

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК 616.248-076.5-576.8.093.2:616-053.3

АРИПОВА ДИНАРА РАВШАНОВНА

**Клинико-лабораторное обоснование иммунокоррекции при
бронхиальной астме у детей.**

5A510201-«ПЕДИАТРИЯ»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:

к.м.н., доцент Каримова М.Н.

Ташкент 2015 год

АННОТАЦИЯ

Бронхиальная астма продолжает оставаться одной из актуальных проблем медицины. Эпидемиологические исследования последних лет отмечают увеличение распространенности бронхиальной астмы, как в развитых, так и в развивающихся странах, при этом показатели распространенности БА, увеличиваются за счет роста заболевания среди детского возраста, и составляет от 2 до 10% детского населения (GINA 2011г.). Несмотря на значительный прогресс в понимании этиологии, патогенеза бронхиальной астмы, применение различных методов медикаментозной и не медикаментозной терапии, для этого заболевания характерно неуклонное прогрессирование с возможностью развития летального исхода при тяжёлом обострении заболевания.

Цель нашего исследования явилось обосновать эффективность применения полиоксидония в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей. В клинике обследовано 49 детей, больных бронхиальной астмой в возрасте от 3 до 15 лет. Из них было выделено две группы: I-основная группа, которую составили 30 детей (61,2%) получающих комплексное лечение с включением иммунокорректирующего препарата полиоксидоний и II- группа сравнения 19 (38,8%) детей получающих традиционное лечение в отделении аллергологии ГКДБ №1 Юнусабадского района г. Ташкента. При комплексном обследовании было выявлено преобладание среднетяжелых (51%) и тяжелых (39%) форм с частыми обострениями. Было установлено, что в возникновении, течении и исхода бронхиальной астмы ведущую роль играет состояние дисбаланса в иммунной системе ребёнка, что диктует необходимость включения в комплекс лечения иммунокорректирующей терапии. Включение в комплексную терапию БА иммунокорректирующего препарата является эффективным, это дает основание рекомендовать его

применение в практическом здравоохранении с целью оптимизации лечения и контроля заболевания.

АННОТАЦИЯ

Бронхиал астма тиббиётнинг энг долзарб муоммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Охирги йилларда эпидемиологик текширувлар бронхиал астмани тарқалишини ортиб бориши кузатилмоқда, хатто энг ривожланган ва ривожланвотган довлатларда ҳам, кўрсаткичлар шуни кўрсатвоттики бронхиал астмани болалар орасида кўпайиб бориши ва бу кўрсаткичлар болалар орасида 2% дан то 10% ни ташкил қилмоқда (GINA 2011 г.). Бронхиал астмани патогенезини, этиалогиясини юқори даражада билишга, турли дори воситалар ва дори воситаларсиз билан олиб борилаётган даволаш ишларига қарамай, бу каслик учун ривожланишини турғунлилиги ва касалликнинг қайта кўзғалиши ўлим оқибатларига олиб келмоқда.

Бизнинг тадқиқот мақсадимиз бронхиални астмани полиоксидоний дори воситасини болаларда самарадорлигини исботлаш эди. Бронхиал астма билан 3 дан то 15 ёш орасидаги 49 та бемор болалар клиникада текширилди. Улар орасида икки гуруҳлар ажратилди: I- асосий гуруҳ, комплекс даво сифатида иммунокеррекцияловчи полиоксидоний дори воситаси қабул қиладиган 30 та болалар (61,2%) ва II- солиштирма гуруҳга Тошкент шаҳар Юнусобод туманидаги №1 сонли ШБКК сини аллергалогия бўлимида ананавий даволаш усуллари билан даволанадиган 19 та (38,8%) болалар ташкил қилди. Чуқур текширишлар натижасида ўрта оғир (51%) ва касалликнинг қайталаниши билан оғир (39%) шакллари аниқланди. Бронхиал астмада иммуномодуловчи дори воситаси билан комплекс даволаш самарадорлиги аниқланди, бу эса шу дори воситасини касалликни оптимал даволаш мақсадида тиббиёт амалиётида фойдаланишини тавсия этилади.

ABSTRACT

Asthma continues to be one of the most urgent problems of medicine. Epidemiological studies have noted an increase in recent years the prevalence of asthma, in both developed and developing countries, with the prevalence of asthma increased due to growth of the disease in childhood, and from 2 to 10% of the child population (GINA 2011). Despite considerable progress in understanding the etiology, pathogenesis of asthma, the use of different methods of drug and medical therapy for this disease is characterized by a steady progression with the possibility of death in severe exacerbation.

The purpose of our study was to prove the efficacy of «Polyoxidonium» in the treatment of bronchial asthma in children. The clinic examined 49 children with asthma between the ages of 3 and 15 years. Among them was allocated two groups: I-core group, which consisted of 30 children (61.2%) receiving the complex treatment including medication immunocorrective polyoxidonium, II- and 19 comparison group (38.8%) children receiving traditional treatment in the department of allergy City Clinical Children's Hospital №1 Yunusobod district of Tashkent. With comprehensive examination it was revealed the prevalence of moderate (51%) and severe (39%) forms with frequent exacerbations. Analysis of the cytokine profile in children with asthma revealed the presence of an imbalance in the immune system. Inclusion in the complex therapy of bronchial asthma immunocorrective is effective, which gives reason to recommend its use in medical practice in order to optimize the treatment and control of disease.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
1.1. Доклад Президента Республики Узбекистан Ислама Каримова на заседании Кабинета Министров, посвящённом итогам социально-экономического развития страны в 2014 году и важнейшим приоритетным направлениям экономической программы на 2015 год (из раздела «в сфере здравоохранения»).....	8
1.2. Современные сведения об этиологии, патогенезе и лечении бронхиальной астмы	10
1.3. Иммунологические аспекты бронхиальной астмы у детей.....	19
1.4. Иммунокорректирующая терапия больных бронхиальной астмой.....	27
Выводы к главе I	34
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Клиническая характеристика обследованных детей.....	35
2.2. Методы исследования.....	38
Выводы к главе II	45
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЙ	46
3.1. Показатели клинико-функциональных методов исследования у детей больных бронхиальной астмой.....	46
3.2. Показатели ключевых цитокинов у обследованных детей больных бронхиальной астмой.....	55
3.3. Сравнительная клинико-иммунологическая оценка эффективности традиционной и комплексной терапии с включением полиоксидония у детей больных бронхиальной астмой.....	59
Выводы к главе III	68

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	70
ВЫВОДЫ	75
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	76
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ	77
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	79

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- БА - Бронхиальная астма
- ГЗБА - Гормонозависимая бронхиальная астма
- ГКС - Глюкокортикостероиды
- ЖЁЛ - Жизненная ёмкость лёгких
- иГКС - Ингаляционные глюкокортикостероиды
- ИЛ(IL)- Интерлейкин
- ИРИ - Иммунорегуляторный индекс
- ИФНу - Интерферон гамма
- КТ - Комплексная терапия
- ОФВ₁, - Объём форсированного выдоха за одну секунду
- ПСВ - Пиковая скорость выдоха
- сГКС - Системные глюкокортикостероиды
- ТТ - Традиционная терапия
- ФЖЁЛ - Форсированная жизненная ёмкость лёгких
- ФИ - Фагоцитарный индекс
- ФНО - Фактор некроза опухоли
- ЦИК - Циркулирующие иммунные комплексы
- IL1Ra- Рецепторный антагонист

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Ушедший XX век был по праву назван "веком аллергии". Частота аллергических болезней стремительно растет - каждые 10 лет увеличиваясь на 10%, и сегодня в мире, по некоторым данным, до половины населения страдает различными аллергическими заболеваниями [4,15,21]. В последние годы появились многочисленные указания на рост частоты, тяжести и "омоложение" аллергических реакций. Одна из тяжелых клинических форм аллергии у детей - это бронхиальная астма (БА). Актуальность проблемы бронхиальной астмы объясняется глобальным распространением ее во всех странах мира, учащением случаев с более тяжелым клиническим течением, не редко приводящих к летальному исходу и большой медико-социальной значимостью. Проспективные и ретроспективные исследования свидетельствуют о несомненной связи "детской" и "взрослой" БА. Установлено, что БА, начавшаяся в детском возрасте, не исчезает при достижении зрелого возраста. БА у детей в 60-80% случаев продолжается у больных, достигших зрелого возраста. В формировании атопического воспаления принимают участие множество различных медиаторов, их функции во многом взаимосвязаны, но о течении воспалительного процесса с определенной долей вероятности можно судить по нескольким цитокинам, играющим центральную роль в развитии реакции воспаления [78,143]. Известно, что основную роль в патогенезе иммунной стадии атопического воспаления, и, в частности воспаления бронхов, играет цитокинопосредованная гиперпродукция иммуноглобулинов класса IgE. Данные литературы свидетельствуют, что у больных атопическими заболеваниями отмечается несостоятельность Th1-клеточной системы, проявляющейся в снижении IFN- γ и ИЛ-2, и повышением Th2-клеток (увеличением продукции ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13), что является

фактором, определяющим развитие IgE-опосредуемых аллергических реакций. Причем большой интерес представляет изучение как содержание цитокинов в сыворотке крови, так и индуцированная способность клеток к продукции цитокинов [92,111,].

Цель исследования: Обосновать эффективность применения полиоксидония в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей.

Задачи исследования:

1. Оценить клинические проявления бронхиальной астмы у детей, в зависимости от степени тяжести заболевания.
2. Изучить показатели цитокинового профиля (IL – 1 β и IL – 1Ra) у детей с бронхиальной астмой.
3. Провести сравнительную оценку эффективности традиционной терапии бронхиальной астмы у детей при включении в комплекс лечения иммунокорректирующего препарата «Полиоксидоний».

Материалы исследования. Для решения поставленных задач обследовано 49 детей, больных бронхиальной астмой в аллергологическом отделении ГДКБ №1. 30 больным с бронхиальной астмой (основная группа) рекомендован иммунокорректирующий препарат «Полиоксидоний». Группу сравнения составили 19 детей, больных бронхиальной астмой, находящихся на традиционной терапии.

Методы исследования. Анализ анамнестических данных и хронологии развития заболевания. Оценка настоящего соматического статуса. Общеклинические методы исследования (общий анализ крови). Пикфлоуметрия, спирометрия. Исследование цитокинового статуса (IL–1 β и IL–1Ra). Оценка эффективности лечения по четырехбальной системе: 3-отличный эффект (симптомы БА исчезали полностью, улучшались показатели функциональных, лабораторных исследований); 2-хороший (симптомы БА значительно уменьшились); 1 - удовлетворительный

(симптомы основного и сопутствующих заболеваний исчезали, а интенсивность других значительно ослаблились, показатели клинико-лабораторных исследований улучшались также частично); О - неудовлетворительный эффект.

Научная новизна. Новым является изучение цитокинового профиля интерлейкина IL-1 β и интерлейкина IL-1Ra для оценки тяжести патологического процесса у детей, больных бронхиальной астмой. Впервые использовано соотношение информативного показателя IL-1RA/IL-1 β для выявления степени выраженности воспалительного диссонанса.

Опубликованность результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ: 6 тезисов и 3 статьи (2 зарубежные и 1 отечественная).

Структура и объем магистерской диссертации. Диссертация изложена на страницах 98 страниц компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы исследования», трёх глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 147 источника, в том числе 102 русскоязычных и 45 иностранных авторов.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Доклад Президента Республики Узбекистан Ислама Каримова на заседании Кабинета Министров, посвящённом итогам социально-экономического развития страны в 2014 году и важнейшим приоритетным направлениям экономической программы на 2015 год (из раздела «в сфере здравоохранения»).

В сфере здравоохранения коренным образом пересмотрена деятельность сельских врачебных пунктов, осуществлены меры по дальнейшей оптимизации их численности, оснащению современным диагностическим и лечебным оборудованием, укреплению штата их работников квалифицированными медицинскими кадрами и усилению стимулирования их труда. За счет оптимизации было ликвидировано 243 маломощных и неэффективно действующих СВП.

Важнейшим приоритетом остается укрепление здоровья женщин, рождение и воспитание здорового поколения. Особое внимание уделяется оснащению скрининг – центров, областных детских многопрофильных медицинских центров, а также специализированных педиатрических медицинских центров современным медицинским оборудованием и расходными материалами. На системной основе проводятся диагностические обследования матерей и детей. Только в 2014 году проведен углубленный медицинский осмотр 6,5 миллиона воспитанников дошкольных учреждений учащихся школ, профессиональных колледжей и лицеев, что позволяет на ранней стадии выявлять заболевания и успешно бороться с ними. В результате за последние десять лет количество детей, родившихся с аномалиями развития, уменьшилось в 1,3 раза. Среди детей в возрасте 6-15 лет заболеваемость острыми респираторными вирусными

инфекционными снизилась на 34,4%, пневмонией – на 49,7%, бронхитом – на 32,8, сколиозом на 32,7%[1].

В 2014 году вновь построено и реконструировано 133 медицинских учреждения, включая областной онкологический диспансер в Гулистане, республиканский специализированный научно-практический центр педиатрии в Ташкенте, областной многопрофильный центр в Андижане, республиканский противотуберкулезный центр в Нукусе и другие.

В тесном сотрудничестве с Республикой Корея начато строительство не имеющего аналогов в СНГ современного центра многопрофильного центра, оснащенного высокотехнологичным медицинским оборудованием.

Обеспечен всеобщий охват медицинским осмотрам женщин фертильного возраста, детей и подростков. За 2011- 2013 годы обследовано свыше 535 тысяч беременных женщин для выявления наследственных и врожденных заболеваний, что дало возможность только в 2013 году предупредить рождение около 2,7 тысячи детей с врожденными аномалиями и пороками развития по сравнению с 2000 годом в 1,8 раза.

В результате было реконструировано и сдано в эксплуатацию 295 медицинских объектов. Уровень оснащённости республиканских специализированных медицинских центров возрос в 1,8 раза и составляет 91,7 процента, в том числе по высокотехнологичному оборудованию – 82,6 процента[2].

Было принято постановление Президента Республики Узбекистан «О Государственной программе по дальнейшему укреплению репродуктивного здоровья населения, охране здоровья населения, охране здоровья матерей, детей и подростков в Узбекистане на период 2014-2018 годы», реализация которого будет служить формированию наших детей физически здоровыми и духовно зрелыми личностями, поднимет на новый, ещё более высокий уровень государственную молодежную политику в целом.

Исходя из жизненной истины, что здоровый ребенок - это прежде всего, плод здоровой и дружной семьи, в течении года была осуществлена широкомасштабная работа по формированию в семье атмосферы любви и взаимного уважения, укреплению ее экономических и духовных основ, поддержке молодых семей, охране материнства и детства, созданию необходимых условий для самореализации и облегчения повседневного домашнего труда женщин.

В рамках проекта «Здоровая мать – здоровый ребенок» проведен медицинский осмотр свыше 13 миллионов 600 тысяч женщин и детей. В результате были оздоровлены 2 миллиона 500 тысяч детей, что стало важным шагом в этом направлении.

Для решения задач Года здорового ребенка большое значение имело дальнейшее укрепление материально-технической базы и кадрового потенциала медицинских учреждений.

В целях профилактики инфекционных заболеваний среди детей с этого года в национальный календарь прививок внесена вакцинация против ротавирусной инфекции, которую прошли уже около 300 тысяч детей.

В решении такой важной задачи, как предотвращение рождения детей-инвалидов, следует особо отметить значение эффективно действующих во всех регионах страны скрининг-центров. Только в нынешнем году благодаря своевременному выявлению в этих центрах различных патологий и соответствующему лечению более 20 тысяч детей из группы риска родились здоровыми [3].

1.2. Современные сведения об этиологии, патогенезе и лечении бронхиальной астмы

Медицинская и социальная значимость бронхиальной астмы возрастает в течение последних десятилетий, что обусловлено значительным увеличением заболеваемости и распространенности, высокой стоимостью лечения и значительным влиянием на качество жизни пациентов. По данным Всемирной организации здравоохранения распространенность бронхиальной астмы в разных странах мира колеблется от 1 до 18 % (GINA 2011 г.).

Бронхиальная астма оказывает негативное влияние на социальные аспекты жизни, как отдельной семьи, так и государство в целом. По данным всемирной организации здравоохранения ежегодно БА обуславливает потерю 15 млн. так называемых DALY (Disability-adjusted life year дословно «год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью) что составляет около 1% от общего всемирного ущерба от болезней. Средний показатель смертности от бронхиальной астмы, полученный из 48 стран мира, соответствует 7,9 на 100000 населения, в Узбекистане этот показатель равен 1,4 на 100000 больных бронхиальной астмой (GINA 2011 г.)

Эпидемиологические исследования последних лет отмечают увеличение распространенности бронхиальной астмы, как в развитых, так и в развивающихся странах, при этом показатели распространенности БА, увеличиваются за счет роста заболевания среди детского возраста, и составляет от 2 до 10% детского населения [4,8,11,44,71,97]. Эпидемиологические исследование, проводимые в крупных городах страны, среди 8742 школьников показали, что симптомы БА были выявлены у 29,48% (Самарканд), у 21,38% (Ташкент) от общего числа респондентов [36,65,80]. Увеличивающаяся распространенность, увеличение количества больных с тяжелым течением болезни, указывают на недостаточную эффективность существующих методов лечения [19,22,24,33]. Согласно современным взглядам бронхиальная астма - это

хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором участвует ряд клеток и медиаторов воспаления, что приводит к характерным патофизиологическим изменениям, а именно гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов и нарушения иммунореактивности, проявляющуюся в особенности клеточного и гуморального иммунитета [62].

С точки зрения генетики, в настоящее время бронхиальная астма рассматривается как мультифакторное полигенное заболевание, передача которой потомству осуществляется группой генов, определяющие повышенная чувствительность к аллергенам и «астматический фенотип» [23,38,94,]. Гены, участвующие в развитии атопии, обнаружены на 4, 5, 6, 7, 11, 13, 14 хромосомах и условно разделены на классы [84]:

1класс - гены в общем предрасполагающие к развитию атопии (включение IgE опосредованного воспаления) и увеличению общего IgE;

2класс - гены, влияющие на специфический IgE ответ;

3класс - гены, влияющие на бронхиальную гиперреактивность независимо от атопии;

4класс - гены, влияющие на не-IgE-опосредованный ответ в виде воспаления. Основу развития атопии составляет набор генов, передающийся по наследству [7,70,81,82]. Однако реализация этой предрасположенности в клинические проявления атопии (атопический фенотип) происходит через факторы внешней среды. Различают три группы качественно различных причин, которые вызывают развитие atopических и псевдоатопических заболеваний: неинфекционные аллергены, возбудители инфекционных процессов (бактерии, вирусы, грибы), псевдоаллергены (ирританты)[8]. В патогенезе развития atopической БА участвуют три основных звена это клеточный пул, инициирующий воспалительную реакцию, структурные клетки дыхательных путей и медиаторы воспаления. Воспаление при БА имеет

ряд особенностей, характерных для всех аллергических заболеваний, к этим особенностям относятся активация тучных клеток, увеличение количества активированных эозинофилов, Т-лимфоцитов Т-лимфоцитов хелперов 2-го типа (Th2). Активация тучных клеток происходит под действием аллергенов при участии рецепторов к IgE с высокой аффинностью, а также под влиянием осмотических стимулов, активированные тучные клетки слизистой высвобождают медиаторы, вызывающие бронхоспазм (гистамин, цистеиниловые лейкотриены, простагландин D₂). Повышенное количество тучных клеток в гладкой мускулатуре дыхательных путей связано с бронхиальной гиперреактивностью [20,116]. В патогенезе аллергического воспаления эозинофилам отводится центральная роль, их рассматривают как биомаркёры БА. В гранулах эозинофилов содержатся цитотоксические вещества, способные повреждать клетки. Это эозинофильный катионный белок (eosinophil cationic protein-ЕСР) и главный основной белок (major basic protein-МВР). Оба белка вызывают деструкцию и десквамацию эпителиальных клеток бронхов, повышают проницаемость сосудов, вызывают секрецию из тучных клеток и базофилов медиаторов воспаления. Большое количество эозинофилов, инфильтрирующих воспалённые ткани, удаляются апоптозом. Предполагается, что дефект апоптоза эозинофилов инициирует и поддерживает аллергическое воспаление при БА [64,135].

Т-лимфоциты высвобождают специфические цитокины, в том числе ИЛ -1 β , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13, которые регулируют процесс эозинофильного воспаления и выработку IgE В-лимфоцитами. Также возможно увеличение числа inKT-клеток, которые выделяют Th1- и Th2-цитокины в большом количестве [139,147].

Наиболее сложным и малоизученным компонентом воспаления при БА является группа «медиаторов воспаления». Наиболее перспективными в данной области на наш взгляд является изучение цитокинового профиля

воспалительной реакции. Цитокины регулируют воспалительный ответ при БА и определяют его выраженность. К наиболее важным цитокинам относятся IL-1 β и фактор α некроза опухоли (TNF α), которые усиливают воспалительную реакцию, а также гранулоцитарно- макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), увеличивающий продолжительность жизни эозинофилов в дыхательных путях [4,52,143].

В формировании и течении инфекционно - аллергической формы БА мощным этиологическим фактором является респираторно - вирусная инфекция. Роль вируса гриппа, парагриппа, аденовируса, респираторно-синцитиального вируса, риновируса общепризнанна [95,114]. Механизмы их воздействия изучены не полностью, но известны функциональные и патоморфологические изменения дыхательных путей при респираторно-вирусной инфекции: повышение сосудистой проницаемости, продукции IgE, повреждение эпителия дыхательных путей, изменения нейрогенной регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов. Всё это приводит к формированию гиперреактивности бронхов, обуславливающей развитие и обострение БА. Патогенное воздействие респираторно-вирусной инфекции проявляется в ухудшении мукоцилиарного клиренса и облегчении продвижения бактерий в нижние отделы дыхательных путей, также подавляется фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов с блокадой внутриклеточных бактерицидных процессов. Присоединение бактериальной инфекции на этом фоне приводит к формированию вирусно-бактериальных ассоциаций, которые способствуют более тяжелому течению обострений БА [122,138].

