Потокзависимая вазодилатация и скоростные показатели плечевой артерии в обследованных группах за 30 секунд до освобождения воздуха из манжеты и через 30,60 секунд после момента декомпрессии.

Анализ динамики диаметра плечевой артерии в основной и контрольной группах показал, что максимальные значения указанных параметров наблюдается на точке – 60 сек после декомпрессии (табл. 4).

Согласно полученным данным у 66% лиц основной группы обнаружено нарушение ЭЭВД плечевой артерии. При исходном диаметре плечевой артерии в среднем $3,02 \pm 0,14$ мм и $2,97 \pm 0,1$ мм ($p > 0,05$). После 60 сек компрессии диаметр плечевой артерии в среднем $3,23 \pm 0,69$ мм и $3,36 \pm 0,09$ мм ($p > 0,05$). Таким образом, курение является значимым фактором риска, отягощающим как течение БА, так и выраженность воспаления. Активность последнего взаимосвязана с выраженностью бронхиальной обструкции.

ВЫВОДЫ

1. Анализ показателей ФВД показал, что у курящих и некурящих больных БА с легкого и среднетяжелого течения имеются нарушения вентиляционной функции легких по обструктивному характеру с преобладанием обструкции по спастическому варианту.

2. Сывороточный уровень цитокина ИЛ-4 у больных БА в обеих группах с легким и среднетяжелым течением заболевания характеризуется повышенным уровнем. Повышенный уровень ИЛ-4 у курящих больных характеризует развитие хронического воспаления, поврежденного гомоцистеином эндотелия сосудов. Повышенный уровень ИЛ-8 отмечался в основном в группе курящих больных БА. Повышенный уровень ИЛ-8 в группе курящих больных может свидетельствовать об активном участии нейтрофилов в формировании воспалительного процесса в дыхательных путях. В обеих группах регистрировалось повышение уровня СРБ в сравнении с контролем. В то же время содержание СРБ статистически значимо выше в группе курящих больных, так как СРБ играет роль в формировании системного воспаления при БА. Изучение ультразвуковой анатомии показало, что дисфункция эндотелия наблюдалась у 38,3% курящих больных БА, которые до даты исследования курили не менее 10 сигарет в день в течении не менее 2 лет.

3. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии у больных БА системного воспаления. Повышение уровня ИЛ-4, СРБ во всех группах и ИЛ-8 только в группе курящих пациентов может косвенно свидетельствовать об активном участии нейтрофилов в формировании хронического персистирующего течения.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Полученные результаты на основе комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследования свидетельствует, что хроническое персистирующее воспаление приводит к увеличению сопротивления в дыхательных путях и ограничению потока вдыхаемого воздуха. При увеличении сопротивления выдоха возрастает одновременно с выраженностью нарушений проходимости бронхов. Все эти изменения могут свидетельствовать о поражении мелких дыхательных путей, при этом курение табака усугубляет перераздувание легких. Высокая концентрация ИЛ-4, СРБ в плазме крови у больных с БА свидетельствует о сохранении системного воспаления, которое более выражено у курящих больных, что подтверждается повышением интегрального цитокинового индекса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Хроническое прогрессирующее воспаление дыхательных путей и курение при БА могут приводить к необратимому снижению функции внешнего дыхания.

2. Выявленные особенности уровня продукции ИЛ-4, ИЛ-8 при БА могут использоваться для дифференциального диагноза и оптимизации выбора индивидуальных методов терапии. Определения С-реактивного белка способствует определению степени уровня воспаления при БА