Коренной перелом, в сторону резкого улучшения качества и эффективности неспецифического лечения БА у детей с применением противовоспалительных лекарственных средств, наступил после внедрения в практическое здравоохранение многих стран мира рекомендаций Международного Консенсуса по Проблемам диагностики и Лечения Астмы. Вопросы лечения бронхиальной астмы широко освещены в

многочисленных статьях, программных документах, руководствах, монографиях [16].

Фармакотерапия является важнейшей частью лечебной программы бронхиальной астмы. Препараты, используемые при БА принято делить на две группы: базисные, обладающие противовоспалительным эффектом, и симптоматические, обладающие быстрой бронхолитической активностью.

К базисным противовоспалительным препаратам относятся глюкокортикостероиды, стабилизаторы тучных клеток - кромоны и ингибиторы лейкотриенов. Наиболее эффективными из них являются кортикостероиды, которые уменьшают сосудистую проницаемость, предотвращают отек бронхиальной стенки, снижают выход эффекторных клеток воспаления в бронхоальвеолярное пространство и блокируют выработку медиаторов воспаления из эффекторных клеток, снижают гиперреактивность дыхательных путей. Из природных ГКС для лечения бронхиальной астмы используют гидрокортизона гемисукцинат, из синтетических - преднизолон, метилпреднизолон (урбазон, метипред), триамцинолон (кенокорт, полькортолон, берликорт), дексаметазон. Но длительный приём системных кортикостероидов приводит к развитию нежелательных эффектов, таких как стероидный диабет и остеопороз, синдром Иценко - Кушинга и артериальная гипертензия, миопатии, медикаментозные язвы желудка и кишечника, частое возникновение оппортунистической инфекции. Все это ограничивает их клиническое применение. Исследования показали, что тактика стероидной терапии по ежедневной схеме приема может способствовать развитию многочисленных стероидных осложнений, приводящих к инвалидизации больных. Таких системных эффектов лишены иГКС (флутиказон пропионат, беклометазон дипропионат, будесонит, флунизолид, триамцинолона ацетонид), которые в настоящее время являются препаратами выбора для лечения среднетяжёлой и тяжёлой астмы.

Преимущества иГКС показаны в многочисленных клинических исследованиях[63]. Клинические эффекты включают улучшение показателей спирометрии и пиковой скорости выдоха, снижение тяжести симптомов астмы, уменьшение бронхиальной гиперреактивности, предотвращение обострений и, возможно, уменьшение процесса морфологической перестройки слизистой бронхов. Глюкокортикостероиды угнетают синтез цитокинов, миграцию в воздухоносные пути эозинофилов и высвобождение медиаторов, что было показано в клинических испытаниях и при гистологическом исследовании бронхов. Наблюдается дозозависимое влияние на различные показатели системы гипоталамус - гипофиз при использовании высоких доз иГКС. Показано, что применение низких и средних доз иГКС не приводит к клинически значимым изменениям костного метаболизма. Нежелательные побочные эффекты иГКС (кандидоз полости рта, дисфония, раздражающий кашель) можно избежать применяя спейсеры и полосканием ротовой полости и горла слабым раствором соды или просто теплой водой после каждой ингаляции препарата [20,68,74].

Антилейкотриеновые препараты зафирлукаст (аколат) и монтелукаст (сингуляр) - их противовоспалительный эффект заключается в блокаде действия лейкотриенов - жирных кислот, продуктов распада арахидоновой кислоты, участвующих в формировании бронхиальной обструкции. Эти препараты эффективно контролируют астму физических нагрузок и ночную астму, аспириновую форму бронхиальной астмы [41].

Препараты бронхолитического действия применяются для снятия острого бронхоспазма, для профилактики астмы физических нагрузок. Наиболее эффективные - β_2 агонисты короткого действия (фенотерол, альбутерол, тербуталин), купирующие приступ удушья в течение 3-5 мин., а использование растворов этих препаратов через небулайзер повышает их эффективность.

Для постоянной, длительной комбинированной терапии на современном этапе применяют β_2 -агонисты длительного действия: сальмотерол и формотерол, они способны ингибировать высвобождение гистамина, простагландинов, лейкотриенов, эозинофилов, причем у β_2 -агонистов длительного действия это свойство проявляется максимально. Всё это подтверждает противовоспалительный эффект их действия и синергизм с ингаляционными ГКС.

Пролонгированные теофиллины успешно применяются для контроля ночных проявлений астмы, для контроля тяжёлой астмы. Антихолинергические препараты (ипратропиум бромид и окситропиум бромид) блокируют М-холинорецепторы и снижают тонус блуждающего нерва. Совместное использование их с β_2 -агонистами (беродуал, комбивент) оказывает выраженный бронхолитический эффект при среднетяжелой и тяжелой астме, а также при наличии сопутствующего хронического обструктивного бронхита.

Комбинированные препараты (ингаляционные кортикостероиды длительно действующие β_2 агонисты: серетид, симбикорт) обладают комплементарным противовоспалительным и длительным бронхолитическим действием [48,127].

В 1997 г. Рабочая группа ВОЗ по Иммунотерапии рекомендовала использовать вместо терминов «гипосенсибилизация» или «иммунотерапия» термин специфическая вакцинация аллергенами («specific allergy vaccination»). В современной медицинской практике широко применяется этот метод лечения при БА, поллинозах, аллергических риносинуситах, конъюнктивитах и др. Положительная лечебная эффективность специфической вакцинации аллергенами при БА, бытовой, пылевой, микроклеточной этиологии, а также при поллинозах достигает 80-90% [105].

До настоящего времени единственной терапевтической стратегией лечения бронхиальной астмы, эффективность которой доказана, остаётся специфическая иммунотерапия с применением цельных аллергенов [112], однако применение этого метода лечения ограничено из-за ассоциированного с ним высокого риска системного побочного действия, а клиническая эффективность аллерген специфической иммунотерапии (АСИТ) достигается только в 70-90% (Н.И.Ильина, О.М.Курбачева, 2006)

Несмотря на широкий арсенал средств лечения БА глюкокортикостероиды являются наиболее эффективными и мощными противовоспалительными препаратами. Механизм действия ГКС на клетки иммунной системы является комплексным и связан с изменением транскрипции ряда генов, которые имеют патогенетическое значение при БА [96,140].

По данным Рябовой Л.В. (2009) глюкокортикоидные гормоны вызывают супрессию транскрипции цитокинов IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, ИФНу, играющих центральную роль в активации воспаления и тканевой деструкции, а также хемоаттрактантного белка для моноцитов, синтезируемого эозинофилами, IL-2, IL-3, IL-8, синтеза фактора некроза опухоли альфа, гранулоцитарного и моноцитарного колониестимулирующего фактора. Вышеперечисленные цитокины участвуют в аллергическом ответе на уровне собственно иммунологических механизмов и на уровне эффекторного звена [110].

ГКС обладают разносторонними терапевтическими эффектами, приводящими к угнетению иммунных реакций, подавлению миграционной активности и других эффекторных функций эозинофилов, стимулируют апоптоз эозинофилов за счёт активации FasI [124]. По данным авторов, ГКС усиливают апоптоз иммунокомпетентных клеток, участвующих в персистенции аллергического воспаления. Однако ГКС подавляют основные функции нейтрофильных гранулоцитов - фагоцитарную,

микробицидную, рецепторную. Снижение сопротивляемости организма инфекциям респираторного тракта, значительное снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня CD8⁺ лимфоцитов при стероидозависимой БА доказана [136].

Больные гормонозависимой БА различаются по чувствительности к глюкокортикостероидам. К ГКС-чувствительным относятся больные, у которых эффект от ГКС-терапии достигается быстро и поддерживается длительно. Стероидорезистентность - это сохранение обструкции и воспаления на фоне высоких доз ГКС-терапии. Считается, что таких больных около 25%. Из них у 90% выявлен приобретённый дефект рецепторов к глюкокортикоидам на лимфоцитах, а у остальных — первичный дефект глюкокортикоидных рецепторов [126,145].

Таким образом, это диктует необходимость совершенствования и поиска новых методов лечения данного заболевания. В последнее время появились публикации о целесообразности и эффективности применения в комплексной терапии аллергических заболеваний у детей иммуномодулирующих препаратов. Синтезированные за последние годы, на основе глубокого изучения иммунологических аспектов больных бронхиальной астмой иммуномодулирующие препараты, необходимы для включения в комплексную терапию бронхиальной астмы у детей. Ожидается, что их внедрение в клиническую практику позволит существенно повысить эффективность лечения БА как у детей и подростков, так и у взрослых.

1.3. Иммунологические аспекты бронхиальной астмы

Вопросы иммунологической недостаточности при неспецифических заболеваниях легких, в их числе и бронхиальной астмы, изучались исследователями (Убайдуллаев С.А.,2005; Бобоев А.Т.,2004; Белогонова Т.С.,2013).

Главной функцией местного иммунитета, представляющего первую линию защиты от болезнетворных агентов, поступающих в легкие, является локализация внедрения возбудителя, выяснение его антигенной структуры и сигнализация об этом центральным и периферическим органам иммунной системы.

В развитии аллергического воспаления при БА существенную роль играют нарушения функций местной системы иммунитета, представленной лимфоидной тканью, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT - mucosa-associated lymphoid tissue). Это - относительно автономный орган иммунной системы, эволюционно формирующийся в желудочно - кишечном тракте. Хаитов Р.М. (2004). Loo EX et al. (2013) считают, что имеются доказательства диффузного вовлечения MALT у больных БА, так как у них найдены субклинические воспалительные изменения слизистой кишечника, которые гистологически были сходны с таковыми в слизистой бронхов: кумуляция эозинофилов, мононуклеаров и других клеток воспаления, выделяющих различные провоспалительные цитокины.

Нарушение Т-клеточного звена иммунной системы при БА по мнению Белоноговой Т.С. (2013) проявляется снижением числа и функционального состояния Т-лимфоцитов (ослабление чувствительности к глюкокортикоидам).

Наблюдается снижение абсолютного и относительного количества лейкоцитов при БА, их фагоцитирующей способности, умеренное снижение Т -лимфоцитов, уменьшение их супрессорной активности. У больных стероидзависимой БА выявлено угнетение Т-клеточного иммунитета в виде уменьшения содержания CD3⁺- лимфоцитов, CD4⁺-лимфоцитов, CD8⁺- лимфоцитов, также снижение содержания IgA, IgG и нарушение фагоцитарной функции нейтрофилов, которое выражается в снижении фагоцитарного показателя и индекса [Дворчик Е.Е. 2005].

По данным Ozdemir С. (2013) глюкокортикостероидная терапия у пациентов БА в фазу обострения вызывает уменьшение процентного содержания CD4⁺- лимфоцитов.

Достоверное повышение количества лейкоцитов и достоверное снижение лимфоцитов периферической крови у больных с ГЗБА по сравнению с больными атопической бронхиальной астмой наблюдал Kucuksezer UC. (2013). Терапия ГКС в дозе свыше 15мг преднизолона приводила к достоверному снижению нейтрофильного фагоцитоза. Исследование иммунного статуса у детей с БА выявило повышение содержания В-лимфоцитов (CD20⁺) при снижении Т-лимфоцитов (СD5), перераспределение субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону относительного увеличения количества цитотоксических клеток (CD8⁺) при нормальном содержании Т-хелперов (CD4⁺), также выявлено снижение иммунорегуляторного индекса [111].

У больных стероидозависимой БА тяжёлого течения длительный приём ГКС сопровождался по данным Чеботаревой Т.А. и соавт. (2011) достоверным уменьшением количества Т-лимфоцитов, уменьшением индекса миграции лейкоцитов, снижением уровня фагоцитоза, снижением IGA.

По данным Рябовой Л.В. (2009) у больных БА происходит угнетение супрессорных систем, снижение содержания Т-хелперов, а также уменьшение функциональной активности клеток эффекторов. При инфекционно-зависимой БА отмечен дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов за счет угнетения Т-супрессоров и повышения Т-хелперов или депрессии только супрессорного звена иммунитета.

В исследованиях показано, что у гормонозависимых больных БА наблюдается увеличение лейкоцитов периферической крови, высокое количество моноцитов, лимфоцитов, увеличение Т-лимфоцитов крови, увеличение теофиллинрезистентных Т- лимфоцитов.

Важное значение для оценки состояния клеточного иммунитета является определение иммунорегуляторного индекса. При аллергическом воспалении имеются высокие значения ИРИ (более 2,5) за счет снижения уровня Т-супрессоров, тогда как при гнойном воспалении - низкие значения (менее 2,0) за счет их повышения. Дисбаланс иммунорегуляторных клеток при тяжелой БА отражает увеличение ИРИ [75].

У больных профессиональной бронхиальной астмой сочетанной с инфекцией выявлено уменьшение содержания Т-лимфоцитов CD3⁺, CD8⁺, CD4⁺ субпопуляций клеток, повышение CD16⁺ клеток. Отмечено повышение IgM, общего IgE, ЦИК [8].

На увеличение ЦИК, снижение Т- лимфоцитов и увеличение В - лимфоцитов в период обострения атопической бронхиальной астмы указывают также Л.В. Рябова и соавт. (2009), причём активация В-системы иммунитета сохраняется и фазу ремиссии. Отмечено также преобладание содержания Т- хелперов над Т - супрессорами, что подтверждено увеличением иммунорегуляторного индекса.

Данные о состоянии гуморального иммунитета у детей больных БА, который оценивается по уровню В-лимфоцитов и иммуноглобулинов классов А, М, G противоречивы. Изменения В-системы при БА имеют функциональный характер, заключаются в дисиммуноглобулинемии [45].

Некоторые исследователи указывают, что содержание иммуноглобулинов классов А, М, G в периферической крови детей больных БА в пределах нормы [69].

Одним из постоянных признаков БА, связанным с эндогенной и экзогенной формой заболевания является снижение уровня IgA в сыворотке крови. Повышение концентрации IgM у больных эндогенной БА наблюдали Schneider D, Hong JY (2012).

По мнению Федоровой Ю.Ю. (2011) нарушения иммунной системы при БА проявляются дисфункцией фагоцитирующих клеток (снижение или активация поглотительной активности, увеличение кислородзависимого метаболизма), фагоцитарное число у больных БА снижалось независимо от этиологического фактора. Терапия системными ГКС препаратами приводила к незначительным изменениям активности фагоцитирующих клеток у больных БА.

На снижение $CD8^+$, $CD16^+$, показателей НСТ- теста, повышение IgE, ЦИК в своих исследованиях иммунного статуса детей больных БА показали О.В.Павлова и соавт.(2007).

В.А. Черешнев и соавт. (2005) выявили у детей больных БА снижение субпопуляций Т- лимфоцитов, В - лимфоцитов (Е-РОК, М-РОК, $CD3^+$), Т-хелперов ($CD4^+$), увеличение активированных В - лимфоцитов (LT-95⁺), дисбаланс в субпопуляциях Т- хелперы-индукторы / Т-супрессоры-киллеры, повышение фагоцитарного индекса, уровней общего IgE, ИЛ-1 и ИЛ-4.

При наличии сенсibilизации длительное воздействие антигена вызывает активацию специфических Т-лимфоцитов хелперов, которые стимулируют синтез иммуноглобулина Е (IgE) клетками, а также, посредством секреции различных цитокинов, втягивают в воспалительный процесс разные группы лейкоцитов [30,111]. Участие цитокинов в патофизиологических процессах при БА подтверждают данные лабораторных исследований в виде дисбаланса иммунорегуляторных цитокинов и повышения экспрессии провоспалительных цитокинов. В связи с тем, что продукция цитокинов находится под генетическим контролем, можно предположить, что генетические полиморфизмы определенных цитокинов могут выступать в качестве факторов, определяющих чувствительность индивида к развитию БА и влияющих на вариабельность клинических проявлений заболевания [48,90].

Воспалительный процесс в бронхиальном дереве является результатом действия медиаторов и цитокинов, которые секретируются разными клетками, как резидентными, так и инфильтрирующими. Цитокины могут иметь отношение к хронизации воспаления в дыхательных путях и в комплексе обеспечивать не иммунологические механизмы усиления и поддержки воспалительных реакций [139,142]. В частности, интерлейкины (IL) являются важными гетерогенными медиаторами межклеточных коммуникаций при иммунном ответе [135]. С иммунологической точки зрения, это белки, вырабатываемые преимущественно активированными клетками иммунной системы, без специфичности по отношению к антигенам. Характерным принципом работы цитокиновой системы является зависимость выработки цитокинов от стимулирующих воздействий, что детерминировано на генном уровне [2,5]. Это означает, что экспрессия цитокиновых генов или усиление их активности осуществляется под влиянием ряда внешних факторов, например, антигенов и собственных измененных клеток и тканей, что несомненно имеет место при бронхиальной астме.

В настоящее время идентифицировано и клонировано около 20 IL [110,115,129,132,142]. Интерлейкин 1 (IL1) продуцируется преимущественно макрофагами, моноцитами, мезангиальными, эпителиальными и эндотелиальными клетками в ответ на инфекционные, иммунные и воспалительные процессы. Этот цитокин стимулирует активность Т лимфоцитов хелперов, стимулирует созревание и клональную экспансию В лимфоцитов, усиливает экспрессию адгезивных молекул эндотелиоцитами, индуцирует синтез острофазовых белков гепатоцитами, а также повышает функциональную активность лейкоцитов. Поэтому при длительных воспалительных процессах выявлено накопление провоспалительных цитокинов, и, особенно, IL1 [100,119,124]. Для интерлейкинов, которые продуцируются моноцитами, макрофагами и стромальными клетками, характерен быстрый ответ, по сравнению с

лимфокинами. Так, через 6 часов после действия бактериального липополисахарида в среде выявляется IL1 β , через 14 часов его концентрация достигает максимума и сохраняется на этом уровне до 48 часов [102].

Относительная легкость активации моноцитов и макрофагов и значительная скорость экспрессии цитокиновых генов имеют глубокий биологический смысл: именно эти клетки обеспечивают первую линию противoinфекционной защиты организма, что служит основой для различных форм иммунного ответа. [14,113,130,137].

Для поддержания IgE иммунного ответа в организме и генерации вторичного антигенспецифичного IgE ответа необходим IL4. В качестве второго сигнала он стимулирует пролиферацию активированных В лимфоцитов, индуцирует переключение синтеза иммуноглобулинов на IgG и IgE, повышает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости 2 класса, стимулирует фагоцитарную активность макрофагов. Поэтому аллергическое воспаление с участием эозинофилов, связано с повышением IgE [37,128,141].

При БА возникает дисбаланс продукции цитокинов семейства IL-1 и нарушение соотношения продукции IL-1 β и его рецепторного антагониста IL-1RA в сторону уменьшения доли последнего в очаге воспаления. Изменение соотношения продукции IL-1 β и IL-1RA в сторону уменьшения доли IL-1RA на системном уровне и в очаге воспаления способствует активации эффектов IL-1 β и может служить признаком хронизации воспалительного процесса [51].

В настоящее время доказано, что приводит к дисбалансу биологического действия IL-1 может функциональный полиморфизм генов, кодирующих белки семейства IL-1, несущих небольшие мутационные изменения (точечные замены нуклеотидов, тандемные повторы частей гена).

Дисбаланс в продукции белков семейства IL-1 может влиять на характер протекания воспалительных заболеваний и являться одним из пусковых моментов для генерации патологических процессов [47,67,143].

Интерлейкин 1 (IL-1 α , IL-1 β) IL-1 представляет собой систему из трех ЦК: IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra (антагонист рецептора IL-1), и двух рецепторов R1 и R2. IL-1 α и β кодируются разными (хотя и тесно сцепленными) генами и различаются по структуре (α – 5,0; β – 7,0). Гомология их структуры составляет лишь 26% [131,141]. Несмотря на незначительную гомологию, IL-1 α и β конкурируют за один и тот же рецептор.

Преобладающей формой IL-1 является IL-1 β . Биологические свойства IL-1 α и β очень сходны, либо идентичны. IL-1 α активирует преимущественно Т-лимфоциты, обладает аутокринным и паракринным действием, в то время как IL-1 β – многофункциональный ЦК с широким спектром действия, играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета, один из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов [53,60,62,37]. В синтезе данного ЦК также могут принимать участие лимфоциты, фибробласты.

Клетки-мишени – иммунокомпетентные, эндотелиальные, эпителиальные клетки, фибробласты и др. IL-1 β инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, ЦК (IL-2, -3, -6, TNF- α), молекул адгезии (Е-селектинов), прокоагулянтов, простагландинов. IL-1 β повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, оказывает пирогенный эффект и др.

Антагонист рецептора IL-1 (IL-1 Ra) является мономерным гликозилированным белком с м.м. 25 кДа, который продуцируется моноцитами и другими клетками. Он связывается с IL-1 β с той же

аффинностью, что IL-1, но не вызывает дальнейшего проведения внутриклеточного сигнала. IL-1Ra выступает в качестве ингибитора и, по-видимому, является важным физиологическим регулятором экспрессии IL-1. Недавно проведенные исследования показали значимость IL-1Ra как эндогенного противовоспалительного агента при бронхиальной астме [142,143].

Таким образом, изменения иммунологической реактивности у больных бронхиальной астмой характеризуются дисбалансом клеточного и гуморального звеньев иммунитета, нарушением неспецифической резистентности организма. Однако сравнительного изучения параметров иммунной системы у детей больных бронхиальной астмой среднетяжёлого и тяжёлого течения в доступной нам литературе мы не встретили.

1.4. Иммунокорректирующая терапия при бронхиальной астме.

Бронхиальная астма сопровождается дисбалансом иммунного гомеостаза, поэтому актуальность фармакологической иммунокоррекции очевидна.

Вопросы иммунокоррекции, анализ существующих иммуномодуляторов и иммуностимуляторов освещаются в современной отечественной и зарубежной литературе (Хаитова Н.М.,2011; Шибанова Н.В. и др. 2005; Nomura T. et al, 2013).

В зарубежной печати опубликован ряд обзоров, касающихся классификации, механизма действия иммулотропных лекарственных средств, разрешённых к клиническому применению, основных принципов применения современных иммуномодуляторов (Болотских В.И.,2007; Хаитов Р.М.и др., 2006).

В рамках работы III Всероссийского съезда детских аллергологов и иммунологов России 2013 года, экспертный совет разработал основные принципы стратегии и тактики иммуномодулирующей терапии:

- постановка достоверного клинического диагноза и определение степени иммунной патологии, основанных на клинических данных и лабораторных иммунологических исследованиях, учёт сопутствующих заболеваний;

- индивидуальный подбор иммуностропных препаратов в зависимости от степени иммунных нарушений;

- сочетанность системного и локального использования иммуномодулирующей терапии;

- индивидуальный подбор, последовательность и дозированность медикаментозной и немедикаментозной терапии;

- этапность, непрерывность и преемственность ведения больного;

- поэтапное иммунологическое мониторирование больных;

- пролонгированность и цикличность (многоступенчатость) проведения курсов иммуномодулирующей терапии.

И.М.Кахановский и соавт. (2004) показали, что применение продигозана в первоначальной дозе 0,1 мл 0,005 % раствора с дальнейшим её увеличением до 0,2 (0,4 - 0,8) - 1 мл в комплексной терапии у больных стероидзависимой БА привело к достоверному увеличению этих показателей, позволило уменьшить число рецидивов заболевания, увеличить сопротивляемость вирусной инфекции, у части больных снизить дозу ГКС.

Ингаляционное введение лейкинферона в виде водного аэрозоля в дозе 10000 МЕ/сут оказывает выраженное иммуномодулирующее действие в комплексном лечении больных стероидзависимой БА. На фоне лечения достоверно возрастает количество фагоцитирующих клеток, Т-

лимфоцитов, достоверно увеличивается содержание IgA и IgG. Практически у половины больных удаётся снизить дозу ГКС (Болотских В.И. 2007).

По данным Галкина О.В. (2005) изучена эффективность применения ронколейкина (препарат интерлейкина) в комплексном лечении детей больных среднетяжёлой БА атопического и смешанного с преобладанием атопии варианта. Пациентам с тяжёлой гормонозависимой БА ронколейкин вводили двукратно в дозе 0,1-0,5 мг внутривенно с интервалом 3 суток. Применение ронколейкина привело к достоверному увеличению относительного количества CD8⁺ лимфоцитов, CD20⁺ лимфоцитов, NK-клеток, снижению IgE и усилению продукции IgG [55].

На возможность использования препарата виферон для лечения детей больных с бронхиальной астмой указывают А.А. Ефанов и др.(2008). По результатам проведённых исследований такая терапия способствует нормализации продукции цитокинов, усиливает способность лейкоцитов продуцировать гамма-интерферон. Также сообщается о положительном регулирующем влиянии виферона на способность Т-клеток к выработке цитокинов у обследуемых больных.

Вирусная инфекция при БА оказывает супрессивное действие на иммунную систему, способствуя присоединению бактериальной флоры, снижая резистентность организма в целом. В связи с этим Болотских В.И. (2007) рекомендуют включать в комплексную терапию вирусиндуцированной БА наряду с базисной терапией противовирусные, антибактериальные препараты, иммуномодуляторы. Они считают, что использование поликомпонентных вакцин у пациентов с БА (бронховаксон, рибомунил, луивак, ИРС 19) позволяет снизить вероятность формирования вирусно-бактериальных ассоциаций и уменьшить тяжесть обострений БА. Иммуномодуляторы бактериальной

природы (бронхомунал, ИРС-19) содержат лизаты бактерий и стимулируют активность макрофагов, увеличивают число и активность Т-хелперов, NK-клеток, увеличивают также выработку цитокинов и уменьшают IgE в сыворотке крови. Эти препараты применяют при лечении инфекционно-аллергической БА.

О.В.Павлова и др. (2007) применяли циклоферон на фоне специфической иммунотерапии по базисной схеме, что привело к снижению уровня общего IgE, ЦИК, повышению IgG, CD8⁺, CD16⁺ - клеток.

О.В.Тарасова (2004), Л.А. Дуева (2005) показали, что включение ликопада у больных БА химической этиологии, сочетанной с инфекцией позволяет добиться увеличения периода ремиссии до 6 месяцев и более у большинства пациентов, существенно снизить частоту ОРВИ, отмечена тенденция к нормализации преимущественно сниженных уровней IgG, а также снижение ЦИК.

Р.А.Поспелова, Н.А.Колганова (2004) выявили при проведении 3-5 курсов лечения рузамом детей больных БА нормализацию IGA и нормализацию показателей фагоцитарной активности макрофагов, повышение CD4⁺.

Тималин - полипептидный препарат, получаемый из тимуса крупного рогатого скота, регулирующий Т-клеточный иммунитет, усиливающий фагоцитоз. При БА страдает Т-клеточное звено иммунитета, поэтому В.П. Добрица и др., (2003) применили тималин.

А.М.Земсков и соавт.(2008) включили в обычную базисную терапию гормонозависимой БА фармакологические и немедикаментозные методы иммунокоррекции. По данным авторов наибольший эффект по действию на иммунный статус оказали лечебный плазмаферез + ультрафиолетовое облучение крови + тимоптин; лечебный плазмаферез + ультрафиолетовое облучение крови + нуклеинат натрия, таким образом комбинация не

медикаментозных воздействий с иммуномодуляторами оказываются более эффективными.

Применение нуклеината натрия у больных атопической БА по 18 г в течение 21 дня позволило уменьшить частоту рецидивирующих инфекций, у части больных отменить системные ГКС, провести курс специфической иммунотерапии причинными аллергенами, в отличие от контрольной группы, где из-за частых обострений БА и гнойных синуситов это было невозможно (Канчурина Н.А. и др., 2010).

По данным исследования Ариповой Т.У. и др. (1999) и Aryan Z. et al (2013) эффективным методом в комплексной терапии БА является комбинированная специфическая иммунотерапия при атопической БА.

О.В.Скорородкина и др.(2009) применили Ксимедон, обладающий иммуностропной активностью у больных атопической БА, способствующий снижению количества эозинофилов периферической крови, снижению уровня IgE, повышению уровня γ - интерферона.

В последние годы разработан высокоэффективный препарат для лечения БА омализумаб — это Ig G антитела, способные связывать свободный IgE. Клинические испытания омализумаба у детей с аллергической астмой показали значительное снижение необходимости в пероральных кортикостероидах и повышение на 50 % исходно сниженных значений ОФВ1 во время поздней фазы реакции в ответ на бронхопровокацию [126].

Разработан ряд препаратов, способных блокировать Th2 цитокины провоспалительного действия, такие как IL-4, IL-5 и IL-13. При терапии БА, вероятно, могут использоваться и противовоспалительные цитокины, такие как IL-10, IL-12, IL-18, IL-21, IL-23, IL-27, интерфероны, а также блокаторы ФНО [50,75]. Введение анти-IL-5-антител снижало уровни эозинофилов в крови и мокроте на несколько месяцев, однако не оказывали влияния на симптомы БА, показатели функции внешнего

дыхания и специфическую гиперреактивность дыхательных путей БА [57,61].

По данным исследований Герасимовой Н.Г.(2011) и Зиядуллаева Ш.Х. (2011) применение полиоксидония в комплексной терапии больных тяжёлой формой БА позволило снизить дозы системных ГКС, способствовало более быстрому купированию обострения, по сравнению с больными, получавшими только стандартную терапию, а также удлинению периодов ремиссии. Изучена способность полиоксидония восстанавливать иммунные реакции при тяжёлых иммунодефицитах, в частности при вторичных иммунодефицитных состояниях, сопровождающих бронхиальную астму среднетяжёлого и тяжёлого течения, активизация факторов естественной резистентности организма - клеток моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилов и естественных киллерных клеток, повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях, возможность устранения иммунодепрессии, вызванной применением системных глюкокортикостероидных гормонов у больных бронхиальной астмой. Клинические исследования убедительно подтвердили его высокую клиническую эффективность. Включение в комплексную терапию бронхиальной астмы препаратов с иммуномодулирующим эффектом по мнению Р.М.Хайтова (2006) является перспективным.

Выводы к главе I

Таким образом, проведённый системный анализ литературы по данной проблеме показывает, что в возникновении, течении и исхода бронхиальной астмы ведущую роль играет состояние дисбаланса в иммунной системе ребёнка, что диктует необходимость включения в комплекс лечения иммунокорректирующей терапии. В литературе встречаются сведения по применению иммунокорректирующего препарата

полиоксидония у детей, больных бронхиальной астмой. Однако, сравнительного, комплексного изучения влияния препарата на клинико-функциональные и иммунологические параметры, а именно ключевые цитокины IL 1 β и IL-1Ra у детей больных бронхиальной астмой в период обострения, а также оценка клинико-иммунологических результатов не проводилась. Способность полиоксидония восстанавливать иммунные реакции при тяжёлых иммунодефицитах, в частности при вторичных иммунодефицитных состояниях, сопровождающих бронхиальную астму, способностью активировать факторы естественной резистентности организма клеток моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилов и естественных киллерных клеток, повышать их функциональную активность при исходно сниженных показателях, возможность устранения иммунодепрессии, вызванной применением системных глюкокортикостероидных гормонов у больных бронхиальной астмой привлекла наше внимание.

Решение этих аспектов имеет большое значение в практическом здравоохранении, что и побудило нас обратиться к данной проблеме.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных детей.

Для решения поставленных задач нами обследовано 49 больных детей в возрасте от 4 до 15 лет с бронхиальной астмой, находившихся на стационарном лечении в отделении аллергологии Городской Детской Клинической Больницы №1 Юнусабадского района, города Ташкента.

Средний возраст обследуемых больных составил $9 \pm 2,1$. Распределение больных детей по возрасту и полу представлено на рисунке 2.1.1.

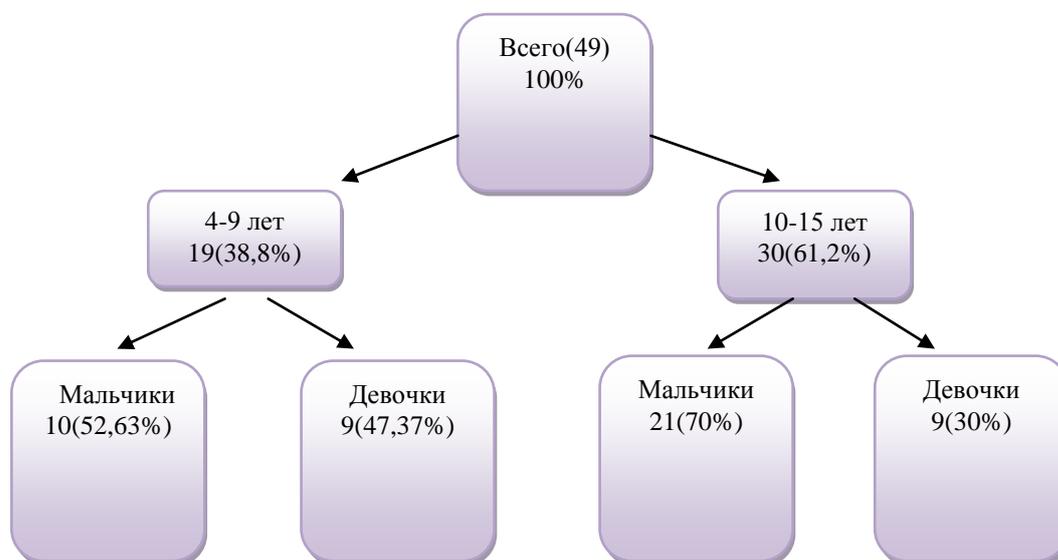


Рис.2.1.1.Распределение обследованных больных детей по полу и возрасту

Из рисунка 2.1.1. видно, что в зависимости от пола бронхиальная астма чаще наблюдалась у мальчиков (63,3%) чем у девочек (36,7%), а в зависимости от возраста БА чаще отмечалась у детей от 10-15 лет (61,2%).

Согласно анамнестическим данным, со слов матери 41 (83,6%) детей родились от матерей с неблагоприятным течением беременности.

У 21 (51,2 %) матерей имели место патологические роды: в том числе кесарево сечение у 11(52,3%) женщин и преждевременные роды у 6(28,6%) женщин. Сочетание патологии беременности и родов отмечалось у 12(29,3%) женщин.

На рисунке 2.1.2. наглядно указана длительность заболевания детей бронхиальной астмой.

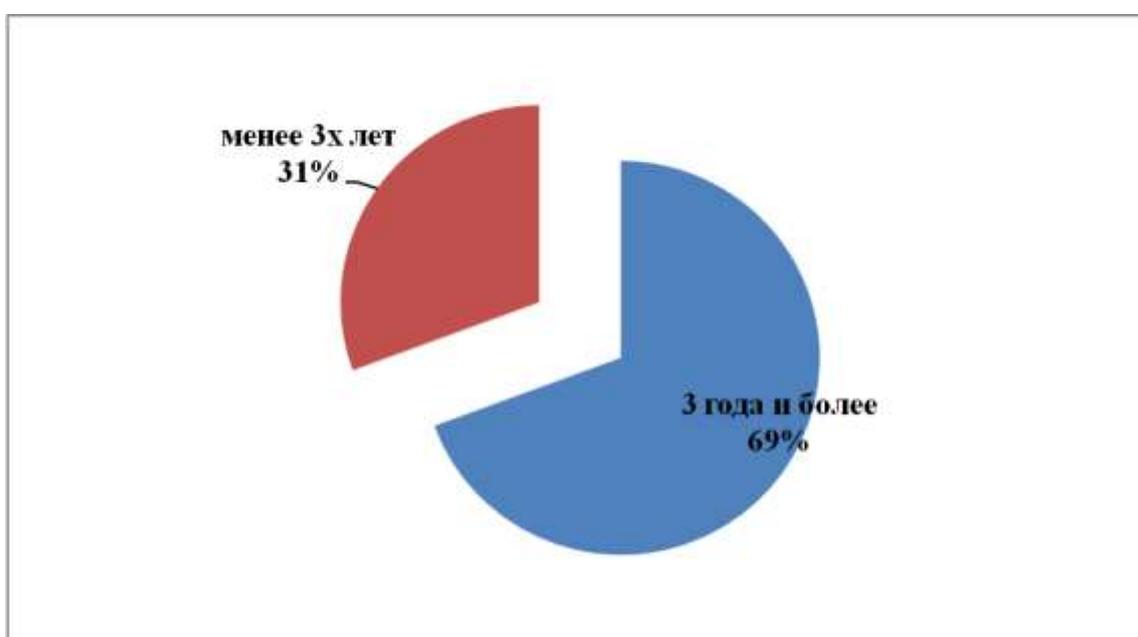


Рис.2.1.2. Длительность бронхиальной астмы у обследованных детей

Так из рисунка видно, что длительность бронхиальной астмы у 34 больных превышала 3 года и составила 69,4% от общего количества обследуемых больных. Меньше 3 лет длительность заболевания отмечалась у 15 (30,6%) больных.

Степень тяжести БА устанавливалась в соответствии с международной классификацией болезней и с положениями, определенными Глобальной инициативой по профилактике и лечению БА (GINA, 2011 г.)

Интермиттирующая бронхиальная астма

- Симптомы возникают реже 1 раза в неделю
- Обострения короткие
- Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц
- ОФВ1 или ПСВ > 80% от должных
- Разброс ПСВ или ОФВ1 < 20%

Легкая персистирующая бронхиальная астма

- Симптомы возникают чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день
- Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон
- Ночные симптомы чаще 2 раз в месяц
- ОФВ1 или ПСВ > 80% от должных

Разброс ПСВ или ОФВ1 20-30%

Персистирующая бронхиальная астма средней тяжести

- Симптомы возникают ежедневно
- Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна
- Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю
- Ежедневное использование ингаляционных В2-агонистов короткого действия
- ОФВ1 или ПСВ 60-80% от должных
- Разброс ПСВ или ОФВ1 > 30%

Тяжелая персистирующая бронхиальная астма

- Симптомы возникают ежедневно
- Обострения частые
- Ночные симптомы частые
- Обострения приводят к ограничению физической активности и нарушению сна
- ОФВ1 или ПСВ < 60% от должных
- Разброс ПСВ или ОФВ1 > 30%

На основании всех вышеперечисленных критериев (клиническая картина, функциональные показатели функции внешнего дыхания)

классификации степени тяжести бронхиальной астмы нами были обследованы и установлены степени тяжести бронхиальной астмы у обследованных больных. Распределение обследованных больных представлено на рисунке 2.1.3.

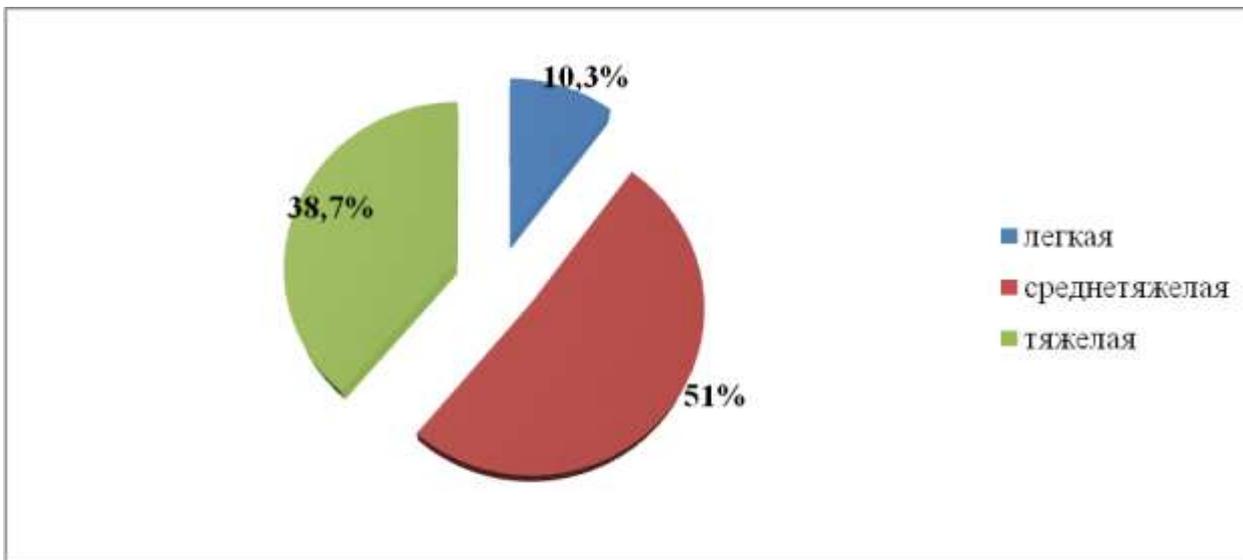


Рисунок 2.1.3. Распределение больных по степени тяжести

Из рисунка 2.1.3 видно, что у 25(51%) больных отмечалась среднетяжелая степень БА, у 19(38,7%) больных тяжелая степень и у 5 (10,3%) легкая степень БА.

Основная группа сформирована из 30 детей больных бронхиальной астмой, в составе комплексной терапии им был рекомендован иммунокорректирующий препарат «Полиоксидоний». Группу сравнения составили 19 детей больных бронхиальной астмой, находящихся на традиционной терапии. Обе группы больных БА были сопоставимы по основным клинико-функциональным, иммунологическим и анамнестическим показателям.

2.2. Методы исследования

Функцию внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой оценивали при поступлении и при выписке. Для определения пиковой

объемной скорости форсированного выдоха проводилась пикфлоуметрия в утренние часы. Исследования проводились у детей старше 5 лет. Если пациент получал бронхолитики, то форсированный выдох определяли минимум через 12 часов после их приема.

Для проведения пикфлоуметрии ребенка ставили в вертикальное положение, процедуру выдоха проводили трижды, и брали среднее значение и записывали его в специальную таблицу. Полученные данные сравнивали с должными величинами, соответствующими возрасту, полу и росту обследуемого, или индивидуальной наилучшей величиной пиковой скорости выдоха (ПСВ).

Полученные результаты интерпретировали следующим образом: ПСВ $> 80\%$ от должной величины – норма; ПСВ = $50-80\%$ от должной величины – пациент нуждается в динамическом наблюдении врачом; ПСВ $< 50\%$ от должной величины – резкое нарушение.

Спирометрия проводилась в покое на спирографе «SPIROSIFT SP-5000» (Fukuda DENSHI, Япония) с автоматической обработкой параметров. Оценка результатов проводилась согласно границам норм и градации патологических отклонений показателей кривой «поток-объем»: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), максимальные объемные скорости потока кривой в точках, соответствующих объему легких 75% , 50% , 25% (МОС75, МОС50, МОС25).

Интерпретация всех спирографических показателей осуществляется, исходя из расчета отклонений фактических величин от должных-процентного соотношения фактической величины к должной.

Кроме общеклинических методов исследования всем больным проводились иммунологические анализы определение цитокинов IL-1 β и IL-1Ra. Иммунологические исследования проведены в лаборатории

иммуноцитокінов інститута Імунології АН РУЗ (зав.лаб.д.м.н. Умарова А.А.).

Концентрація цитокінов (IL-1 β і IL-1Ra) в периферической крові определялася методом імуноферментного аналізу (ELISA) с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия). Набор реагентів «Ил-1бета ИФА-БЕСТ» представляє собою набір, основним реагентом которого являются моноклональные антитела к интерлейкину 1 β (Ил-1бета), сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета.