3. Проба с реактивной гиперемией, обеспечит раннюю диагностику дисфункции эндотелия, что позволит своевременно начать лечение и избежать возможных осложнений.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Тезис. «Взаимосвязь клинико-функциональных показателей и системного воспаления в развитии эндотелиальной дисфункции у больных бронхиальной астмой» Сборник тезисов «Посвященный молодым ученым, внесшим вклад в развитии педиатрии»-Ташкент, 2016г. - С.315-316. Таджикибаева Л.К., Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А.
2. Тезис. «Сборник тезисов IX конгресса Евро-Азиатского респираторного общества VII конгресс пульмонологов Центральной Азии» 2016г, Таджикибаева Л.К., Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А.
3. Тезис. «Оценка эндотелиальной дисфункции у больных бронхиальной астмой» Сборник тезисов «Посвященный молодым ученым, внесшим вклад в развитии педиатрии»-Ташкент, 2017г.-С.197-199. Таджикибаева Л.К., Эгамбердиева Д.А.
4. Тезис. «Изучение натрийуретического пептида и эндотелиальной дисфункции у больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией» Тезисы докладов VIII международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», Россия город Тюмень 2017 г.-С.327-328. Таджикибаева Л.К., Эгамбердиева Д.А.
5. Тезис. «Иммуно-воспалительные аспекты течения бронхиальной астмы» Сборник тезисов «Посвященный молодым ученым, внесшим вклад в развитии педиатрии»-Ташкент, 2018г.-С.169-170 Таджикибаева Л.К., Эгамбердиева Д.А.
1. Статья. «Изучение интерлейкинового профиля у курящих больных с бронхиальной астмой» Терапевтический вестник Узбекистана-Ташкент, 2017 г.- С.11-14 Таджикибаева Л.К., Эгамбердиева Д.А., Олимхонова К.Н.
2. Статья. «Клинико-функциональные аспекты течения бронхиальной астмы в зависимости от факторов системного воспаления и курения» Международный научный журнал «Молодой учёный»-Россия 2017 г. С.60-62 Таджикибаева Л.К., Эгамбердиева Д.А.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Произведения президента Республики Узбекистан Ш.М. Мирзиёева

1. Мы все вместе построим свободное, демократическое и процветающее государство Узбекистан
2. О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

3. Аллергология : в 2-х т. / под ред. Г.Б. Федосеева. СПб. : Нордмедиздат, 2001.
4. Аллергология и иммунология : национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 656 с.
5. Бронхиальная астма : глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. — М. : Атмосфера, 2007. 104 с.
6. Клиническая аллергология : руководство для практических врачей / под ред. Р.М. Хаитова. М. : МЕДпресс-информ, 2002. - 624 с.
7. Клиническая иммунология : учеб. пособие для студентов мед. вузов / под ред. А.М. Земскова. М. : ГЭОТАР- Медиа, 2005. - 320 с.
8. Клинические рекомендации. Аллергология / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 240с.

9. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина. М. : Атмосфера, 2008. - 224 с.
10. Клинические рекомендации. Пульмонология / под ред. А.Г. Чучалина. М. : ГЭОТАР - Медиа, 2005. - 240 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

11. Агеева, Е.С. Механизмы программированной гибели лимфоцитов, эозинофилов и нейтрофилов у больных бронхиальной астмой : автореф. дис. . канд. мед. наук / Е.С. Агеева. Томск, 2006. - 19 с.
12. Аллергический ринит и его влияние на астму Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), 2008 - С.199.
13. Анохина Т.Н., Анаев Э.Х., Дугарова И.Д., Чучалин А.Г. Оценка функции легких при сборе конденсата выдыхаемого воздуха. Пульмонология. 17-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник трудов конгресса. Казань, 2007; А254, с.105.
14. Антонов, Ю.В. Сезонный аллергический ринит: диагностические и экономические аспекты / Ю.В. Антонов, А.В. Разваляева // Рос. аллергол. журн. 2005. - № 3. - С. 41.
15. Антропологическое обследование в клинической практике / В.Г. Николаев, Н.Н. Николаева, Л.В. Синдеева, Л.В. Николаева. — Красноярск: Версо, 2007. — 173 с.
16. Астафьева, Н.Г. Бронхиальная астма и аллергический ринит: фармакоэпидемиологический анализ сочетанной патологии / Н.Г. Астафьева, Е.Н. Удовиченко // Рос. аллергол. журн. 2005. - № 3. — С. 45.