На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющийся в образцах ИЛ-1бета связывается с иммобилизованными антителами. Не связавшийся материал удаляется отмывкой. Связавшийся ИЛ-1бета взаимодействует при инкубации с конъюгатом №1 (антитела к ИЛ-1бета человека с биотином). Не связавшийся конъюгат №1 удаляется отмывкой. На третьей стадии связавшийся конъюгат №1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом №2 (стрептавидин с пероксидазой). После третьей отмывки количество связавшегося конъюгата №2 определяют цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы перекиси водорода тетра метилбензидина. Реакцию смешивают добавлением стоп реагента и измеряют оптическую плотность растворов в лунках. Интенсивность желтого окрашивания образующегося в образце ИЛ-1бета. Диапазон измеряемых концентраций 0-250 пг/мл, чувствительность анализа менее 1 пг/мл.

Лечение больных проводилось в палатах отделения аллергологии. При этом важное значение придавалось назначению базисной гипоаллергенной диеты. Наблюдая за состоянием больного, одновременно объясняли правило пользования ингалятором, за частотой использования ингалятора и за применением других лекарственных

средств. Обследование больных проводилось с использованием общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных методов.

При постановке диагноза учитывались жалобы больных, данные анамнеза заболевания, наследственность, аллергический анамнез с учетом начальных признаков аллергии, течения и становления приступов. Учитывались количество приступов, способы их купирования. При оценке общего состояния больных было обращено внимание на методы медикаментозного лечения больных, особое значение отводилось фактору гормональной зависимости. Диагноз основного и сопутствующих заболеваний ставили на основе комплексного клинико-аллергологического, ринологического, функционального, лабораторного исследования и привлечением врачей узких специалистов (отоларинголога, окулиста, гастроэнтеролога).

В качестве базисной терапии пациенты применяли ингаляционные глюкокортикостероиды, эуффилин, а также β_2 -агонисты короткого действия. По показаниям проводили лечение курсами системных глюкокортикостероидов в течение двух-трёх суток в инъекциях с целью купирования бронхообструкции в комплексе с бронхолитическими и муколитическими препаратами.

Дополнительно к основному лечению основной группе больных назначали иммуномодулятор полиоксидоний по схеме: 0,1 мг/кг внутримышечно №5 через день в течение 10 дней.

Препарат полиоксидоний разрешён к применению с 1996 года. Полиоксидоний обладает выраженной иммуномодулирующей активностью и прежде всего действует на систему врожденного иммунитета: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и естественные клетки-киллеры, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях. Препарат активизирует

синтез цитокинов только при исходно низких или средних уровнях, в то время как при исходно повышенных уровнях несколько снижает продукцию цитокинов. Следствием активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда и естественных киллеров является усиление функциональной активности как клеточного, так и гуморального иммунитета. В конечном итоге под действием полиоксидония в движение приходит вся иммунная система организма, и это движение соответствует естественному ходу активации иммунитета, наблюдаемого при развитии любого иммунного ответа.

При экспериментальном изучении фармакологических свойств полиоксидония установлено, что препарат, помимо иммуномодулирующих свойств, обладает и детоксикационным действием, увеличивая иммунную резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. Полиоксидоний восстанавливает иммунные реакции при различных формах экспериментальных и клинических иммунодефицитов и, в частности, при вторичных иммунодефицитных состояниях, вирусных и бактериальных инфекций, терапии стероидными гормонами, злокачественных новообразований, ожогов. В основе механизма иммуномодулирующего действия полиоксидония лежит его прямое активирующее влияние на фагоцитирующие клетки и стимуляция антителообразования.

Наряду с иммуномодулирующим действием полиоксидоний обладает также выраженной антитоксической активностью, которая не является результатом стимуляции иммунных механизмов, а определяется высокомолекулярной природой препарата, его выраженными адсорбционными свойствами. Полиоксидоний повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию, снижает токсичность лекарственных препаратов и химических веществ.

При бронхиальной астме применение иммуномодуляторов представляется целесообразным, когда это заболевание часто осложнено проявлениями вторичной иммунной недостаточности. В таких случаях целью иммунотерапии является ликвидация у больного с БА инфекционного очага, что чаще всего улучшает клиническую картину основного заболевания.

Эффективность полиоксидония оценивали по динамике клинико-иммунологических показателей и функции внешнего дыхания. Оценка эффективности лечения по четырехбальной системе

3-отличный эффект (улучшалось общее клиническое состояние больных, улучшались показатели функциональных, лабораторных исследований и иммунологических исследований);

2-хороший эффект (интенсивность симптомов основного и сопутствующих заболеваний значительно ослаблялись и улучшались показатели клинико-лабораторных исследований);

1-удовлетворительный эффект (симптомы основного и сопутствующих заболеваний сохранялись, но интенсивность значительно ослаблялась, показатели клинико-лабораторных исследований улучшались также частично);

0 – без особого эффекта (когда состояние больного оставалось без изменений).

Статистическая обработка данных

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-4 с использованием стандартной программы Microsoft Excel, и с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M). При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований. Оценку значимости различий средних арифметических проводили с

применением критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$.

Выводы к главе II.

В ходе работы было исследовано 49 детей, в возрасте от 4 до 15 лет, находившихся на стационарном лечении в отделении аллергологии 1 ГДКБ. При оценке степени тяжести бронхиальной астмы у 25(51%) больных отмечалась среднетяжелая степень БА, у 19(38,7%) больных тяжелая степень и у 5 (10,3%) легкая степень БА.

Обследование больных проводилось с использованием общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных методов. При постановке диагноза учитывались жалобы больных, данные анамнеза заболевания, наследственность, аллергический анамнез с учетом начальных признаков аллергии, течения и становления приступов. Учитывались количество приступов, способы их купирования. Диагноз основного и сопутствующих заболеваний ставили на основе комплексного клинико-аллергологического, ринологического, функционального (пикфлоуметрия, спирометрия), лабораторного исследования и привлечением врачей узких специалистов при наличии сопутствующих заболеваний. Кроме общеклинических методов исследования всем больным проводились иммунологические анализы определение ключевых цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-1Ra. Иммунологические исследования проведены в лаборатории иммуноцитоккинов института Иммунологии АН РУз.

Нами были сформированы основная группа из 30 детей больных бронхиальной астмой, им был рекомендован иммунокорректирующий препарат «Полиоксидоний» и группу сравнения составили 19 детей больных бронхиальной астмой, находящихся на традиционной терапии. Обе группы больных БА были сопоставимы по основным клинико-функциональным и иммунологическим показателям.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

3.1. Показатели клинико-функциональных методов исследования у детей.

Проведено обследование 49 детей больных бронхиальной астмой в стадии обострения, находившихся на стационарном лечении в отделении аллергологии ГДКБ № 1. Диагноз бронхиальной астмы был установлен и верифицирован на основании диагностических критериев и современной классификации заболевания согласно положениям Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2011г.).

При постановке клинического диагноза бронхиальной астмы учитывали данные анамнеза, клиническую картину заболевания, показатели функции внешнего дыхания (спирометрия, пикфлоуметрия) лабораторные и иммунологические исследования.

При сборе анамнеза было выявлено, что в развитии бронхиальной астмы у детей большое значение имели факторы риска, представленные в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1.

Факторы риска развития аллергии.

№	Факторы риска	Частота (M±m%)
1	Искусственное и(или) раннее смешанное вскармливание	75,3±1,2%
2	Аллергический диатез	73,1±1,7%
3	Наследственная отягощенность	67,2±2,1%
4	Психоэмоционально-стрессовые ситуации	45,2±1,9%
5	ОРВИ	44,3±2,2%
6	Внешние средовые условия	32,5±2,1%

При исследовании и анализе факторов риска в развитии аллергических заболеваний, а в последующем и в развитии бронхиальной астмы нами было выявлено, что в большинстве случаев среди факторов риска развития аллергической патологии у детей, решающее значение имели:

- искусственное и (или) раннее смешанное вскармливание которое составило (75,3±1,2%);

- различные проявления аллергических диатезов, являющиеся факторами риска развития бронхиальной астмы, составили (73,1±1,7%);

- наследственная отягощенность аллергических заболеваний (пищевая аллергия, аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит) по линии матери и отца составила (67,2±2,1%);

- психоэмоционально-стрессовые ситуации и составили (45,2±1,9%);

- частые рецидивирующие ОРВИ (44,3±2,2%);

- внешние средовые факторы (32,5±2,1%), а именно загрязнение воздуха окружающей среды, воды, продуктов питания аллергенами, активное и пассивное курение.

Анализ аллергологического анамнеза (рис 3.1.1.) обследуемых детей показал, что у 49 больных с грудного возраста наблюдались различные проявления «аллергического марша»:

- пищевая аллергия у 37 (75,5%) больных, начавшаяся с грудного возраста, причинами которой были ранний перевод на искусственное вскармливание, несоблюдение гипоаллергенной диеты (избыточное употребление шоколада, орехов, семечек, конфет, цитрусовых, клубники, газированных напитков);

- аллергический ринит отмечался у 22 (44,9%) больных, чаще всего аллергенами, со слов больных, являлись средства бытовой химии (чистящие средства, стиральные порошки), строительные материалы,

средства парфюмерии (духи, дезодоранты), пыльца растений (тополиный пух);

- атопический дерматит отмечался у 16 (32,6%) больных, причинами которого являлось использование детских памперсов, дезодорированного мыла, крема, одежды из синтетики;

- а также аллергический бронхит отмечался у 15 (30,4%) детей.

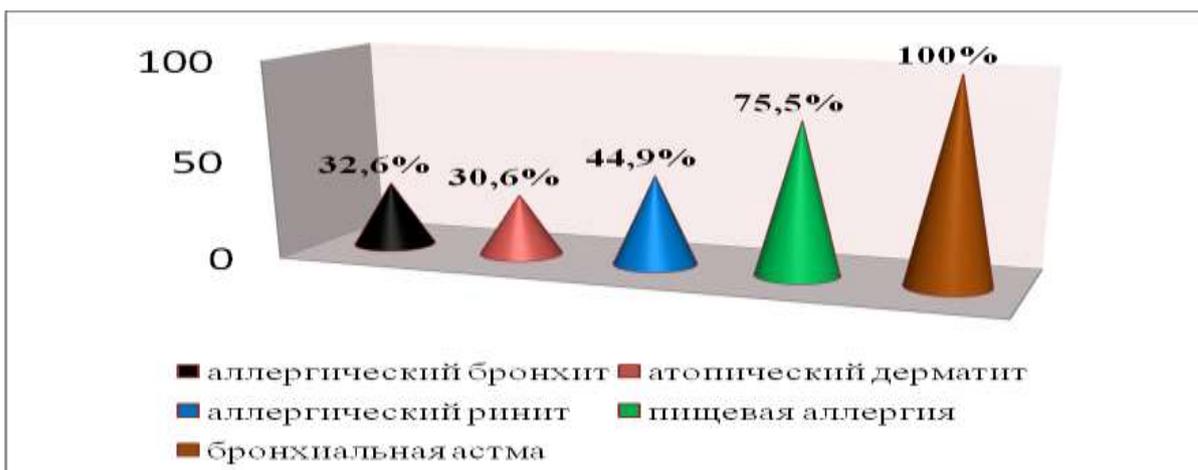


Рис.3.1.1. Хронология развития «аллергического марша» у обследованных больных

При обследовании больных было выявлено, что в целом, как среди мальчиков, так и среди девочек преобладали случаи со среднетяжёлым и тяжёлым клиническим течением бронхиальной астмы рис 3.1.2.

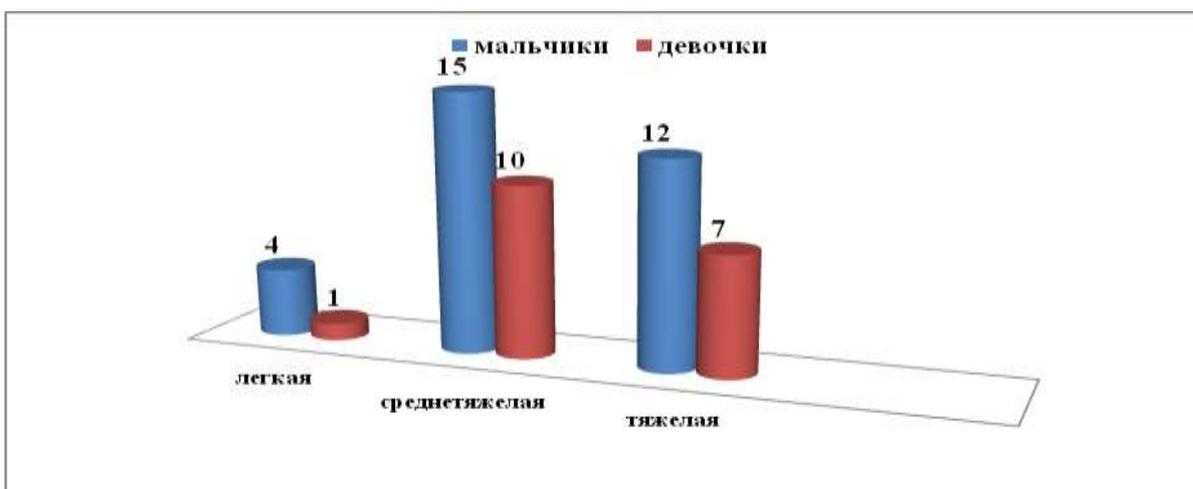


Рис.3.1.2. Распределение степени тяжести в зависимости от пола

Как видно из рисунка средняя степень тяжести бронхиальной астмы отмечалась у 15 мальчиков и 10 девочек, тяжелая степень бронхиальной

астмы наблюдалась у 12 мальчиков и 7 девочек, и легкая степень бронхиальной астмы была выявлена у 4 мальчиков и 1 девочки.

Легкая степень бронхиальной астмы отмечалась у 5(10%) больных и характеризовалась редкими приступами (реже 1 раз в месяц). Приступы быстро купировались после применения противоастматических лекарственных препаратов.

При поступлении в клинику больные предъявляли жалобы на приступы удушья, одышку, чувство нехватки воздуха. Число обострений бронхиальной астмы больные отмечали ($2,9 \pm 0,5$) раз в год, из них приводящих к госпитализации ($2,4 \pm 0,2$).

При осмотре отмечалось учащённое дыхание, тахикардия. Аускультативно в легких выслушивалось жесткое дыхание и сухие хрипы. Перкуторно определялся коробочный звук. Показатели спирометрии и пикфлоуметрии выявили нарушения по обструктивному типу легкой степени.

Больных бронхиальной астмой среднетяжёлой степени было 25 (51,1%). Число обострений бронхиальной астмы больные отмечали ($4,6 \pm 0,4$) раз в год, из них приводящих к госпитализации ($4,1 \pm 0,3$). Обострения ограничивали физическую активность больных. Ухудшался сон.

При поступлении в клинику пациенты предъявляли жалобы на наличие ежедневных приступов удушья от 1 до 4 раз в сутки, в том числе ночных симптомов астмы более 1 раза в неделю; интенсивный сухой приступообразный кашель, иногда с отделением слизистой мокроты, одышку, беспокойство, тревогу.

При осмотре отмечались тахипноэ, тахикардия, приглушение тонов сердца. Выслушивались сухие рассеянные хрипы в легких. Перкуторно определялся коробочный звук.

Функции внешнего дыхания были отчетливо нарушены. Частота дневных симптомов астмы составила $(3,3 \pm 0,3)$ в сутки, ночных $(0,7 \pm 0,1)$ в сутки, кратность применения β_2 агонистов короткого действия составила $(3,7 \pm 0,4)$ раз в сутки. Показатели спирометрии и пикфлоуметрии выявили нарушения по обструктивному типу среднетяжелой степени.

Обследовано 19 (38%) больных бронхиальной астмой тяжёлой степени. Все больные длительно, в среднем около $(3,0 \pm 0,4)$ лет, принимают системные глюкокортикостероиды (преднизолон) в дозе более 10 мг в сутки.

Число обострений бронхиальной астмы больные отмечали $(4,9 \pm 0,2)$ в год, из них приводящих к госпитализации $(4,5 \pm 0,4)$.

При поступлении в стационар больные предъявляли жалобы на приступы удушья до 4-5 раз в сутки, практически ежедневные ночные приступы удушья, одышку при незначительной физической нагрузке, тревогу, беспокойство, нарушение сна, интенсивный сухой, приступообразный кашель, а также кашель с отделением слизистой мокроты.

Частота дневных симптомов астмы составила $(4,4 \pm 0,3)$ в сутки, ночных $(0,9 \pm 0,2)$ в сутки, кратность применения β_2 -агонистов короткого действия составила $(4,8 \pm 0,4)$ раз в сутки.

Аускультативно над лёгкими выслушивались распространённые сухие, свистящие хрипы, реже влажные хрипы. Перкуторно определялся коробочный звук.

Показатели спирометрии и пикфлоуметрии выявили нарушения по обструктивному типу тяжелой степени. Выраженность клинических симптомов у обследуемых больных представлена на рисунке 3.1.3.

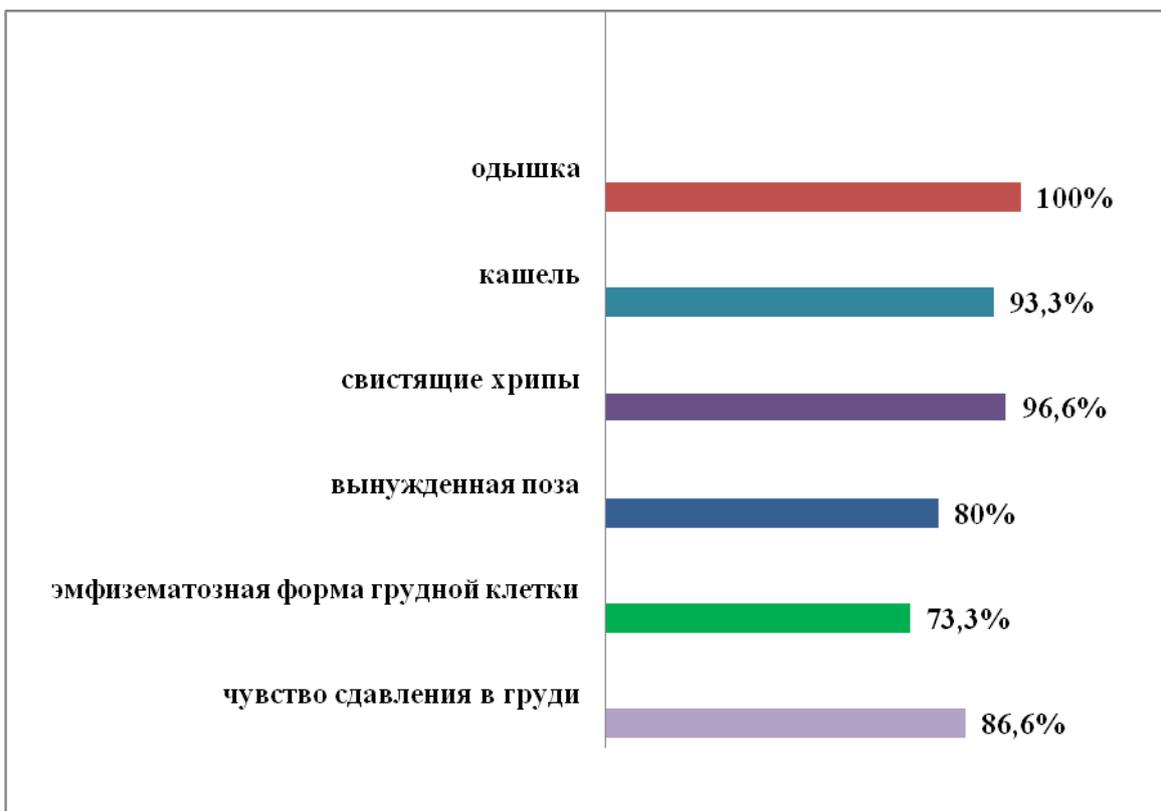


Рис.3.1.3. Клинические признаки у детей, больных бронхиальной астмой

Как видно на рисунке у всех обследуемых нами больных с лёгкой, среднетяжелой и тяжёлой степенью бронхиальной астмой отмечалась:

- 100%-экспираторная одышка;
- вынужденная поза отмечалась в 80% случаях;
- приступообразный кашель наблюдался у 46 (93,3%) больных,;
- свистящие хрипы выслушивались у 47 (96,6%) больных;
- эмфизематозная форма грудной клетки на момент осмотра была выявлена у 35 (73,3%) больных;
- и жалобы на чувство сдавления в груди отметили у себя 43 (86,6%) пациента.

При обследовании функции внешнего дыхания методом спирометрии и пикфлоуметрии, нами были выявлены нарушения по обструктивному типу (таблица 3.1.2.).

Таблица 3.1.2.

**Результаты исследования функции внешнего дыхания больных
бронхиальной астмой**

Показатель	Норма	Легкая степень (n=5)	Среднетяжелая степень (n=25)	Тяжелая степень (n=19)
		% от должного	% от должного	% от должного
ФЖЕЛ	≥80	68,6±2,8	62,4 ±2,4	57,2±3,2
ОФВ1	≥75	67,3±3,2	61,9 +2,6	56,4 ±3,4
МОС ₂₅	≥70	65,7±2,9	52,2±2,8	47,7±1,4
МОС ₅₀	≥55	50,1±2,1	39,7 ±3,6	34,1 ±1,6
МОС ₇₅	≥50	49,2±3,1	38,9 ±2,3	29,8±1,2
ПСВ	≥80	72,4±3,5	67,1±3,1	56,3±2,2

Как видно из таблицы 3.1.2. у всех обследованных больных выявлялось нарушение бронхиальной проходимости в той или иной степени.

По нашим данным для бронхиальной астмы характерен обструктивный тип нарушения вентиляционной способности легких, что соответствует данным исследуемой литературы. Степень снижения показателей легочных объемов и емкостей у детей больных бронхиальной астмой по нашим наблюдениям, являются одним из основных критериев тяжести заболевания. Действительно, у детей больных бронхиальной астмой лёгкого, среднетяжёлого и тяжелого течения, по сравнению с

нормативными данными наблюдается достоверное снижение показателей функции внешнего дыхания.

Наглядная сравнительная оценка нормальных показателей и показателей обследованных детей представлена на рисунке 3.1.4.

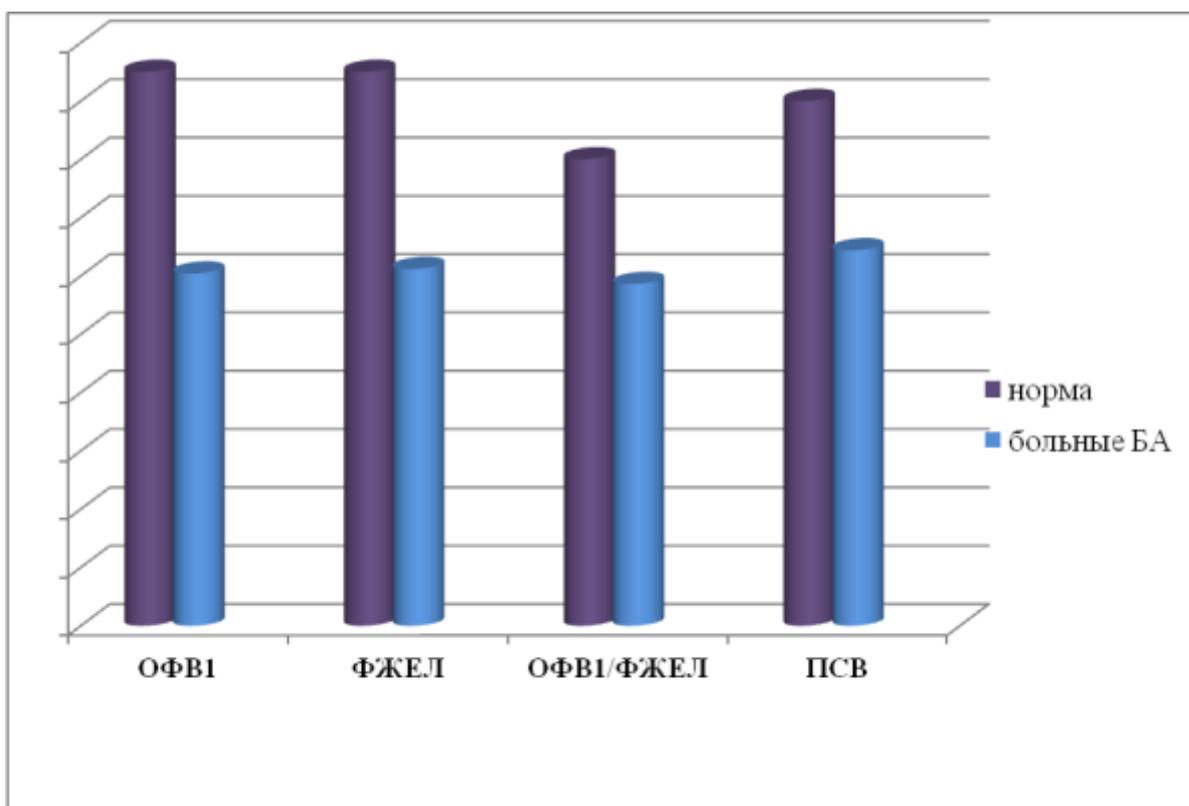


Рис. 3.1.4. Сравнительная оценка основных показателей спирометрии и пикфлоуметрии обследованных детей, больных бронхиальной астмой

При наличии дополнительных жалоб в состоянии здоровья обследованных детей и наличии показаний, нами были привлечены узкие специалисты, а именно ЛОР, офтальмолог, гастроэнтеролог.

Больные предъявляли жалобы на повышение температуры, боли при глотании, отсутствие аппетита, выделение из носа гнойного характера, снижение обоняния, боли в эпигастральной области. Объективный осмотр узких специалистов показал, что у 37 (75,5 %) обследованных больных

бронхиальной астмой выявлена, подтверждённая соответствующими исследованиями, сопутствующая патология, представленная на рисунке 3.1.5.

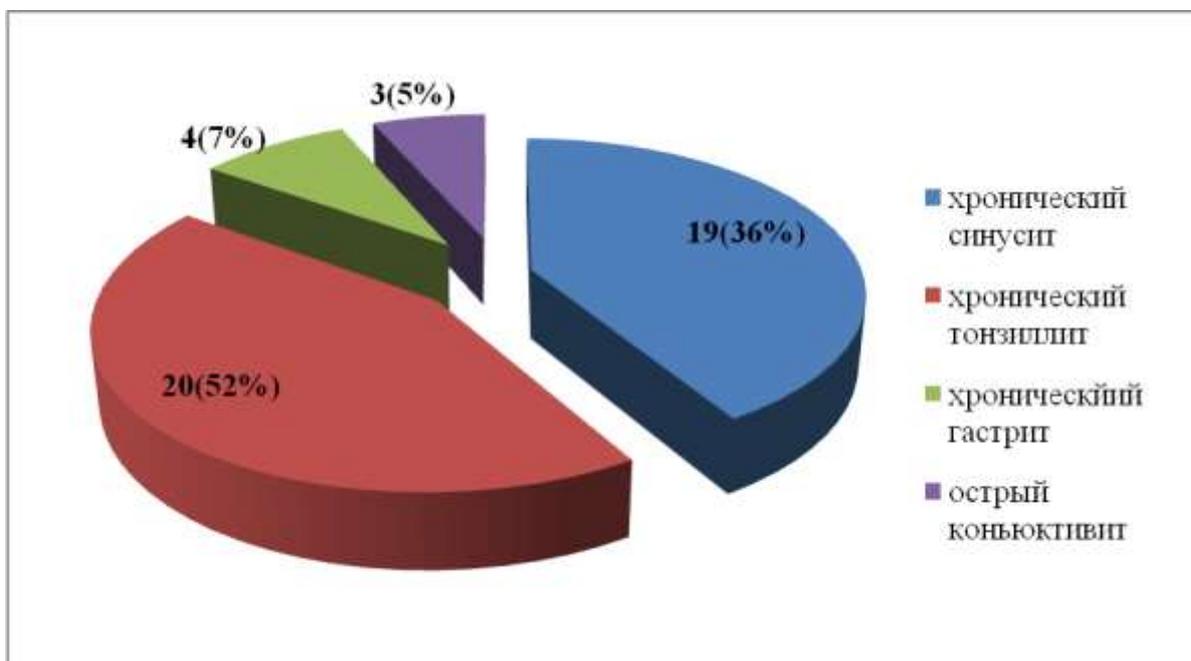


Рис.3.1.5. Распределение больных по наличию сопутствующих заболеваний

Как видно из рисунка 3.1.5., у обследованных нами больных были выявлены заболевания ЛОР органов - у 20 (52%) был выявлен хронический тонзиллит, у 19 (36%) хронические синуситы (гайморит, этмоидит), у 4(7%) больных хронический гастрит (в стадии обострения) и у 3(5%) острый конъюнктивит.

Таким образом, данные анамнеза, характерных жалоб обследованных больных, результаты клинического и функционального обследования больных бронхиальной астмой, преобладание среднетяжелого и тяжелого течения основного заболевания и наличие сопутствующей хронической патологии, подтверждённой узкими специалистами, свидетельствует о наличии у больных клинических признаков вторичной иммунной недостаточности.

3.2. Показатели ключевых цитокинов у обследованных детей, больных бронхиальной астмой.

Основной целью изучения иммунного статуса является идентификация причинных изменений, т.е. тех изменений, которые ведут к развитию иммунодефицитного состояния. Однако определённый интерес представляет также анализ следственных изменений, так как с его помощью можно оценить эффективность лечения и прогнозировать течение заболевания.

На существенную роль иммунологических нарушений и развитие аллергических заболеваний указывали ряд исследователей. Бронхиальная астма у детей сопровождается повышенным синтезом цитокинов, которые обладают как провоспалительным так и противовоспалительным эффектом, и в зависимости от конкретных условий цитокины могут выполнять роль фактора риска агрессии либо фактора защиты.

Экспрессия цитокинов, их синтез и количественное содержание в значительной степени определяют реакцию организма с последующим развитием соответствующих клинических, биохимических, иммунологических проявлений.

На основании вышеизложенного представлялась перспективной изучение клинко-иммунологической характеристики бронхиальной астмы у детей и на этой основе выявить эффективность комплексного лечения больных с включением иммунокорректирующего препарата «Полиоксидоний».

Способствуя выявлению очень ранних признаков заболевания, прогноз позволяет подойти к самым ранним этапам патологического процесса, выделить периоды, на которых наиболее вероятен процесс саногенеза, помогает более глубокому пониманию патогенеза заболевания.

Нами определено количественное содержание иммунологических показателей цитокинов IL1 β и IL1-RA у 49 детей, больных бронхиальной астмой .

IL-1 β -многофункциональный цитокин с широким спектром действия, играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета, один из первых включается в защитную реакцию организма при действии патогенных факторов.

Основными продуцентами IL1 β являются макрофаги и моноциты. В синтезе данного цитокина могут принимать участие лимфоциты, фибробласты. Клетки –мишени иммунокомпетентные, эндотелиальные, эпителиальные процессы, активируют нейтрофилы, Т и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов (IL-2,3,6 TNF- α), молекул адгезии (E-селектинов), прокоагулянтов, простагландинов.

IL-1 β повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопозз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, оказывает пирогенный эффект и др. IL1 β подавляет развитие В-лимфоцитов.

Изучение профиля цитокина IL1 β и его физиологического антагониста IL1-RA в лаборатории иммуноциткинов у обследованных нами детей с бронхиальной астмой показало, что у большинства пациентов отмечалось более чем 2-х кратное увеличение IL1 β при сниженном показателе рецепторного антагониста. В среднем показатель IL1 β составил $6,9 \pm 0,5$ пг/мл, а показатель IL1-RA $81,2 \pm 5,1$ пг/мл при контрольных данных группы здоровых детей IL1 β $2,55 \pm 0,68$ и IL1-RA $104,5 \pm 2,0$ пг/мл соответственно.

Учитывая, что показатели содержания IL-1 β являются одним из проявлений реакции специфического иммунитета, столь выраженное повышение его у детей с бронхиальной астмой можно расценивать, с одной стороны, как благоприятный прогностический признак, так как

присутствует «иммунный ответ», но с другой стороны избыточное образование и выделение цитокина IL-1 β , и его продолжительный интенсивный синтез является фактом прогрессирования воспаления и аллергии.

IL-1-Ra является мономерным гликолизированным белком, который продуцируется моноцитами и другими клетками. Он связывается с рецепторами IL-1 α с той же аффинностью, что и IL-1 β , но не вызывает дальнейшего проведения внутриклеточного сигнала. IL-1-Ra выступает в качестве ингибитора, и по-видимому, является важным физиологическим регулятором экспрессии IL-1 β .

Баланс между цитокинами IL-1 β и IL-1-Ra играет важную роль в защите организма от инфекционных агентов (вирусы, бактерии) и ограничении дальнейшего повреждения поражённых тканей, вызванных воспалительными реакциями организма. При этом повышенные концентрации IL-1-Ra коррелируют с благоприятным прогнозом, и тем самым подавляют воспалительные реакции, вызванные повышенным содержанием провоспалительного цитокина IL-1 β , вызывающий распространение воспалительных реакций и повреждение эпителия бронхов у больных бронхиальной астмой.

Выявленное у обследованных нами больных достоверное снижение содержания IL-1-Ra является неблагоприятным прогностическим признаком, характеризующее усугубление патологического процесса, а также распространение воспалительных реакций на организм в целом. Нестабильные показатели цитокинов негативно сказываются на течении бронхиальной астмы и сопутствующих заболеваний и требуют соответствующей иммунологической коррекции.

У здоровых детей индекс соотношения IL-1-Ra/ IL-1 β по нормативным показателям составляет $43,98 \pm 2,9$ пг/мл, а у детей больных бронхиальной астмой он равнялся в основной группе $11,3 \pm 1,8$ пг/мл, что

практически в 4 раза меньше нормативных показателей в контрольной группе здоровых детей, а в группе сравнения этот показатель составил $12,5 \pm 2,5$ пг/мл, и это указывало на имеющиеся у детей, больных бронхиальной астмой, иммунологические нарушения в цитокиновом профиле, и выраженный воспалительный диссонанс исследуемых цитокинов (табл.3.2.1).

Таблица 3.2.1.

Показатели IL1 β и IL 1-Ra у детей больных бронхиальной астмой.

Цитокины	Норма (пг/мл)	Концентрация в сыворотке крови в основной группе (пг/мл)	Концентрация в сыворотке крови в группе сравнения (пг/мл)
IL 1 β	$2,55 \pm 0,68$	$7,2 \pm 0,5^{**}$	$6,8 \pm 0,9$
IL1-Ra	$104,5 \pm 2,0$	$80,2 \pm 3,1^*$	$82,8 \pm 4,1$
IL1- Ra/IL1 β	$43,98 \pm 2,9$	$11,3 \pm 1,8^{**}$	$12,5 \pm 2,5$

Примечание: *-достоверность данных по сравнению с контролем (*- $P < 0,05$; **- $p < 0,001$)

Таким образом, проведённый анализ ключевых цитокинов у детей с бронхиальной астмой выявил наличие угнетения неспецифической защиты и специфического иммунитета, воспалительного диссонанса, что является неблагоприятным прогностическим признаком, характеризующим усугубление патологического процесса. Наличие иммунного дисбаланса у детей, больных бронхиальной астмой, определяет целесообразность включения иммунокорректирующей терапии в комплекс лечения БА у детей для предотвращения неблагоприятного исхода заболевания.

3.3. Сравнительная клинко-иммунологическая оценка эффективности традиционной и комплексной терапии с включением

полиоксидония у детей, больных бронхиальной астмой

Изучена динамика клинической картины 49 детей, больных бронхиальной астмой, получающих в качестве базисной терапии ингаляционные глюкокортикостероиды (будесонид, беклозон) в суточной дозе 100-200 мкг, эуфиллин, антигистаминные препараты (зодак, димедрол), а также β_2 агонисты (сальбутамол). По показаниям применяли системные ГКС в течение трёх суток в инъекциях.

Из них 49 обследованных больных основная группа из 30 детей получали комплексную терапию с включением иммуномодулятора полиоксидония по 0,1 мг/кг препарата в/м №5 через день в течении 10 дней. Группа сравнения из 19 больных находилась на традиционной терапии. Переносимость полиоксидония в основной группе была хорошей. Побочных реакций нами не было отмечено.

В процессе исследования мы учитывали жалобы (чувство сдавления в груди, свистящие хрипы, кашель, одышка) (рис.3.3.1.), количество приступов удушья дневных, ночных, кратность использования бронходилататоров короткого действия. Оценивали иммунологические показатели (IL-1 β и IL-1Ra). Проводили оценку динамики показателей функции внешнего дыхания (пикфлоуметрии, спирометрии). Учитывали длительность пребывания в стационаре, и продолжительность ремиссии бронхиальной астмы.

На представленной диаграмме отмечается положительная динамика клинических проявлений бронхиальной астмы у больных из основной группы с включением в комплекс лечения полиоксидония, и в группе сравнения, находившихся на традиционном лечении. В основной группе отмечается более быстрая положительная динамика клинических симптомов, чем в группе сравнения.



Рис.3.3.1. Динамика клинических симптомов БА основной группы на фоне комплексного лечения с включением полиоксидония и группы сравнения на фоне традиционной терапии

Жалобы на чувство сдавления в груди в основной группе (30 больных) после комплексного лечения сохранялись у 2(8,2%) больных, тогда как в группе сравнения (19 больных) чувство сдавления в груди отмечалось у 3(16,3%).

Аускультативно после полученного лечения выслушивались сухие единичные хрипы в основной группе у 2(6,1%) больных, а в группе сравнения хрипы выслушивались у 3(14,3%) больных.

Одышка и кашель в основной группе отмечалась у 1(4%) больного, тогда как в группе сравнения кашель отмечался у 3(14,2%) больных, а одышка у 2(12,2%) больных.

Также отмечается более быстрое купирование симптомов бронхиальной астмы у детей основной группы по сравнению с группой сравнения. Так длительность пребывания в стационаре детей из группы сравнения находившихся на традиционной терапии составила $12,96 \pm 0,72$

койко/дней, тогда как в основной группе получающей комплексное лечение с включением полиоксидония длительность пребывания в стационаре составила $10,01 \pm 0,58$ койко/дней и была короче на $(2,95 \pm 0,14)$.

Нами была оценена эффективность комплексного лечения с включением полиоксидония у детей основной группы по четырехбальной системе:

- 3-отличный эффект (улучшалось общее клиническое состояние больных, улучшались показатели функциональных, лабораторных исследований и иммунологических исследований) отмечался у 16 (53,3%) больных;

- 2-хороший эффект (интенсивность симптомов основного и сопутствующих заболеваний значительно ослаблялись и улучшались показатели клинико-лабораторных исследований) у 8 (26,6%) больных;

- 1 удовлетворительный эффект у 5 (16,6%) (симптомы основного и сопутствующих заболеваний сохранялись, но интенсивность значительно ослаблялась, показатели клинико-лабораторных исследований улучшались также частично);

- 0 – без особого эффекта (когда состояние больного оставалось без изменений) отмечалось у 1 (3,33%) больного.

Ухудшение ни у одного больного в основной группе детей больных бронхиальной астмой не наблюдалось.

В группе сравнения, находившихся на традиционном лечении, при оценке проводимой терапии было выявлено, что:

- 3-отличный эффект (улучшалось общее клиническое состояние больных, улучшались показатели функциональных, лабораторных исследований и иммунологических исследований) отмечался у 6 (31,6%) больных;

- 2-хороший эффект (интенсивность симптомов основного и сопутствующих заболеваний значительно ослаблились и улучшались показатели клинико-лабораторных исследований) у 8(42,1%);

-1-удовлетворительный эффект (симптомы основного и сопутствующих заболеваний сохранялись, но интенсивность значительно ослаблялась, показатели клинико-лабораторных исследований улучшались также частично) у 3(15,7%) больных;

- 0-без особого эффекта (когда состояние больного оставалось без изменений) у 2(10,5%) больных.

Ухудшение состояния и течения заболевания ни у одного больного в группе сравнения не отмечалось.

Сравнительная оценка динамики дневных, ночных симптомов астмы, потребности в ГКС и β агонистах, представлена в таблице 3.3.2.

Таблица 3.3.2.

Сравнительная оценка показателей больных бронхиальной астмой основной группы и группы сравнения до и после лечения

Показатели	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=19)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Дневные симптомы, в сутки	4,3 ±0,3	1,2 ±0,1*	4,4± 0,2	1,7±0,2*
Ночные симптомы, в сутки	0,7 ±0,1	0,2±0,1*	0,8 ±0,2	0,5± 0,1*
Потребность в β_2 агонистах, в сутки	5,3 ±0,3	0,8 ±0,2*	5,2 ±0,2	2,8 ±0,2*
Потребность в иГКС	3,1±0,2	1,1±0,3*	2,9±0,3	2,1±0,2*

*- различие значений показателей до и после лечения статистически значимо ($P<0,05$).

Как видно из таблицы, потребность в использовании бронходилататоров короткого действия в группе сравнения с традиционной терапией уменьшилась с (5,2±0,3) раз в сутки до (2,8 ± 0,2) раз в сутки, а в основной группе больных с включением полиоксидония с (5,3 ±0,2) раз до (0,8 ±0,2) раз в сутки.

Потребность в ингаляционных и системных глюкокортикостероидах в основной группе, получающих полиоксидоний, значительно снизилась и была отменена.

При изучении основных показателей функции внешнего дыхания было выявлено более быстрое улучшение показателей ЖЕЛ, ОФВ1, ПСВ в основной группе больных, получивших в комплексном лечении полиоксидоний, чем в группе сравнения, находившихся на традиционном лечении (рисунок 3.3.2.)