17. Байчук, С.В. Механизмы дексаметазон-индуцированного апоптоза лимфоцитов при atopической бронхиальной астме / С.В. Байчук, И.Г. Мустафин, Р.С. Фассахов // Пульмонология. 2003. - № 2. - С. 10.
18. Балаболкин, И.И. Бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин.- М.: 53
19. Бартлетт, Дж. Инфекции дыхательных путей / Дж. Бартлетт. М. : Бином ; СПб. : Невский Диалект, 2000. - 192 с.
20. 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.
21. Белан, Э.Б. Развитие бронхиальной астмы у детей с atopическим дерматитом: анализ факторов риска / Э.Б. Белан // Рос. аллергол. журн. 2005. - № 4. - С. 60.
22. Белоцкий, С.М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С.М. Белоцкий, Р.Р. Авталион. М. : БИНОМ, 2008. -240 с.
23. Бердникова, Н.Г. Динамика цитокинов IL4, IL6 и TNF-а на фоне противовоспалительной терапии у больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы : автореф. дис. . канд. мед. наук / Н.Г. Бердникова. — Рязань, 2003. 20 с.
24. Бережная, Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н.М. Бережная // Цитокины и воспаление 2007. - Том 6, №2. - С. 26-34.
25. Богород, А.Е. Фармакогенетика бронхиальной астмы / А.Е. Богород // Рос. Аллергол. Журн. 2005 - № 4 - С.9.
26. Болезни органов дыхания : руководство для врачей : в 4 т. / под общ. ред. Н.Р. Палеева. М., 1990. - Т. 3. Частная пульмонология. — 383 с.

27. Боровиков, В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. (+CD). /В. Боровиков. СПб., 2003.-688 с.
28. Боярко, В.В. Сравнительный анализ индуцированной мокроты и бронхиальных смывов при астме / В.В. Боярко, Л.И. Волкова, Ю.О. Саликаева // Материалы 12 национального конгресса по болезням органов дыхания М., 2002 - С. 49. 54
29. Боярко, В.В. Цитологический состав индуцированной мокроты и бронхиальных смывов у больных бронхиальной астмой / В.В. Боярко, Л.И. Волкова, Ю.О. Саликаева // Материалы 11 национального конгресса по болезням органов дыхания — М., 2001. — С. 27.
30. Бронхиальная астма у детей : учеб.-метод. пособие / автор-сост. Л.Г.Садовничая. — Ростов н/Д.: Феникс, 2007. 176 с.
31. Булкина, О.З. Клинико-иммунологическая характеристика больных с круглогодичным аллергическим ринитом с очагами хронической инфекции рото- и носоглотки / О.З. Булкина, Т.П. Маркова / Иммунология 2007. - №1. - С. 46-49.
32. Бухарин, О.В. Биология патогенных кокков / О.В. Бухарин, Б.Я. Усвяцов, О.Л. Карташова. М., 2002. — 282 с.
33. Вавиленкова, Ю.А. Состояние системы интерферона у больных поллинозом / Ю.А. Вавиленкова, М.В. Мезенцева, Р.Я. Мешкова // Рос. аллергол. журн. 2006. - № 1. - С. 17.
34. 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.
35. Витковский Ю.А. и др. // Влияние интерлейкинов 4 и 10 на систему гемостаза in vitro / Иммунология, 2001. - № 1. - С.43 - 46.

36. Владимирова, А.Г. Значение данных бронхоскопического исследования у детей с бронхиальной астмой / А.Г. Владимирова, С.П. Гомозова, И.В. Ильина // Материалы 10 национального конгресса по болезням органов дыхания СПб., 2000 - С.71
37. Гаджимирзаев, Г.А. Лечение и профилактика аллергического ринита / Г.А. Гаджимирзаев, А.А. Гамзатова, Р.Г. Гаджимирзаева. — Махачкала : Юпитер, 2004. 232 с.
38. Галимова, Е.С. Грибковые инфекции у больных бронхиальной астмой / Е.С. Галимова, З.Р. Нугуманова, О.И. Кучер // 18 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. -Екатеринбург, 2008. -С. 25.
39. Гельман, В.Я. Медицинская информатика / В.Я. Гельман. СПб., 2001.- 465 с.
40. Горячкина, Л.А. Поллинозы : учеб. пособие / Л.А. Горячкина, Е.В. Передкова, Н.Н. Храмцова. М., 2004. -28 с. 56
41. Гусев, Е.Ю. Системное воспаление как типовой патологический процесс / Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко //Вестн. Урал. мед. науки. — 2004.- №4.-С. 17.
42. Демко, И. В. Оптимизация диагностических и лечебных программ для больных бронхиальной астмой на модели крупного промышленногогорода: автореф. . дис. д-ра мед. наук / И. В. Демко Москва, 2007. - 42 с.
43. Демьянов А.В, Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. Цитокины и воспаление 2003; 2 (3):20-35.
44. Дидковский, ИТ.А. Наследственные факторы при болезнях органов дыхания / ИТ.А. Дидковский, М.А. Жарова // Пульмонология. — 2005. — №4. — С.53-60.

45. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург. - 2001,
46. Долгушин, И.И. Нейтрофилы и гомеостаз / И.И. Долгушин, О.В. Бухарин. Екатеринбург, 2001. - 278 с.
47. Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Оспельникова Т.П., Анохина Т.Н., Чучалин А.Г. Цитокиновый статус конденсата выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме. Пульмонология. 17-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник трудов конгресса. Казань, 2007; А255, с.105.
48. Дьяченко А.А. // Проллиферативная активность лимфоцитов и цитокиновый профиль при хронических гепатитах / Аллергология и иммунология, 2000, - т.1, - № 2, - С.108.
49. Жестков А.В., Маркелова Т.Н., Русакова Н.В. Особенности показателей качества жизни и уровень контроля заболевания у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой // Аспирантский вестник Поволжья. – Самара – 2010. – № 7-8. – С. 118-120. 58
50. Жестков А.В., Маркелова Т.Н., Русакова Н.В., Кулагина В.В. Контроль заболевания и качество жизни у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой // Сборник трудов X международного конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». – Казань. – 2009. – С. 92-93.
51. Козлова О.С., Жестков А.В., Кулагина В.В., Шанина И.Ю., Исаева С.Ю., Петровская Е.В., Маркелова Т.Н., Сабитова Р.Я., Паравина Е.В. Клеточные и гуморальные факторы иммунитета при заболеваниях лёгких различного генеза // Сборник трудов XIX национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва. – 2009. – С. 199.
52. Козлова, О.С. Бронхиальная астма: иммунологические аспекты, уровень контроля симптомов и качество жизни пациентов / О.С. Козлова,

А.В. Жестков, В.В. Кулагина, Н.Е. Лаврентьева // Российский Аллергологический Журнал.– 2011. – № 1. – с. 40-44.

53. Кулагина В.В., Маркелова Т.Н., Жестков А.В., Русакова Н.В., Особенности качества жизни и контроля заболевания у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой // Сборник трудов XIX национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва. – 2009. – С. 66.

54. Лусс, Л.В. Распространенность симптомов бронхиальной астмы (результаты программы ISAAC) / Л.В. Лусс, Т.У. Арипова, Н.И. Ильина, И.В. Лысикова // Астма. – 2000. – Т. 1, № 1. – с. 52-59.

55. Лютина, Е.И. Распространенность бронхиальной астмы / Е.И. Лютина, Т.Н. Курилова, Ф.К. Манеров и др. //Здравоохранение Российской Федерации. – 2004. – № 2. – с. 35-37.

56. Маркелова Е.В. и др. // Динамика противовоспалительных цитокинов у больных с патологией легких / Аллергология и иммунология. - 2000. - том 1. - № 2. - С.77 - 78.

57. Маркелова Т.Н. Анализ контроля заболевания бронхиальной астмой детей дошкольного возраста // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2008. – Т.1. – С. 82-85.

58. Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы, /под ред. Р. М. Хаитова,- М.:Инсофт, 2000.- 119 с.

59. Ненашева, Н.М. Астма и аллергия / Н.М. Ненашева // Врач. – 2008. – № 11. – с. 16-19

60. Нестерова И.В., Швыдченко И.Н. Регуляция апоптоза в системе нейтрофильных гранулоцитов. Аллергология и иммунология 2001; 2 (1):53-67.