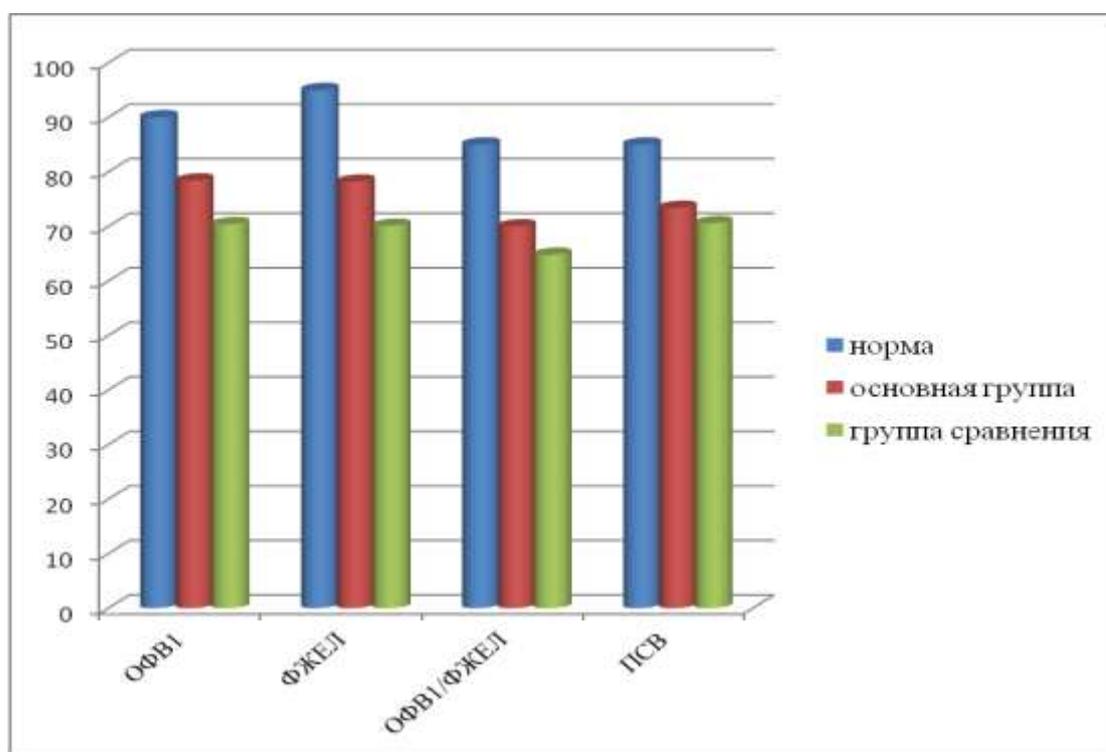


Рисунок 3.3.2. Сравнительная оценка показателей пикфлоуметрии и спирометрии после лечения

Увеличение основных показателей функции внешнего дыхания установлено у детей, больных бронхиальной астмой на фоне лечения в обеих группах, однако средний прирост от исходного основных параметров форсированного выдоха в группе больных получавших полиоксидоний выше, чем в группе больных получавших традиционную терапию.

При сравнении иммунологических показателей цитокинов у обследуемых больных до лечения и после лечения (табл.3.3.2) нами было выявлено, что в основной группе получивших в комплексной терапии полиоксидоний отмечается положительная динамика показателей IL1 β и IL1-Ra и приближение к нормативным показателям, тогда как в группе сравнения, получавших только традиционную терапию показатель IL1 β и IL 1-Ra изменился незначительно.

Таблица 3.3.2.

Показатели IL1 β и IL 1-Ra у детей больных бронхиальной астмой.

Цитокины	Норма (пг/мл)	Концентрация в сыворотке крови в основной группе (пг/мл)	Концентрация в сыворотке крови в группе сравнения (пг/мл)
IL 1 β	2,55 \pm 0,68	3,2 \pm 0,5	6,1 \pm 0,9
IL1-Ra	104,5 \pm 2,0	98,2 \pm 5,1	89,4 \pm 4,9
IL1- Ra/IL1 β	43,98 \pm 2,9	31,6 \pm 2,1	15,6 \pm 2,5

Таким образом нами была выявлено положительное воздействие полиоксидония на иммунологические показатели ключевых цитокинов IL 1 β и IL1-Ra по сравнению с группой больных получающих только традиционную терапию.

Сравнительная картина изменения показателей цитокинов IL 1 β до и после лечения представлена на рисунке 3.3.3.

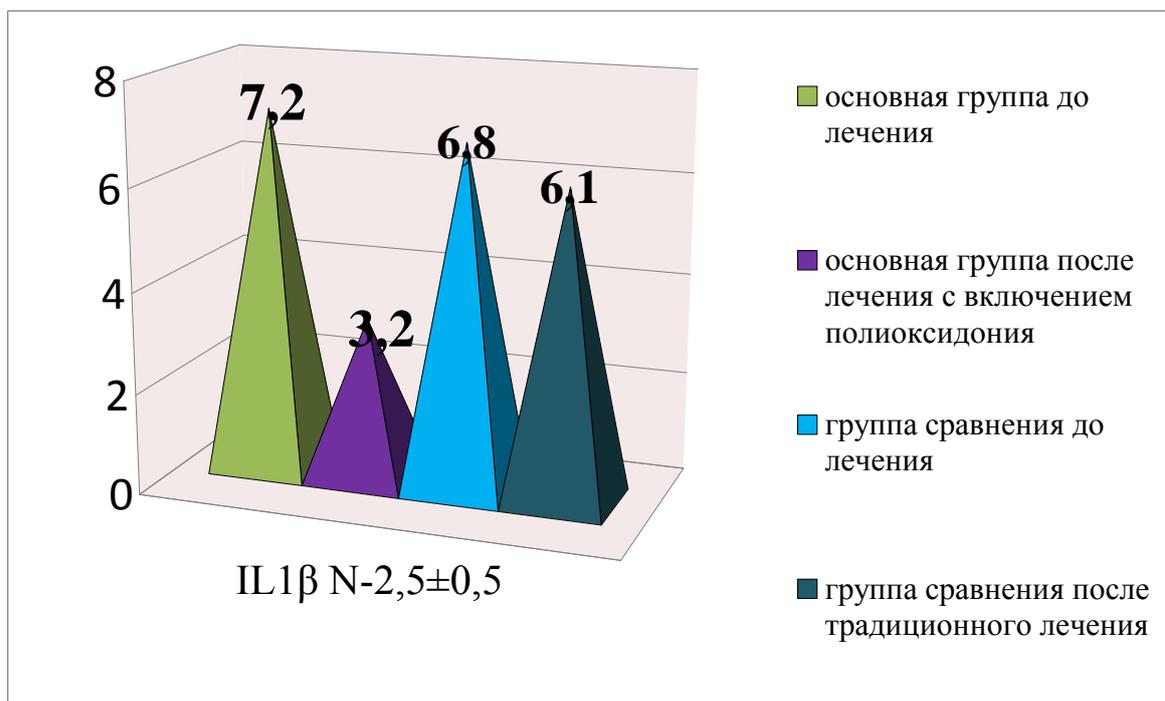


Рис.3.3.3. Сравнительные изменения показателей цитокинов IL 1β

Так показатель IL 1β в основной группе до лечения составлял $7,2 \pm 0,5$, а после лечения снизился в 2 раза и составил $3,2 \pm 0,5$.

Сравнительная картина изменения показателей цитокина IL1-Ra до и после лечения представлена на рисунке 3.3.4.

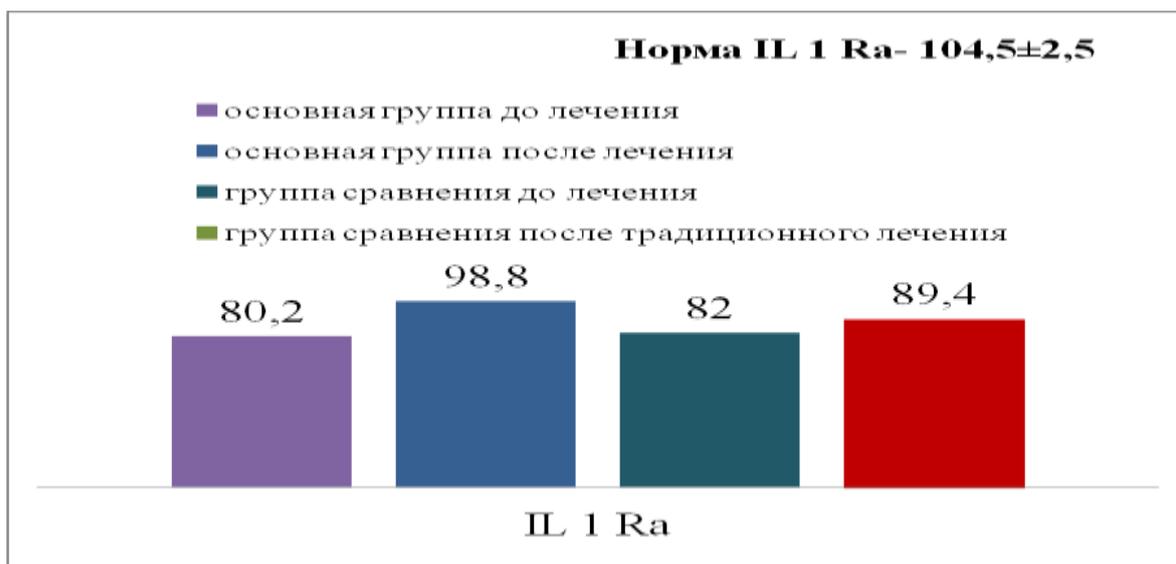


Рис.3.3.4. Сравнительная оценка изменения показателей цитокина IL1-Ra

Как видно из диаграммы, показатель IL1-Ra составил $80,2 \pm 3,1$ до лечения, а после лечения $98,2 \pm 5,1$ и приблизился к нормальным

показателям, тогда как в группе сравнения, находившейся только на традиционной терапии такого положительного эффекта не отмечалось.

Длительность ремиссии в группе больных с традиционной терапией составила: 3 месяца у 12 больных, 6 месяцев у 5 больных, более 6 месяцев у 2 больных(рис.3.3.5).

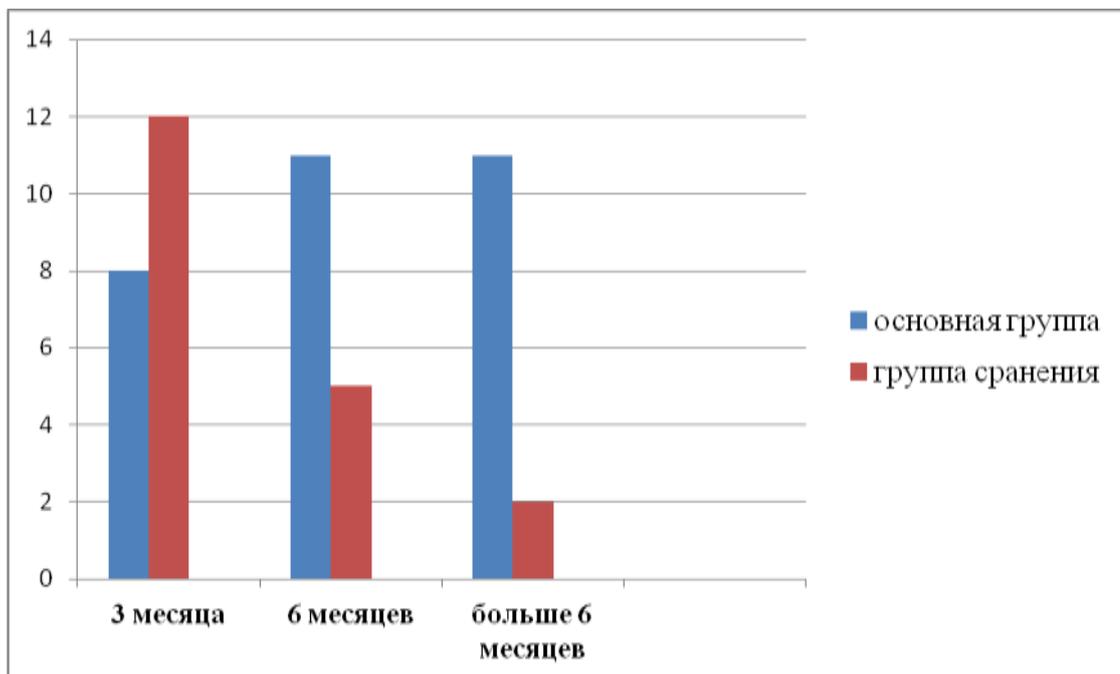


Рис.3.3.5. Сравнительная оценка длительности ремиссии бронхиальной астмы в обеих группах

В группе больных получавших комплексную терапию с включением полиоксидония длительность ремиссии составила: 3 месяца у 8 больных, 6 месяцев у 11 больных, более 6 месяцев у 11 больных. Ремиссия 6 месяцев и более в группе больных с включением полиоксидония была у 22(73,3%) больных, а в группе с традиционной терапией у 7(36,8%) больных.

Таким образом, проведённые клинико-иммунологические исследования больных бронхиальной астмой после окончания лечения показали, что комплексная терапия в сочетании с иммунокорректирующим препаратом «Полиоксидоний» имеет достоверные преимущества перед традиционной терапией. И свидетельствуют о необходимости включения в комплекс лечения бронхиальной астмы у детей иммунокорректирующей

терапии полиоксидонием с учётом клинической картины и индивидуальной иммунологической реактивностью.

Выводы к главе III

Нами проведено обследование 49 детей больных бронхиальной астмой в стадии обострения. Учитывая данные анамнеза, характерных жалоб (одышка, приступы удушья, кашель, чувство сдавления в груди), результаты клинического и функционального обследования (нарушение бронхиальной проходимости) больных бронхиальной астмой, нами было выявлено преобладание среднетяжелого и тяжелого течения основного заболевания и наличие сопутствующей хронической патологии (хронический тонзиллит, хронический синусит, хронический гастрит) свидетельствующей о наличии у больных клинических признаков вторичной иммунной недостаточности.

Бронхиальная астма у детей сопровождается повышенным синтезом цитокинов провоспалительных цитокинов IL1 β , и в зависимости от конкретных условий цитокины могут выполнять роль фактора риска агрессии либо защиты. Нами определено количественное содержание цитокинов IL1 β и IL1-RA у 49 детей, больных бронхиальной астмой. Изучение профиля цитокина IL1 β и его физиологического антагониста IL1-RA у обследованных нами детей с бронхиальной астмой показало, что у большинства пациентов отмечалось 2-х кратное увеличение IL1 β при сниженном показателе рецепторного антагониста IL1-RA. В среднем это составило $6,9 \pm 0,5$ и $81,2 \pm 5,1$ пг/мл при контрольных данных группы здоровых детей $2,55 \pm 0,68$ и $104,5 \pm 2,0$ пг/мл соответственно. Учитывая, что показатели содержания IL-1 β являются одним из проявлений реакции специфического иммунитета, столь выраженное повышение его у детей с бронхиальной астмой можно расценивать, с одной стороны, как благоприятный прогностический признак, а с другой стороны избыточное

количество IL-1 β , их продолжительный интенсивный синтез является фактом прогрессирования воспаления и аллергии.

Выявленное у обследованных нами больных достоверное снижение содержания IL-1-Ra является неблагоприятным прогностическим признаком, характеризующее усугубление патологического процесса. Дисбаланс исследуемых цитокинов негативно сказывается на течении основного заболевания и требуют соответствующей коррекции.

В ходе наших исследований мы установили, что клинически в основной группе больных бронхиальной астмой на фоне комплексного лечения с включением полиоксидония происходила более быстрая нормализация общего состояния, чем в группе сравнения. Быстрее исчезали симптомы обострения заболевания, аускультативно отмечалось значительное уменьшение количества хрипов над лёгкими и их полное исчезновение, нормализовались показатели функции внешнего дыхания, уменьшалась потребность в короткодействующих бронхолитиках и глюкокортикостероидах. Длительность пребывания в стационаре детей из группы сравнения находившихся на традиционной терапии составила $12,96 \pm 0,72$ койко/дней, в основной группе получающей полиоксидоний длительность пребывания в стационаре составила $10,01 \pm 0,58$ койко/дней и была короче на $(2,95 \pm 0,14)$.

При сравнении иммунологических показателей в обеих группах нами было выявлено, что у обследуемых больных в основной группе получивших в комплексной терапии полиоксидоний отмечается положительная динамика показателей IL1 β и IL1-Ra, выражающаяся в уменьшении провоспалительного цитокина IL1 β и повышение его антагониста IL1-Ra и приближение их к нормативным показателям, тогда как в группе сравнения, получавших только традиционную терапию, положительной динамики показателей IL1 β и IL 1-Ra нами не было выявлено.

Таким образом, клинико-иммунологические исследования больных показали, что комплексная терапия в сочетании с иммунокорректирующим препаратом «Полиоксидоний» имеет достоверные преимущества перед традиционной терапией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронхиальная астма продолжает оставаться одной из актуальных проблем медицины. Несмотря на значительный прогресс в понимании этиологии, патогенеза бронхиальной астмы, применение различных методов медикаментозной и не медикаментозной терапии, для этого заболевания характерно неуклонное прогрессирование с возможностью развития летального исхода при тяжёлом обострении заболевания[4].

Бронхиальная астма сопровождается развитием вторичной иммунологической недостаточности, характеризующейся изменением ключевых цитокинов и наличием сопутствующей хронической патологии, что является неблагоприятным прогностическим признаком, характеризующим усугубление патологического процесса.

Применение системных глюкокортикостероидов для контроля и лечения бронхиальной астмы тяжёлого течения помимо положительного терапевтического эффекта несёт и отрицательный эффект. Доказано, что применение глюкокортикостероидных гормонов ведёт к снижению сопротивляемости организма к инфекциям респираторного тракта. Такая иммунологическая недостаточность повышает предрасположенность организма к бактериальным и вирусным инфекциям, что создаёт условия для учащения рецидивов основного заболевания и хронизации болезни.

Одним из способов решения этой проблемы является использование в комплексной терапии детей, больных бронхиальной астмой, иммунокорректирующих препаратов. В связи с этим было проведено комплексное изучение влияния полиоксидония на клинико-иммунологические показатели детей, больных бронхиальной астмой, в периоде обострения, и в отсроченный период через один месяц.

Нами проведено обследование 49 детей, больных бронхиальной астмой, в возрасте от 4 до 15 лет. Возраст большинства больных 61,2% составил 10-15 лет. Частота заболеваемости относительно зависела от пола, нами было выявлено, что мальчики страдали чаще (63,3%), чем девочки (36,7%).

Анализ аллергологического анамнеза обследуемых детей показал, что у 49 больных с грудного возраста наблюдались различные проявления «аллергического марша»: чаще всего отмечалась пищевая аллергия у 37 (75,5%) больных, аллергический ринит отмечался у 22 (44,9%) больных, atopический дерматит у 16 (32,6%) больных, а также аллергический бронхит у 15 (30,4%).

Диагноз БА устанавливали согласно рекомендациям ВОЗ (Глобальная стратегия лечения и профилактики БА, пересмотр 2011г.). На основании клинической картины заболевания, функциональных методов исследования (пикфлоуметрия, спирометрия), учитывая количество приступов, способы их купирования определяли степень тяжести заболевания.

Выявленные нами, с помощью узких специалистов, наличие сопутствующей хронической патологии: хронический тонзиллит у 20(52%) больных, у 19 (36%) хронические синуситы, у 4(7%) больных хронический гастрит и у 3(5%) острый конъюнктивит, свидетельствующие о наличии у больных клинических признаков вторичной иммунной недостаточности и усугубляющие состояние больных.

При оценке степени тяжести бронхиальной астмы нами было выявлено, что у 25(51%) больных отмечалась среднетяжелая степень БА, у 19(38,7%) больных тяжелая степень и у 5 (10,3%) легкая степень БА.

У всех обследованных нами больных выявлялось нарушение бронхиальной проходимости в той или иной степени.

Кроме общеклинических методов исследования всем больным проводились иммунологические анализы определение ключевых цитокинов IL-1 β и IL-1Ra. Иммунологические исследования проведены в лаборатории иммуноцитокинов института Иммунологии АН РУз.

Изучение профиля цитокина IL1 β и его физиологического антагониста IL1-RA у обследованных нами детей с бронхиальной астмой показало, что у большинства пациентов отмечалось 2-х кратное увеличение IL1 β при сниженном показателе рецепторного антагониста IL1-RA. В среднем это составило $6,9 \pm 0,5$ и $81,2 \pm 5,1$ пг/мл при контрольных данных группы здоровых детей $2,55 \pm 0,68$ и $104,5 \pm 2,0$ пг/мл соответственно, что указывало на наличие дисбаланса в иммунной системе детей больных бронхиальной астмой.

Нами были сформированы основная группа из 30 детей больных бронхиальной астмой, им был рекомендован иммунокорректирующий препарат «Полиоксидоний» и группу сравнения составили 19 детей больных бронхиальной астмой, находящихся на традиционной терапии. Обе группы больных БА были сопоставимы по основным клинико-функциональным и иммунологическим показателям. Всем больным проводили комплекс общепринятых клинических, функциональных и иммунологических исследований.

Нами было изучено влияние полиоксидония на клинико-иммунологические показатели 30 детей ,больных бронхиальной астмой в основной группе и 19 детей в группе сравнения до и после лечения.

Эффективность лечения оценивали путём сравнения динамики клинической картины больных, функциональных и иммунологических показателей до и после лечения.

Наше наблюдение показало, что включение полиоксидония в комплексную терапию больных БА сопровождалось выраженным положительным клиническим эффектом, приводило к более быстрому

купированию обострения заболевания, сопровождалось уменьшением количества и интенсивности приступов удушья, уменьшению дневных и ночных симптомов астмы, сокращению длительности лечения в стационаре с $12,96 \pm 0,72$ суток до $9,01 \pm 0,5$ суток, что меньше в среднем на 3 дня по сравнению с группой сравнения, находившейся на традиционном лечении.

Улучшение клинических и функциональных показателей сопровождалось положительными изменениями иммунного статуса. Применение полиоксидония в комплексной терапии БА привело к достоверному понижению повышенного уровня провоспалительного цитокина IL 1β в два раза и составила в среднем $3,2 \pm 0,5$ пг/мл и было приближено к норме, тогда как на фоне традиционной терапии в группе сравнения показатели IL 1β составили $6,1 \pm 0,9$ и практически не изменились. Также в основной группе, получающих полиоксидоний было выявлено повышение уровня IL1Ra и составило $98,2 \pm 5,1$ пг/мл, тогда как в группе сравнения показатель IL 1Ra остался без изменения.

Нами было установлено, что у 22 детей из основной группы, получивших комплексное лечение с включением полиоксидония, отмечалось увеличение продолжительности ремиссии заболевания до 6 месяцев и более, тогда как в группе больных, получавших традиционное лечение ремиссия 6 месяцев была выявлена только у 7 (36,8%) больных.