61. Николаев, В.Г. Онтогенетическая динамика индивидуально-типологических особенностей организма человека / В.Г. Николаев. — Красноярск, 2001. — 150 с.
62. О.В.Козина, В.В.Андрушкевич, А.Э.Сазонов и др. Клинико-биохимические аспекты развития обструкции бронхов при бронхиальной астме. Пульмонология.-М.: 2008.-№2.-С.52-56.
63. Ольшанский Л.А., Ершов Ф.И., Ольшанская Н.В.и др. Некоторые иммунологические показатели у больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой. Тер. архив.-2003.-№3.-С. 10-14.
64. Оранский С.П. и др. // Содержание фактора некроза опухоли - α и γ - интерферона у больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью / Аллергология и иммунология. - 2000. - том 1. - № 2. - С.156.
65. Основы и подходы в диагностике заболеваний. Вестник врача общей
66. 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.
67. Полиморфизм генов глутатионтрансфераз q1 и m1 (GSTT1 и GSTM1) у больных атопической бронхиальной астмой в Западно-Сибирском регионе / 62 М.Б.Фрейдин, Е.Ю.Брагина, Л.М.Огородова, В.П. Пузырев // Молекуляр. биология. — 2002. — № 4. — С. 630-634.
68. Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов: популяционная распространенность и связь с атопической бронхиальной астмой / М.Б.Фрейдин, В.П. Пузырев, Л.М.Огородова и др. // Генетика. — 2002. — № 12.- С. 1710-1718. практики.-2002.-№4.-С 88-91.

69. Райкис, Б.Н. Современные взгляды на иммунологические механизмы формирования и течения бронхиальной астмы у взрослых / Б.Н. Райкис, М.Н. Гоголева // Аллергология. – 2006. – № 3. – с. 47-50.
70. 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.
71. Сапожников, В.А. Пакет «Soty» для антропометрических исследований / 63
72. Сардарян Иван Суренович. Фенотипические особенности бронхиальной астмы у детей при различных аллельных полиморфизмах генов «предрасположенности» (GSTT1, GSTM1, ACE, eNOS). Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Санкт-Петербург 2009
73. Славянская Т.А. и др. // Особенности активности цитокинов у больных хроническим бронхитом (ХБ) / Int. J. on Immunorehabilitation. - 2000. - №12. - С.144.
74. Тугуз А.Р. и др. // Динамика содержания TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-4 и IL-8 в раннем послеоперационном периоде у больных раком желудка // Иммунология, 2002. - том 23. - № 1. - С. 59 - 61.
75. Туев А.В., Мишланов В.Ю. Клиническая оценка функции лейкоцитов у больных с синдромом бронхиальной обструкции. Астма – 2001; 2 (1):128-9.
76. Турдибеков Х.И. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы в узбекской популяции с учетом полиморфизма гена β 2 -адренорецептора. автореф. дис. ... кандидата медицинских наук. Ташкент, 2009 -23с.

77. 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.
78. Хаитов В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология локального и системного воспаления Аллергология и иммунология 2001; 5: 6–7.
79. Хаитов, Р.М. Аллергология. Клинические рекомендации / Р.М. Хаитов – М.:Геотар-медиа, 2006. – 227 с.
80. Чучалин А.Г. , Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., О роли цитокинов при бронхиальной астме. Пульмонология. 2009; №4, с.96-102.
81. Чучалин А.Г., Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Оспельникова Т.П., Экспрессия цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха и её взаимосвязь с клинико-функциональными показателями бронхиальной астмы. Пульмонология. 2010; №3, с.57-61.
82. Чучалин, А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA)/ А.Г. Чучалин.- М.: Атмосфера,2002. 160 с.
83. Чучалин, А.Г. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин . -М., 2001. Т. 1 - С. 2 -7.
84. Чучалин, А.Г. Тяжёлые формы бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин //Терапевт, арх. 2001. - №1. - С. 5-9.
85. Чучалин, А.Г. Бронхиальная астма: в 2-х т. / А.Г. Чучалин – М.: АГАР, 1997.– 399 с.
86. Чучалин, А.Г. Респираторная медицина: в 2-х т. / А.Г. Чучалин – М.:ГЕОТАР-МЕДИА, 2007. – с. 250
87. 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. 66