Таким образом, установлено, что включение полиоксидония в комплексную терапию детей, больных бронхиальной астмой благоприятно отражается на клинической картине заболевания, способствует увеличению длительности ремиссии, профилактике обострений сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний. Улучшения в клинической картине заболевания сопровождаются положительной динамикой иммунологических показателей (IL 1β и IL 1-Ra) по окончании лечения. Включение полиоксидония в комплексную терапию

бронхиальной астмы позволяет оптимизировать лечение и возможность добиться значительного терапевтического эффекта, улучшить контроль хронического воспалительного заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Особенности клинического течения БА у детей на современном этапе является преобладание среднетяжелых (51%) и тяжелых (39%) форм с частыми обострениями. Степень тяжести бронхиальной астмы отражает интенсивность аллергического воспаления дыхательных путей. Что подтверждается результатами функциональных исследований.

2. Анализ цитокинового профиля у детей с БА выявил наличие угнетения неспецифической защиты и специфического иммунитета, воспалительного диссонанса, что является неблагоприятным прогностическим признаком, характеризующим усугубление патологического процесса.

3. Включение в комплексную терапию БА иммуномодулирующего препарата «Полиоксидоний» является эффективным у 93,3 % больных, что дает основание рекомендовать его применение в практическом здравоохранении с целью оптимизации лечения и контроля заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Для повышения эффективности лечения детям, больным бронхиальной астмой, рекомендуется исследование ключевых цитокинов IL 1 β и его специфического антагониста IL 1 Ra.

2. При среднетяжелой и тяжелой формах бронхиальной астмы у детей рекомендуется в комплекс лечения включать иммуномодулирующий препарат «Полиоксидоний» по схеме: 5 инъекций по 0,1 мг/кг внутримышечно через день в течении 10 суток.

3. Родителям, с первично диагностированной у их детей БА, рекомендуется проходить обучение в «астма школе». Это позволит значительно снизить тяжесть заболевания и улучшить адаптацию больного ребенка к условиям окружающей среды.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Тезис «Эффективность применения полиоксидония в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей», Арипова Д.Р. Педиатриянинг долзарб муаммолари. Республика илмий-амалий конференцияси. Тезислар туплама. Тошкент, 4 декабрь 2013. Стр 32.

2. Тезис «Обоснование эффективности иммунокорректирующей терапии у детей с бронхиальной астмой», Арипова Д.Р., Каримова М.Н., Джалилова Ж.З. Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент-2013, стр-146.

3. Тезис. «Рациональное питание и сон, как профилактика и лечение аллергических заболеваний», З.Ё. Жураева, Г.А. Коцанова, Г.Н. Арсланова, Д.Р. Арипова. Научно-практический журнал «Неврология». Ташкент-2014, стр-30.

4. Тезис. «Результаты иммунокорректирующей терапии у детей с бронхиальной астмой», Арипова Д.Р. Сборник тезисов «Илмий кашфиётлар йулида.» Ташкент, 9 апрель, 2013, стр-110.

5. Тезис. «Факторы риска развития бронхиальной астмы у детей». Арипова Д.Р., Ходжаева И.А., Каримова М.Н. Сборник тезисов Ёш олимларнинг «Соғлом бола йили» га бағишланган «XXI аср-интеллектуал авлод асри» Шиори остидаги «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» мавзусидаги илмий-амалий анжумани. Ташкент-2014, стр-46.

6. Тезис. «Возможности прогнозирования развития бронхиальной астмы у детей». Ходжаева И.А., Арипова Д.Р., Каримова М.Н. Сборник тезисов Ёш олимларнинг «Соғлом бола йили» га бағишланган «XXI аср-интеллектуал авлод асри» Шиори остидаги «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» мавзусидаги илмий-амалий анжумани. Ташкент-2014, стр-285.

7. Статья «Эффективность применения полиоксидония в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей», Арипова Д.Р. Сборник материалов «78-й итоговой научно-практической конференции с международным участием, посвященная 95-летию со дня рождения профессора Ю.М.Лубенского»Красноярск 22-25 апреля 2014, стр-36.

8. Статья «Обоснование эффективности применения полиоксидония в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей», Арипова Д.Р. Материалы V международной (XII итоговой) научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 70-летию ЮУГМУ. Челябинск 2 октября 2014, стр-17.

9. Статья «Факторы риска развития аллергических заболеваний у детей»,Арипова Д.Р., Каримова М.Н., Таджиева Г.А. Илмий -амалий журнал «Педиатрия»,2014 №3-4, стр.47-50.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Работы Президента Республики Узбекистан И.А.Каримова

1. И. А. Каримов Доклад Президента Республики Узбекистан на заседании Кабинета Министров, посвящённом итогам социально-экономического развития страны в 2014 году и важнейшим приоритетным направлениям экономической программы на 2015 год // Газета «Правда Востока» 2015. №11(27965). С.2.
2. И. А. Каримов Доклад Президента Республики Узбекистан на заседании Кабинета Министров, посвящённом итогам социально-экономического развития страны в 2013 году и важнейшим приоритетным направлениям экономической программы на 2014 год// Газета «Народное слово» 2014. №13(5913). С.2-3.
3. И. А. Каримов Доклад Президента на торжественном собрании, посвящённом 22-й годовщине принятия Конституции Республики Узбекистан// газета Народное слово. 2014. №237 (6137). С 2.

Основная литература

4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 2011 год.

Дополнительная литература

5. Абаджини М.А., Лукушкина Е.Ф., Маянская И.В. Уровень цитокинов в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой // Цитокины и воспаление.-2002. -Т.1.-№ 3. С.9-14.

6. Абдуллаева Д. Т. Изменение иммунологических показателей детей с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани: научное издание / Д. Т. Абдуллаева, Б. Т. Халматова, М. Х. Миррахимова // Педиатрия. - Ташкент, 2012. – №1-2. - С. 39-42 (Шифр П13/2012/1-2). - Библиогр.: 5 назв.
7. Авдоева Е.В. Внутрисемейные факторы риска развития бронхиальной астмы / Е.В. Авдоева, В.Н. Потапов, Е.В. Павлушенко, В.А. Кудрявцева // Пульмонология. - М., 2003. - №3. - С. 83-88. - Библиогр.: 15 назв.
8. Алферова О.П. Заболеваемость органов дыхания у подростков и состояние воздушной среды в экологических условиях их проживания/ О.П. Алферова, А.Я. Осин //Актуальные проблемы педиатрии: материалы VII Конгресса педиатров России. М., 2008- С.10-11.
9. Аралов Н. Р. Роль генетических механизмов в развитии бронхиальной астмы: научное издание / Н. Р. Аралов, Т. А. Окбоев, Ф. С. Ахмедов // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2011. - №5. - С. 18-21 (Шифр Ж1/2011/5). - Библиогр.: 21 назв.
10. Аралов Н.Р. HLA-ассоциированная предрасположенность к бронхиальной астме / Н. Аралов // 4-й конгресс Евро-Азиатского респираторного общества; 5-й Международный конгресс пульмонологов Центральной Азии (5-7 мая 2008 г., Ташкент): сборник трудов конгресса. - Т., 2008. - С. 18
11. Ассоциация полиморфных маркеров генов ADAM33 и GPRA с atopической бронхиальной астмой / Е. В. Дмитриева-Здорова, О. Е. Воронько и др. // Молекулярная медицина. - М., 2011. - N3. - С. 32-36 (Шифр М1/2011/3). - Библиогр.: 17 назв.
12. Ахметгалеева И.Р. Распространенность бронхиальной астмы среди населения г. Читы/ И.Р.Ахметгалиеева, И.Н.Гаймоленко, Н.Л. Поталова//Вопросы современной педиатрии: материалы X съезда педиатров России. М., 2005.-Т.4, прил .3.-С.24

13. Балаболкин И.И. Генетика атопических болезней у детей: научное издание / И. И. Балаболкин, Е. С. Тюменцева // Вестник Российской академии медицинских наук. – Москва, 2010. - №4. – С. 15-22. – Библиогр.: 65 назв.
14. Безрукова Д.А. Распространенность бронхиальной астмы у Астраханских школьников по ISAAC/ Д.А. Безрукова, А.А. Джумагазиев, О.А.Шелкова //Актуальные проблемы педиатрии: материалы XII Конгресса педиатров России. М., 2008.- С.39.
15. Белецкая М.П. Системный семейный подход к изучению психосоматических расстройств у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, бронхиальной астмой и семейная психотерапия: научное издание / М. П. Белецкая // Неврологический вестник. - Казань, 2011. - Вып. 1. - С. 14-18. - Библиогр.: 12 назв.
16. Белоногова Т.С. Некоторые иммунологические показатели у пациентов с аллергическими заболеваниями./ Белоногова Т.С. Н.С. Гармаш, А.Н. Дудник// Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология.-2013. Вып. 3.-С.45-46.
17. Бережная Н.М. Сложности интерпретации цитокиновой регуляции при патологии (астма, рак, дерматиты) // Аллергология и иммунология.- 2004.- Т. 5.-№ 3.-С. 368-369.
18. Биличенко Т.Н. Продленное исследование факторов риска аллергических заболеваний у детей /Т.Н. Биличенко, А.Г. Чучалин //материалы XVI национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб., 2006.-С.248
19. Бобоев А.Т. Клинико-иммунологические особенности и терапия различных патогенетических вариантов бронхиальной астмы: научное издание / А.Т. Бобоев, Х.М. Эгамов, Д.Т. Усманова // Журн. теоретич. и клинич. медицины. - Т., 2005. - №4. - С. 82
20. Богданова Л.В. Факторы риска развития хронической патологии у детей дошкольного возраста/ Л.В.Богданова//Актуальные проблемы

- педиатрии: материалы XII конгресса педиатров России.- М., 2008. С.47-48.
21. Болотских В.И. Клинико-лабораторное обоснование использования дифференцированной иммунокоррекции в комплексном лечении бронхиальной астмы.//Автореф. дис. докт. мед. наук. Курск.-2007. 34 с.
 22. Бронхиальная астма как диагностическая проблема / Ю.Л. Мизерницкий и др.// Вопросы современной педиатрии: материалы IX конгресса педиатров России. 2004.-Т.3, прил.1.-С.284
 23. Бронхиальный секрет: образование и регуляция при аллергических заболеваниях органов дыхания/Методические рекомендации/ Республиканский научно-специализированный аллергологический центр. Ташкент 2011. С.7-9.
 24. Быкова Е.А. Факторы риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста/ Е.А.Быкова, В.В. Котлуков// Врач. 2003. - №8.- С.34-36.
 25. Волкова Т.И. Распространенность заболеваний органов дыхания у детей в крупном промышленном центре/ Т.И. Волкова, В.В. Кулагина //Вопросы современной педиатрии: материалы X съезда педиатров России. М., 2005.-Т.4, прил. 1.-С.96
 26. Габаева М.В. Ассоциация полиморфных маркёров M31R и R335C гена IL8RA с атопической бронхиальной астмой у бурят: научное издание / М. В. Габаева, О. Е. Воронько [и др.] // Медицинская генетика. - Москва, 2011. - №7. - С. 26-31. - Библиогр.: 25 назв.
 27. Гаймоленко И.Н. Бронхиальная астма у детей г. Читы: распространенность и качество жизни/ И.Н. Гаймоленко, И.Р. Ахметгалеева, Н.Л.Потапова //Вопросы современной педиатрии. М., 2008.-Т.5, прил. 1.-С.128
 28. Гельцер Б.И., Маркелова Е.В., Просекова Е.В., Кочеткова Е.А. Система цитокинов и болезни органов дыхания // Терапевтический архив 2002. -Т.74.-№11.- С. 94-99

29. Герасимова Н.Г. Применение полиоксидония в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей. / Герасимова Н.Г., Васькова Н.А., Шувалова Ю.В., Коваленко Е.Н., Горбатов В.А., Ахвердиева Т.Б.// Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 5;
30. Гладков С.Ф. Реализация риска атопии у детей/С.Ф.Гладков, Н.К. Перевощикова, Г.П. Торочкина //Актуальные проблемы педиатрии: материалы XII конгресса педиатров России. М., 2008.- С.82.
31. Даутов Ф.Ф. Влияние загрязнений атмосферного воздуха на аллергическую заболеваемость детей в крупном промышленном городе /Ф.Ф. Даутов, Р.Ф. Хакимова, Н.З. Юсупова// Гигиена и санитария. 2007.- №2.-С.10-12
32. Дворчик Е.Е. Выявление изменений параметров иммунной системы у больных бронхиальной астмой в зависимости от клинко-патогенетического варианта / Е.Е. Дворчик, А.В. Зурочка, П.П. Городецкий, Е.В. Шестакова, Л.В. Рябова // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 2-3. – С. 132.
33. Демьянов А.В., Котов А.Л, Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. 2003. - Т.2.- № 3. - С. 20-35.
34. Детская аллергология: рук. для врачей / под.ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. М. :ГЭОТАР- Медиа, 2006. -678 с.
35. Дыбунова Е.Л. Мониторинг аллергической заболеваемости у детей в возрасте 15-17 лет в Российской Федерации/ Е.Л. Дыбунова//Актуальные проблемы педиатрии: материалы XII Конгресса педиатров России. М., 2008.-С.119.
36. Жестков А.В. Распространенность бронхиальной астмы и уровень инвалидности у детей в Самарской области /А.В. Жестков, Н.В. Русакова, Н.В. Шибанова //Материалы XVI национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.,2006.-С.38.

37. Жестков А.В., Кулагина В.В., Шанина И.Ю., Исаева С.Ю., Козлова О.С., 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.
38. Зайцева О.В. Профилактика аллергии у детей/ О.В. Зайцева// Практическая медицина. Казань, 2008.- №7 (31).-С 3-8.
39. Закирова У.И. Прогнозирование развития бронхиальной астмы у детей узбекской популяции с учетом генетических факторов: научное издание / У.И. Закирова, И.А. Каримджанов // Вестн. ассоциации пульмонологов центральной азии. - Т., 2006. - №1-4. - С. 56-60. - Библиогр.: 12 назв.
40. Захарова Ю.В. Комплексная оценка уровней достижения контроля над бронхиальной астмой, по критериям GINA, тесту АСТ и показателям клеточного иммунитета: научное издание / Ю. В. Захарова, А. А. Пунин, Г. Н. Федоров, В. Н. Григорьева // Пульмонология. - Москва, 2010. - №2. - С. 71-75. - Библиогр.: 12 назв.
41. Зиядуллаев Ш. Х. Взаимосвязь между полиморфизмом гена глутатион S-трансферазы тт-1 и бронхиальной астмой в узбекской популяции: научное издание / Ш. Х. Зиядуллаев // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2011. - №6. - С. 19-20 (Шифр Ж1/2011/6). - Библиогр.: 7 назв.
42. Зиядуллаев Ш.Х. Хаитова Н.М., Аралов Н.Р./ Применение полиоксидония при бронхиальной астме у подростков /Сибирский медицинский журнал, 2011.- № 7
43. Зурочка А.В. Различия каскада цитокинов у больных бронхиальной астмы в зависимости от стадии течения заболевания / А.В. Зурочка // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 4-5.– С. 493-498.
44. Иллек Я.Ю. Атопическая бронхиальная астма у детей/Я.Ю. Иллек, Г.А.Зайцева, Н.Г. Муратова. Киров, 2008.-156 с.

45. Иммунологические изменения у больных бронхиальной астмой различного возраста / Л.В. Рябова // Иммунология Урала. – 2003. – №1(3) – С. 57.
46. Иммунологические особенности течения и роль цитокиновой регуляции хронического воспаления у больных бронхиальной астмой / Л.В. Рябова // Актуальные проблемы пульмонологии на Урале: сб. работ 4-го Конгресса пульмонологов Урал. Федер. округа. – Челябинск, 2004. – С. 60-64
47. Искандарова М.С. Структура профессиональной заболеваемости в Республике Узбекистан / М.С. Искандарова // Актуальные проблемы гигиены, токсикологии, эпидемиологии и инфекционных заболеваний в Республике Узбекистан: Матер. УП съезда гигиенистов, санитарных врачей, эпидемиологов и инфекционистов Республики Узбекистан.- Ташкент, 2000. - С. 52
48. Исследование иммунного статуса у больных БА на фоне приема ИГКС / Л.В. Рябова // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 4-5. – С. 358.
49. Казачков Е.Л. Иммуно-морфологические особенности хронического воспалительного процесса у больных БА / Е.Л. Казачков, А.В. Зурочка, Л.В. Рябова // Российский иммунологический журнал. – 2009. – Т. 3(12), № 1. – С. 91-98.
50. Каримова М. Н. Роль наследственного фона в реализации аллергии у детей: научное издание / М. Н. Каримова, Ф. М. Ахрарова, А. Я. Саидова // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2012. - №8. - С. 58-60 (Шифр Ж1/2012/8). - Библиогр.: 5 назв.
51. Клинико-иммунологические аспекты бронхиальной астмы у детей, прогноз и новые подходы к лечению: научное издание / М. Н. Каримова, И. Д. Шахизирова, Ф. М. Ахрарова, Ф. М. Ахмедова // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2012. - №3. - С. 54-55 (Шифр Ж1/2012/3). - Библиогр.: 7 назв.

52. Козина О.В. Особенности экспрессии генов NOS в слизистой бронхов при бронхиальной астме: научное издание / О. В. Козина, Л. М. Огородова // Пульмонология. - Москва, 2009. - №6. - С. 78-82. - Библиогр.: 15 назв
53. Кострова Т.О. Патогенетическая значимость нарушений баланса цитокинов и эффективность их коррекции у лиц с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Автореф. дис. канд. мед. наук.- Кемерово.- 2007.-44 с..
54. Кострова, Т.О. Значение цитокинов в регуляции иммунного ответа, клиническое применение препаратов цитокинов / Т.О. Кострова, Г.В. Лисаченко, Я.И. Колпинская // Современные медицинские технологии: ежегодный сборник науч. тр. - Кемерово, 2007. - Вып.1. – С. 65-69.
55. Кострова, Т.О. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в развитии патологии бронхолегочной системы / Т.О. Кострова // Современные технологии и организация работы многопрофильной больницы: тез. докл. межрегиональной конф. – Кемерово, 2008. – С. 34-37.
56. Кузнецова О.В. Факторы риска формирования бронхиальной астмы у детей, перенесших в раннем возрасте бронхообструктивный синдром /О.В. Кузнецова, А.И. Рывкин//Материалы XV национального конгресса по болезням органов дыхания. М., 2005.-С.245
57. Ливерко И.В. Иммунопатогенетические нарушения в прогнозе формирования нарушений углеводного обмена у больных бронхиальной астмой / И.В. Ливерко // Центрально-Азиатский медицинский журнал. - Бишкек, 2006. - №2-3. - С. 89-91. - Библиогр.: 10 назв.
58. Лизогуб Н.В. Бронхиальная астма: нарушения продукции интерферонов и пути их коррекции. Автореф. дисс. док. мед. наук.- Москва.- 2008.-35с.
59. Лизогуб Н.В., Оспельникова Т.П., Осипова Г.Л., Гервазиева Д.А. Взаимосвязь респираторных вирусных инфекций и обострений

- атопической бронхиальной астмы. // Сборник тезисов докладов 14 Российского национального конгресса «Человек и лекарство», г. Москва, 2007 г., с. 137.
60. Маркелова Т.Н. Особенности цитокинового профиля, фармакотерапии и показателей качества жизни у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой. Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Самара.-2011.-26 с.
61. Мещеряков В.В. Эффективность диагностики бронхиальной астмы у детей в условиях первичного звена здравоохранения/ В.В. Мещеряков, Е.Ю. Маренко, А.Г. Маренко// Материалы XVI национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб., 2006.-С.41.
62. Мигачева Н.Б. Факторы риска развития респираторной аллергии у детей с атопическим дерматитом/Н.Б. Мигачева, Т.И. Каганов, А. В. Жестков// Актуальные проблемы педиатрии: материалы XII Конгресса педиатров России.- М., 2008.- С.218.
63. Минеев В.Н. Рецепторы IL-4 и IL-13: строение, функция и генетический полиморфизм: лекция: научное издание / В. Н. Минеев, В. И. Сорокина, М. А. Нёма, В. А. Иванов // Пульмонология. - Москва, 2010. - №3. - С. 113-119. - Библиогр.: 58 назв.
64. Митясева С.А., Польнер С.А., Ковальчук Л.В., Червинская Т.А. Использование цитокинов в комбинированной терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита // Иммунология. 2003. - № 3. -с. 142-145.
65. Наврузова Ш.И. Некоторые параметры иммунной системы у детей с бронхиальной астмой / Ш.И. Наврузова // Педиатрия Узбекистана: реформирование и стратегия развития: сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции (4-6 октября 2007 г., г. Ташкент). - Ташкент, 2007. - Том 1. - С. 205
66. Намазова Л.С. Бронхиальная астма/ Л.С. Намазова, Л.М. Огородова, Н.А. Геппе// Лечащий врач. 2006.- № 4.-С.10-19.