88. ADAM33 expression in asthmatic airways and human embryonic lungs/ H.M. Haitchi, R.M. Powell, T.J. Shaw et al.//Am. J. Respir. Crit. Care Med 2005.-V.171.-P. 958 - 965.
89. Agache, I. Untangling asthma phenotypes and endotypes / I. Agache, C. Akdis, M. Jutel, J. C. Virchow // Clin Transl Allergy. – 2012. – № 67 – p. 835-846.
90. 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.
91. Althuis M., Sexton M., Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. // J. Asthma. —1999. — X36. — P.257-264.
92. Apostol G., Jacobs D., Tsai A., et al. Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40. // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2002. — X166. — P. 166-172.
93. Association between interleukin-1 receptor antagonist gene and asthma-related traits in a German adult population /C. Pattaro, J. Heinrich, M. Werner et al.//Allergy 2006.-V.61, N2.-P. 239-244.
94. Association of a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) gene with asthma in ethnically diverse populations/ T.D. Howard, D.S. Postma, H. Jongepier et al.//J. Allergy Clin. Immunol.-2003.- V.112, N4.-P. 717-722.
95. 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.
96. Asthma Insights and Reality in Eastern Europe – AIRCEE // [Электронный ресурс] режим доступа: <http://www.asthmaineurope.co.uk>.

97. Assreuy J., Cunha F., Liew F., Moncada S. Feedback inhibition of nitric oxide synthase by nitric oxide. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* —1993. — X108. — P. 833-837.
98. Burney P.G.J. Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in an adult population: results from a community study // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1987. — X.42 — P.38-44.
99. Busse W.W., Lemanske R.F. Asthma. *N. Engl. J. Med.*, February.-2001.- Vol.344,N5.-P.350-362.
100. Busse, W.W. Asthma /W.W. Busse, R.F. Lemanske // *N. Engl. J. Med.* 2001 V.344, N 5.—P.350-362.
101. Californian Environmental Protection Agency. // *Indoor environmental asthma triggers — secondhand smoke.* — California,2006. — 8 P.
102. Cerveri I., Accordini S., Corsico A., et al. Chronic cough and phlegm in young adults. // *Eur. Respir. J.* — 2003. — X22. — P.413-417.
103. Chada S., Sutton R.B., Ekmekcioglu S. et al. MDA-7/IL-24 is a unique cytokine-tumor suppressor in the IL-10 family // *Int. Immunopharmacol.* – 2004. – Vol. 4, № 5. – P. 649-667.
104. Chalmers G., MacLeod K., / omson L., Little S. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. // *Chest.* —2001. — X120. — P. 1917-1922.
105. Chaudhuri R., Livingston E., McMahon A.D., / omson L. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — X168. — P. 1308-1311.
106. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18:50S-59S
107. Cookson, W.O.C. Genetics of asthma and allergic disease/ W.O.C. Cookson, M.F. Moffatt // *Hum. Mol. Genet.*- 2000,- V.16, N 9.- P. 2359 -2364.

108. Costabel U., Bross K., Reuter C., et al. Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers: a phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. // *Chest*. — 1986. — X90. — P. 39-44.
109. Crampette, L. French multicenter prospective epidemiologic study (ORLI Group) of allergic and lung diseases associated with nasal polyposis / L. Crampette, E. Serano, J.V. Klossek et al. // *Rev. Laryngol Otol. Rhinol. (Bord)*. — 2001. — vol. 122, № 4. — p. 231-237.
110. Distler J.H., Jungel A., Huber L.C. et al. The induction of matrix metalloproteinase and cytokine expression in synovial fibroblasts stimulated with immune cell microparticles // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2005. — Vol. 102, № 8. — P. 2892-2897.
111. 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.
112. 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.
113. Gane J., Stockley R. Mechanisms of neutrophil transmigration across the vascular endothelium in COPD // *Thorax*. 2012. Vol. 67, № 6. P. 553–561.
114. Gallefoss F., Bakke P. Does smoking affect the outcome of patient education and self management in asthmatics? // *Patient Educ. Couns.* — 2003. — X49. — P. 91-97.
115. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. Updated 2012 // [Электронный ресурс] режим доступа: <http://www.ginasthma.org>