67. Нигматова Л. М. Молекулярно-генетические и клеточные механизмы в развитии хронических бронхолегочных заболеваний у детей: научное издание / Л. М. Нигматова, З. С. Умарова, Р. О. Гулямов, Ш. Ш. Шоикромов // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2011. - №8. - С. 94-98. - Библиогр.: 7 назв.
68. Орипов Ш.Ю. Астматик холатни Андижон популяциясида клинко-эпидемиологик ва биоклимий тавсифи / Ш.Ю. Орипов, Н.С. Мамасолиев, Ш.Т. Шокиров, Д.М. Каландаров // 4-й конгресс Евро-Азиатского респираторного общества; 5-й Международный конгресс пульмонологов центральной Азии (5-7 мая 2008 г., Ташкент): сборник трудов конгресса. - Т., 2008. - С. 140
69. Осипова Г.Л., Оспельникова Т.П., Лизогуб Н.В., Клепец В.В., Гервазиева В.Б. Роль респираторных инфекций в генезе обострений бронхиальной астмы. // Сборник тезисов научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической и военно-морской медицины», посвященной 25-летию 32 Центрального Военно-Морского Клинического Госпиталя, г. Москва, 2008 г., с. 198-200.
70. Оценка активности генов - регуляторов апоптоза по экспрессии Bcd-2, Вах, активности каспазы-3 в бронхиальных эпителиальных клетках у больных бронхиальной астмой: научное издание / В. Н. Минеев [и др.] // Архив патологии: двухмесячный научно-теоретический журнал. - М.: Медицина. - ISSN 0004-1955. - 2011. - Том 3 №1. - С. 11-14.
71. Пак Т. Е. Популяционная оценка эффективности базисной терапии у детей, больных бронхиальной астмой / Т. Е. Пак // Аллергология: Научно-практический журнал. - СПб: Эскулап. - ISSN 1561-6266. - 2003. - №3. - С. 49-50 (Шифр А743422/2003/3)
72. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения. Врачу общей практики. 2004.- № 3

73. Пинелис М.Л. Характеристика иммунологических показателей сыворотки крови детей больных БА, проживающих в малых городах Западной Сибири и г. Челябинске / М.Л. Пинелис, Л.В. Рябова // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2-3. – С. 209.
74. Полиморфизм генов семейства глутатион-S-трансферазы (GST) при бронхиальной астме у детей / Л. А. Желенина, Т. Э. Иващенко, Н. С. Ефимова и др // Аллергология : Научно-практический журнал. - СПб.: Эскулап. - ISSN 1561-6266. - 2003. - N2. - С. 13-16
75. Полякова О.А. Распространенность бронхиальной астмы у детей, проживающих в г. Сыктывкаре/О.А. Полякова, Я.Ю. Иллек//Здоровье детей- здоровье нации: сб. науч. работ. Киров, 2006.-С.102.
76. Полякова О.А. Распространенность, факторы риска и клинико-лабораторные показатели при бронхиальной астме у детей г. Сыктывкара: автореф. дис. канд. мед.наук/ О.А.Полякова. Пермь, 2008.- 22 с.
77. Распространенность аллергических заболеваний у детей, проживающих в различных эколого-географических условиях/ Е.Л. Дыбунова и др.// Вопросы современной педиатрии. 2007.-Т.6, № 4.-С.12-16.
78. Руководство участкового педиатра /под редакцией Т.Г. Авдеевой М.:ГЭОТАР Медиа, 2008.-352 с.
79. Рябова Л.В. Клинико – иммунологические особенности аллергического ринита и бронхиальной астмы, оптимизация лечения. Автореф. дис. канд. мед.наук. –Челябинск.- 2009.-26 с.
80. Рябова Л.В. Состояние иммунологического статуса больных бронхиальной астмой в острый период. Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 2-3.– С. 135-136.
81. Садовичная Л.Т. Факторы риска, предрасполагающие к формированию пыльцевой бронхиальной астмы у подростков/ Л.Т.

- Садовничая, И.А. Никитина//Актуальные проблемы педиатрии: материалы XII Конгресса педиатров России. М., 2008.-С.293.
82. Симбирцев А.А. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление.- 2004. Т.3.-№2. - С. 16-22.
83. Смирнова М.А. Особенности формирования бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста/ М.А. Смирнова, Л.И. Мозжухина, Л.Г. Емеличева/ Актуальные проблемы педиатрии: материалы XII конгресса педиатров России. М., 2008.-С.311-312.
84. Убайдуллаев А.М. Распространенность бронхиальной астмы в Узбекистане / А.М.Убайдуллаев, Г.Т.Узакова // Пробл. туберкулеза. - 2002. - №2. - С. 7-10. - Библиогр.: 3 назв.
85. Убайдуллаев С. А. Гомозиготность по HLA-2 класса у коренных узбеков, больных бронхиальной астмой сравнительно со здоровыми: научное издание / С. А. Убайдуллаев // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2009. - N1. - С. 40-44 (Шифр Ж1/2009/1). - Библиогр.: 7 назв.
86. Убайдуллаев С. А. Связь HLA-DRB 03 с провоцирующими факторами у коренных узбеков, больных бронхиальной астмой: научное издание / С. А. Убайдуллаев, Э. Т. Макшаева, М. В. Залялиева // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2010. - N5. - С. 49-52 (Шифр Ж1/2010/5). - Библиогр.: 18 назв.
87. Убайдуллаев С.А. Иммуногенетические особенности бронхиальной астмы среди узбеков: научное издание / С.А. Убайдуллаев // Журн. теоретич. и клинич. медицины. - Т., 2005. - №4. - С. 126-127
88. Убайдуллаев С.А. Распределение HLA-аллели II класса при бронхиальной астме в узбекской популяции / С.А. Убайдуллаев // Ibn Sino - Avicenna. - Т., 2005. - №3-4. - С. 78
89. Убайдуллаева К.М. Распространенность бронхиальной астмы у молодых людей г. Ташкента / К.М.Убайдуллаева, М.А.Якимова // Центрально-азиатский мед. журн.. - 2000. - Т.VI. - Прилож.2.-С.40

90. Федорова Ю. Ю. Анализ ассоциации полиморфных вариантов гена дизинтегрина и металлопротеазы 33 (ADAM33) с развитием бронхиальной астмы в Республике Башкортостан: научное издание / Ю. Ю. Федорова, А. С. Карунас [и др.] // Медицинская генетика. - М., 2011. - №11. - С. 22-29. - Библиогр.: 31 назв.
91. Федорова Ю. Ю. Молекулярно-генетические аспекты бронхиальной астмы: научное издание / Ю. Ю. Федорова, А. С. Карунас, Э. К. Хуснутдинова // Молекулярная медицина. - М., 2010. - №1. - С. 8-16 (Шифр М1/2010/1). - Библиогр.: 56 назв.
92. Федорова Ю. Ю. Роль полиморфных вариантов генов системы биотрансформации в развитии аллергических заболеваний у татар: научное издание / Ю. Ю. Федорова, А. С. Карунас [и др.] // Медицинская генетика. - Москва, 2010. - №6. - С. 28-35. - Библиогр.: 31 назв.
93. Хаитова Н. М. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении подростков с бронхиальной астмой: научное издание / Н. М. Хаитова, Ш. Х. Зиядуллаев, Н. Р. Аралов // Вестник последипломного медицинского образования. - М., 2011. - №4. - С. 39-41 (Шифр ВЕ1/2011/4). - Библиогр.: 9 назв.
94. Хаитова Н. М. Продукция IGE и цитокиновый профиль у больных бронхиальной астмой в узбекской популяции в связи с GLN27GLU полиморфизмом гена В2-адренорецептора: научное издание / Н. М. Хаитова, Х. И. Турдибеков, А. А. Умарова // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2008. - №3. - С. 34-38 (Шифр Ж1/2008/3). - Библиогр.: 11 назв.
95. Харченко О.Ф. Спектр сенсибилизации аллергенами у детей с бронхиальной астмой /О. Ф. Харченко, Р.Н. Хоха, Н.А. Антонович//Актуальные проблемы педиатрии: материалы XII конгресса педиатров России.-М., 2008.-С.363.
96. Цитокины. Интерлейкины, монокины и лимфокины. Значение в регуляции иммунного ответа и межсистемных взаимодействий: метод.

Рекомендации для врачей всех специальностей, ординаторов и интернов / А.А.Коростелев, Г.В. Лисаченко, Т.О. Кострова и др. – Кемерово, 2005. – 70 с.

97. Чеботарева Т. А. Клинико-иммунологическая эффективность вакцинации против гриппа у детей с бронхиальной астмой / Т. А. Чеботарева, О. В. Зайцева, Т. И. Рычкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2011. - №4. - С. 41-46. - Библиогр.: 10 назв.
98. Черкашина И.И. Полиморфизм генов хемокиновых рецепторов CCR5 и CCR2 у больных бронхиальной астмой и их родственников: научное издание / И. И. Черкашина, С. Ю. Никулина [и др.] // Пульмонология. - Москва, 2010. - №1. - С. 66-73. - Библиогр.: 31 назв.
99. Чучалин А.Г., Оспельникова Т.П., Осипова Г.Л., Лизогуб Н.В., Гервасиева В.Б., Кривицкая В.З., Григорян С.С., Мазурина С.А., Файзулов Е.Б., Никонова А.А., Панкратова В.Н., Гончарова С.А. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы. // Пульмонология. -Москва, 2007.- № 5, с. 14-18.
100. Шибанова Н.В., Жестков А.В., Маркелова Т.Н., Русакова Н.В. Клинико-функциональные и иммунологические подходы к оптимизации лечения бронхиальной астмы у детей // Российский аллергологический журнал. – 2008. – №6. – С. 42-45.
101. Эпидемиология бронхиальной астмы в детском возрасте /Е.И.Лютина//Педиатрия. 2005.-№ 4.-С.11-114
102. Ярцев М. Н. Клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей и подходы к иммуномодулирующей терапии/ Яковлева К. П., Плахтиенко М. В.// Український пульмонологічний журнал. 2010, № 1. –С.57-62.
103. Ajduk J, Turkalj M, Gagro A. Regulatory T cells in children undergoing rush venom immunotherapy. Allergy Asthma Proc. 2012 Nov-Dec;33(6):525-30. doi: 10.2500/aap.2012.33.3608.

104. Aryan Z, Compalati E, Canonica GW, Rezaei N. Allergen-specific immunotherapy in asthmatic children: from the basis to clinical applications.// *Expert Rev Vaccines*. 2013 Jun;12(6):639-59. doi: 10.1586/erv.13.45.
105. Bakr SI, Mahran MZ, Soliman DA. Role of regulatory CD4+CD25+ Foxp3 T cells in bronchial asthma in Egyptian children// *Egypt J Immunol*. 2013;20(2):29-38.
106. Behmanesh F, Ashrafzadeh F, Varasteh A, Shakeri A, Shahsavand S. Evaluation of interleukin 1 β in febrile convulsion.// *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2012 Dec;11(4):336-9. doi: 011.04/ijaai.203216.
107. Braun-Fahrländer C. The role of the microbial environment for the development of childhood asthma and allergies.// *Ther Umsch*. 2013 Dec;70(12):714-9. doi: 10.1024/0040-5930/a000469.
108. Compalati E, Braido F, Walter Canonica G. Sublingual immunotherapy: recent advances.// *Allergol Int*. 2013 Dec;62(4):415-23. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0627
109. Esposito S, Musio A, Principi N. Paediatric asthma and pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2013 Oct 17;31(44):5015-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.090. Epub 2013 Sep 8.
110. Feldman MF Bird JA. Oral immunotherapy for food allergy, ready for prime time? Heated egg and milk. // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014 May;14(5):436. doi: 10.1007/s11882-014-0436-6.
111. Fonseca-Aten M, Okada PJ, Bowlware KL, Chavez-Bueno S, Mejias A, Rios AM, Katz K, Olsen K, Ng S, Jafri HS, McCracken GH, Ramilo O, Hardy RD. Effect of clarithromycin on cytokines and chemokines in children with an acute exacerbation of recurrent wheezing: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.// *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Oct;97(4):457-63.
112. Freishtat RJ, Watson AM, Benton AS, Iqbal SF, Pillai DK, Rose MC, Hoffman EP. Asthmatic airway epithelium is intrinsically inflammatory and

- mitotically dyssynchronous. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 Jun;44(6):863-9. doi: 10.1165/rcmb.2010-0029OC. Epub 2010 Aug 12.
113. Gupta A, Dimeloe S, Richards DF, Chambers ES, Black C, Urry Z, Ryanna K, Xystrakis E, Bush A, Saglani S, Hawrylowicz CM. Defective IL-10 expression and in vitro steroid-induced IL-17A in pediatric severe therapy-resistant asthma. *Thorax.* 2014 Jun;69(6):508-15. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203421. Epub 2013 Dec 17.
114. Hagendorens MM, Ebo DG, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Flow cytometrical determination of regulatory cytokines (IL-10, IL-12) and circulating dendritic cell cytokines in allergic asthmatic children. *Cytokine.* 2004 Apr 21;26(2):82-8.
115. Hofman J., Botulińska E., Tobolczyk J. Subclasses of immunoglobulin G in children with atopic bronchial asthma. *Pol Merkur Lekarski.* 2004 Feb;16(92):108-10.
116. Jerzyńska J, Stelmach W, Majak P, Brzozowska A, Sobocińska A, Stelmach I. Effect of specific immunotherapy on serum levels of tumor necrosis factor alpha in asthmatic children. *Allergy Asthma Proc.* 2008 May-Jun;29(3):274-9. doi: 10.2500/aap.2008.29.3112.
117. Juntti H, Osterlund P, Kokkonen J, Dunder T, Renko M, Pokka T, Julkunen I, Uhari M. Cytokine responses in cord blood predict the severity of later respiratory syncytial virus infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Jul;124(1):52-58.e1-2. doi:10.1016/j.jaci.2009.04.014. Epub 2009 May 30.
118. Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Differential effects of corticosteroids on serum eosinophil cationic protein and cytokine production in rhinovirus- and respiratory syncytial virus-induced acute exacerbation of childhood asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155 Suppl 1:77-84. doi: 10.1159/000327434. Epub 2011 Jun 1.
119. Keskin O, Birben E, Saçkesen C, Soyer OU, Alyamaç E, Karaaslan C, Tokol N, Ercan H, Kalayci O. The effect of CD14-c159T genotypes on the

cytokine response to endotoxin by peripheral blood mononuclear cells from asthmatic children.// *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Sep;97(3):321-8.

120. Kicic A, Sutanto EN, Stevens PT, Knight DA, Stick SM. Intrinsic biochemical and functional differences in bronchial epithelial cells of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Nov 15;174(10):1110-8. Epub 2006 Aug 14.
121. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immune tolerance to allergens in children.// *Korean J Pediatr.* 2013 Dec;56(12):505-13. doi: 10.3345/kjp.2013.56.12.505. Epub 2013 Dec 20.
122. Leem JH, Kim JH, Lee KH, Hong Yc, Lee KH, Kang D, Kwon HJ. Asthma attack associated with oxidative stress by exposure to ETS and PAH. // *J Asthma.* 2005 Jul-Aug;42(6):463-7.
123. Lewis TC, Henderson TA, Carpenter AR, Ramirez IA, McHenry CL, Goldsmith AM, Ren X, Mentz GB, Mukherjee B, Robins TG, Joiner TA, Mohammad LS, Nguyen ER, Burns MA, Burke DT, Hershenson MB. Nasal cytokine responses to natural colds in asthmatic children. *Clin Exp Allergy.* 2012 Dec;42(12):1734-44. doi: 10.1111/cea.2005
124. Li S, Wang Y, Shi Y, Yu J, Sun W, Hu H, Zhang Y. Regulatory effects of stage-treatment with established Chinese herbal formulas on inflammatory mediators in pediatric asthma.// *J Tradit Chin Med.* 2013 Dec;33(6):727-32.
125. Loo EX, Llanora GV, Lu Q, Aw MM, Lee BW, Shek LP. Supplementation with probiotics in the first 6 months of life did not protect against eczema and allergy in at-risk Asian infants: a 5-year follow-up. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;163(1):25-8. doi: 10.1159/000356338. Epub 2013 Nov
126. Lukkarinen H, Söderlund-Venermo M, Vuorinen T, Allander T, Hedman K, Simell O, Ruuskanen O, Jartti T. Human bocavirus 1 may suppress rhinovirus-associated immune response in wheezing children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Jan;133(1):256-8.e1-4. doi:10.1016/j.jaci.2013.10.014.

127. Matías V, San Feliciano L, Fernández JE, Lapeña S, Garrido E, Ardura J, SogaMJ, Aragón MP, Remesal A, Benito F, Andrés J, Centeno F, Marugán V, Bachiller R, Bermejo-Martin JF. Host and environmental factors influencing respiratory secretion of pro-wheezing biomarkers in preterm children.// *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 Aug;23(5):441-7. doi:10.1111/j.1399-3038.2012.01269.x. Epub 2012 May 3
128. Muriel-Vizcaino R, Rivera-Pazos C, Huerta-Yepez S, Cruz-López M, Maldonado-Bernal C. High expression of Toll-like receptors 2 and 9 and Th1/Th2 cytokines profile in obese asthmatic children.// *Allergy Asthma Proc*. 2014 May-Jun;35(3):34-41. doi: 10.2500/aap.2014.35.3749.
129. Nomura T, Tsuge I, Inuo C, Nakajima Y, Tanaka K, Naruse N, Suzuki S, Ando H, Kondo Y, Saitoh S, Urisu A. Effect of Japanese cedar specific immunotherapy on allergen-specific T(H)2 cells in peripheral blood.// *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 May;110(5):380-385.e1. doi:10.1016/j.anai.2013.02.015. Epub 2013 Mar 15.
130. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children.// *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 13;1:CD003559. doi:10.1002/14651858.CD003559.pub4.
131. Report Global Strategy for Asthma Management and Prevention. *GINA*. 2011
132. Rezaei N, Amirzargar AA, Shakiba Y, Mahmoudi M, Moradi B, Aghamohammadi A. Proinflammatory cytokine gene single nucleotide polymorphisms in common variable immunodeficiency.// *Clin Exp Immunol*. 2009 Jan;155(1):21-7. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03790.x.
133. Riccio AM, Tosca MA, Cosentino C, Pallestrini E, Ameli F, Canonica GW, Ciprandi G. Cytokine pattern in allergic and non-allergic chronic rhinosinusitis in asthmatic children.// *Clin Exp Allergy*. 2002 Mar;32(3):422-6.
134. Robroeks CM, Rijkers GT, Jöbbsis Q, Hendriks HJ, Damoiseaux JG, Zimmermann LJ, van Schayck OP, Dompeling E. Increased cytokines,

- chemokines and soluble adhesion molecules in exhaled breath condensate of asthmatic children.// *Clin Exp Allergy*. 2010 Jan;40(1):77-84. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03397.x.
135. Sackesen C, Birben E, Soyer OU, Sahiner UM, Yavuz TS, Civelek E, Karabulut E, Akdis M, Akdis CA, Kalayci O. The effect of CD14 C159T polymorphism on in vitro IgE synthesis and cytokine production by PBMC from children with asthma.// *Allergy*. 2011 Jan;66(1):48-57. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02428.x.
136. Sánchez-Zauco N, Del Rio-Navarro B, Gallardo-Casas C, Del Rio-Chivardi J. High expression of Toll-like receptors 2 and 9 and Th1/Th2 cytokines profile in obese asthmatic children. // *Allergy Asthma Proc*. 2014 May-Jun;35(3):34-41. doi: 10.2500/aap.2014.35.3749.
137. Schneider D, Hong JY, Bowman ER, Chung Y, Nagarkar DR, McHenry CL, Goldsmith AM, Bentley JK, Lewis TC, Hershenson MB. Macrophage/epithelial cell CCL2 contributes to rhinovirus-induced hyperresponsiveness and inflammation in a mouse model of allergic airways disease.// *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013 Feb 1;304(3):L162-9. doi:10.1152/ajplung.00182.2012. Epub 2012 Nov 30.
138. Schuepbach-Mallepell S., Philippe V., Brügggen MC., Watanabe H., Roques S., Baldeschi C., Gaide O. Antagonistic effect of the inflammasome on thymic stromal lymphopoietin expression in the skin.// *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Dec;132(6):1348-57. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.033.
139. Sedgwick JB, Menon I, Gern JE, Busse WW. Effects of inflammatory cytokines on the permeability of human lung microvascular endothelial cell monolayers and differential eosinophil transmigration.// *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Nov;110(5):752-6.
140. Silva-Martins CL, Couto SC, Muniz-Junqueira MI. Inhaled corticosteroid treatment for 6 months was not sufficient to normalize phagocytosis in asthmatic children.// *Clin Transl Allergy*. 2013 Aug 30;3(1):28. doi: 10.1186/2045-7022-3-28.

141. Tadaki H, Arakawa H, Sugiyama M, Ozawa K, Mizuno T, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Association of cord blood cytokine levels with wheezy infants in the first year of life.// *Pediatr Allergy Immunol*. 2009 May;20(3):227-33. doi:10.1111/j.1399-3038.2008.00783.x.
142. Triantafilou K, Kar S, van Kuppeveld FJ, Triantafilou M. Rhinovirus-induced calcium flux triggers NLRP3 and NLRC5 activation in bronchial cells.// *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013 Dec;49(6):923-34. doi: 10.1165/rcmb.2013-0032OC.
143. Vizmanos-Lamotte G, Moreno-Galdó A, Muñoz X, Gómez-Ollés S, Gartner S, Cruz MJ. Induced sputum cell count and cytokine profile in atopic and non-atopic children with asthma.// *Pediatr Pulmonol*. 2013 Nov;48(11):1062-9. doi: 10.1002/ppul.22769. Epub 2013 Feb 8.
144. Wan KS, Chiu WH, Yang W. Asthma diagnosis and severity monitoring in primary school children: Essential role of sequential testing of exhaled nitric oxide.// *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013 Jul 2. pii: S0301-0546(13)00155-9. doi:10.1016/j.aller.2013.04.007.
145. Wilson KM, Weggate SC, Pier J, Weis E, Love T, Evans K, Chhibber A. Secondhand smoke exposure and serum cytokine levels in healthy children.// *Cytokine*. 2012 Oct;60(1):34-7. doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.236. Epub 2012 Jul 16.
146. Wu D, Tan W, Zhang Q, Zhang X, Song H. Effects of ozone exposure mediated by BEAS-2B cells on T cells activation: a possible link between environment and asthma.// *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014 Mar;32(1):25-33. doi:10.12932/AP0316.32.1.2014.
147. Zeyrek D, Demir E, Alpman A, Ozkinay F, Gulen F, Tanac R. Association of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in Turkish children with atopic asthma.// *Allergy Asthma Proc*. 2008 Sep-Oct;29(5):468-74. doi: 10.2500/aap.2008.29.3154