116. 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.
117. Grone A. Keratinocytes and cytokines // Vet. Immunol. Immunopathol. – 2002. – Vol. 88, № 1-2. – P. 1-12. 69
118. Hor S., Pirzer H., Dumoutier L. et al. The T-cell lymphokine interleukin-26 targets epithelial cells through the interleukin-20 receptor 1 and interleukin-10 receptor 2 chains // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279, № 32. – P. 33343-33351.
119. Hurst S.D., Muchamuel T., Gorman D.M. et al. New IL-17 Family Members Promote Th1 or Th2 Responses in the Lung: In Vivo Function of the Novel Cytokine IL-25 // J. Immunol. – 2002. – Vol. 169. – P. 443-453.
120. Ikeda K., Nakajima H., Suzuki K. et al. Mast cells produce interleukin-25 upon Fc epsilon RI-mediated activation // Blood. – 2003. – Vol. 101, № 9. – P. 3594-3596.
121. Ilowite J., Bennett W., Sheetz M., Groth M. Permeability of the bronchial mucosa to 99mTc-DTPA in asthma. // Am. Rev. Respi. r Dis. — 1988. — X139. — P. 1139-1143.
122. 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.
123. 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.
124. Jarvis D., Chinn S., Lucynska C., Burney P. & e association of smoking with sensitization to common environmental allergens: results from the European Community Health Survey. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1999. — X104. — P. 934-940.

125. Jensen E.J. Bronchial reactivity to cigarette smoke in smokers: repeatability relationship to methacholine reactivity, smoking and atopy. // *Eur. Respir. J.* — 1998. — X11. — P.670-676.
126. Johanson, S.G.O. A revised nomenclature for allergy – a condensed version of the EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force / S.G.O. Johanson // *Allergy and Clin. Immunol. Intern.* – 2002. – vol. 14 (6). – p. 279-287.
127. Kennedy S.M. Methacholine responsiveness among working populations. // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1990. — X.142. — P.1377-1383.
128. Kim Y., Kim S.H., Tak Y.J., et al. High prevalence of current asthma and active smoking effect among the elderly. // *Clin. Exp. Allergy.* — 2002. X32. — P. 1706-1712.
129. Kim, H. Asthma / H. Kim, J. Mazza // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2011. – № 10 (1). – P. 7.
130. Lange P., Parner J., Vestbo J., Schnohr P. A 15 year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — X339. — P. 1194-1200.
131. Langhammer A., Johnsen R., Gulsvik A., Holmen T.L. Sex differences in lung vulnerability to tobacco smoking. // *Eur. Respir. J.* — 2003. — X21. — P. 1017-1023
132. LeSon S., Gershwin M. Risk factors for asthmatic patients requiring intubation. Observations in young adults. // *J. Asthma.* — 1996. — X33. — P. 27-35.
133. Lynch D., Newell J., Tschomper B., Cink T. et al. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects. // *Radiology.* — 1993. — X188. — P. 829-833.

134. MacNee W., Wiggs B., Belzberg A.S., Hogg J.C. The effect of cigarette smoking on neutrophil kinetics in human lungs // *New England Journal of Medicine*. 1989. Vol. 321. P. 924–928.
135. Marquette C., Saulnier F., Leroy O., et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1992. — X146. — P. 76-81.
136. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003, 348(16):1546-1554.
137. Matsumura Y. Inflammation Induces Glucocorticoid Resistance in Patients with Bronchial Asthma. // *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*. — 2009. — X8. — P.377-386.
138. Masoli, M. The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report / M. Masoli, D. Fabian, S. Holt, R. Beasley // *Allergy*. – 2004. – vol. 59. – p. 469-478.
139. Mclean A.N., Sproule M.W., Cowan M.D., / omson N.C. High resolution computed tomography in asthma. // *& orax*. — 1998. — X53. — P. 308-314.
140. Meijer R., Postma D., Kau: man H.F., Arends L.R. Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic protein to predict steroid improvement in asthma. // *Clin. Exp. Allergy*. — 2002. — X32. — P. 1096-1103.
141. Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, Schmidt J, Lestin HG, Reinhart K. Clinical experiences with a new semiquantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med*. 2000; 38(10):989-995.
142. Mitchell I., Tough S., Semple L., Green F. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. // *Chest*. — 2002. — X121. — P. 1407-1413.
143. Mitchell T. Smoking and atopy as determinants of sputum eosinophilia and bronchial hyper-responsiveness in adults with normal lung function. // *Respiratory Medicine*. — 2003. — P. 947-954.

144. Muller W.A. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration // *Annu. Rev. Pathol.* 2011. Vol. 14. P. 323–344.
145. Nekam, K. Эпидемиология аллергических заболеваний в Центральной и Восточной Европе / К. Некам // *Астма.* – 2009. – Т. 10, № 1. – с. 43-44.
146. Piccillo J. Changes in airway hyperresponsiveness following smoking cessation: Comparisons between Mch and AMP. // *Respiratory Medicine.* — P. 256-265.
147. Piipari R., Jaakkola J.J.K., Jaakkola N., Jaakkola M.S. Smoking and asthma in adults. // *Eur. Respir. J.* — 2004. — X24. — P. 734-739.
148. Plaza V. Frequency and clinical characteristics of rapidonset fatal and near-fatal asthma. // *Eur. Respir. J.* — 2002. — X19. — P.846-852.
149. Plaschke P., Janson C., Norrman E., Bjornsson E. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — X162. — P. 920-924.
150. Prescott E., Lange P., Vestbo J. Effect of gender on hospital admissions for asthma and prevalence of self-reported asthma: a prospective study based on a sample of the general population. // *Thorax.* — 1997. — X52. — P. 287-289.
151. Public Health Agency of Canada. Life and breath: respiratory disease in Canada –Ottawa, Ontario; 2007. Available: [Электронный ресурс] режим доступа:<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2007/lbrdc-vsmrc/index-eng.php>
152. Rasmussen F.S., Lambrechtsen J., Hansen H.S., Hansen N.C. Impact of airway lability, atopy, and tobacco smoking on the development of asthma-like symptoms in asymptomatic teenagers. // *Chest.* — 2000. — X117. — P. 1-9.
153. Renwick D. S, Connolly M.J. Relationship Between Age and Bronchial Responsiveness. Evidence From a Population Survey. // *Chest.* — 1999. — X115. — P. 660-665.

154. Robbins R., Millatmal T., Lassi K., Rennard S. Smoking cessation is associated with an increase in exhaled nitric oxide. // *Chest*. — 1997. — X112. — P. 313-318.
155. Ryan G., Musk A., Perera D. et al. Risk factors for death in patients admitted to hospital with asthma: a follow-up study. // *Aust. N. Z. J. Med.* — 1991. — X21. — P. 681-685.
156. Satoh ;., Hasegawa <. et al. Gender Di` erences in Susceptibility of Asthma to Active Smoking. // *Allergology International*. — 2005. — X54. — P. 401-410.
157. Siroux V., Pin I., Oryszcyn M.P., Le Moual N. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. // *Eur. Respir. J.* — 2000. — X15. — P. 470-477.
158. Sippel J.M., Pedula K.L., Vollmer W.M., Buist A.S. Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease. // *Chest*. — 1999. — X115. — P. 691-696.
159. Sjaheim J., Kongerud O., Drablo D., Malterud D. Reduced bronchial CD4+ T-cell density insmokers with occupational asthma. // *Eur. Respir. J.* — 2006. — X28. — P. 1138-1144.
160. Slade E, Tamber PS, Vincent JL: The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *CritCare* 2003, 7(1):1-2.
161. Sopori M., Kozak W. Immunomodulatory e` ects of cigarette smoke. // *J. Neuroimmunol.* — 1998. — X83. — P. 148-156.
162. Toren K., Hermansson B. Incidence rate of adult-onset asthma in relation to age, sex, atopy and smoking: a Swedish population-based study of 15813 adults. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 1999. — X3. — P. 192-197.
163. Turner M., Noertjojo K., Vedal S., Bai T. Risk factors for near fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — X157. — P. 1804-1809.

164. Troisi R., Speizer F., Rosner B., et al. Cigarette smoking and incidence of chronic bronchitis and asthma in women. // *Chest*. — 1995. — X108. — P. 1557-1561.
165. Vesterinen E., Kaprio J., Koskenvuo M. Prospective study of asthma in relation to smoking habits among 14729 adults. // *& orax*. — 1988. — X43. — P. 534-539.21.
166. Walsh L.J., Wong C.A., Cooper S., et al. Morbidity from asthma in relation to regular treatment: a community based study. // *& orax*. — 1999. — X54. — P. 296-300.
167. Zevin S., Benowitz N. Drug interactions with tobacco smoking. // *Clin. Pharmacokinetics*. — 1999. — X36. — P. 425-438.
168. Mangussen H., Kanninen K. Difficult or therapy resistant asthma. // *European Respiratory Rev*. — 2000. — X10. — P. 2-4.