

На правах рукописи

Боярко Валентина Владимировна

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ВОСПАЛЕНИЯ В БРОНХАХ
ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

14.00.43 – пульмонология

Афтореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск 2006

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Волкова
Людмила Ивановна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Зарипова
Татьяна Николаевна

доктор медицинских наук, профессор

Черногорюк
Георгий Эдинович

Ведущая организация:

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита состоится «___» _____ 2006 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском государственном медицинском университете (634050, Томск, ул. Московский тракт, 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, Томск, пр. Ленина, 107)

Автореферат разослан «___» _____ 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Тюкалова Л.И.

Введение

Актуальность проблемы

По современным представлениям БА и ХОБЛ характеризуются как хроническое воспаление слизистой бронхов. Поэтому целью многих современных исследований является поиск маркеров воспаления для оценки степени тяжести и эффективности противовоспалительной терапии этих болезней.

До последнего времени бронхиальное воспаление определялось путем исследования клеточных и биохимических составляющих бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), брашбиопсий, биопсийного материала слизистой бронхов (ББ). Однако эти процедуры не могут повторяться многократно [Авдеев С.Н., 1997]. Следовательно, неинвазивные методы, и, в частности, исследование индуцированной мокроты (ИМ), могут служить альтернативой для изучения воспаления в бронхах. ИМ может быть использована для изучения клеточных и не клеточных показателей воспаления и, т. о. служить для оценки интенсивности воспаления при острых и хронических заболеваниях легких (БА, ХОБЛ) [Авдеев С.Н., 1997; Grootendorst D., 1997, Magnussen H, 1999]. Она, по мнению ряда исследователей, отражает картину воспаления в бронхах и удобна для мониторинга этого воспаления [Magnussen H, 1999, 2000]. Однако к настоящему времени имеется сравнительно небольшое количество исследований, посвященных изучению ИМ при ХОБЛ. Нет четких критериев оценки ее клеточного состава при разных формах БА как в период обострения, так и во время ремиссии. Разноречивы данные о взаимосвязи клеточного состава ИМ, БАЛ, ББ. Эти вопросы требуют дальнейшего изучения, поскольку они имеют практическое значение.

Особую роль в развитии воспаления воздухоносных путей при БА играет окись азота (NO) [Вознесенский, Н.А., 1998, Харитонов, С.А., 1997, Barnes P.J., 1995, 1999]. Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные позволяют предполагать, что синтез NO эпителиальными клетками в воздухоносных путях является специфичным по отношению к atopическому воспалению [Вознесенский, Н.А., 1998, Харитонов, С.А., 1997]. С тех пор, как установлено, что уровень NO в выдыхаемом воздухе больных БА значительно выше, чем у здоровых, определение NO стало использоваться как способ оценки активности воспаления и эффективности противовоспалительной терапии при БА [Вознесенский, Н.А., 1998, Харитонов, С.А., 1997, Barnes P.J., 1995, 1999].

Несмотря на то, что уже существует коммерческое оборудование и разработаны практические рекомендации по оценке NO, результаты исследований относительно роли и места NO в клинической практике продолжают оставаться неоднозначными. Это связано не только с условиями определения, но и с неоднородностью самого показателя у больных БА [Гельцер Б.И., 2003, Barnes P.J., 1999].

Т. о., изучение гиперпродукции NO при БА и других заболеваниях бронхов, исследование показателей активности синтеза NO и его роли в механизмах болезни, диагностике астмы имеет важное значение для понимания патогенеза заболевания и для решения важных клинических проблем.

Цель исследования: Изучение возможности использования клеточного состава индуцированной мокроты и метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха, индуцированной мокроте, бронхиальных смывах в оценке активности воспаления в бронхах и эффективности терапии при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких.

Задачи исследования:

1. Изучить цитологический состав индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, его изменения на фоне медикаментозной терапии и сопоставимость с цитологическим составом бронхоальвеолярных смывов.
2. Изучить содержание оксида азота в индуцированной мокроте, бронхиальных смывах и конденсате паров выдыхаемого воздуха и его динамику на фоне медикаментозной терапии при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких.
3. Изучить взаимосвязи между клинико-функциональными параметрами, уровнем метаболитов NO и клеточным составом индуцированной мокроты и бронхоальвеолярных смывов.
4. Оценить диагностическую и дифференциально-диагностическую значимость показателей цитологического состава индуцированной мокроты и содержания метаболитов NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких.

Научная новизна работы

Настоящее исследование позволило уточнить и дополнить имеющиеся представления о характере воспалительных изменений в бронхах при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких.

Впервые одновременно исследованы уровни метаболитов NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха, индуцированной мокроте и бронхиальных смывах у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. Установлены взаимосвязи между содержанием нитритов в КПВВ, ИМ и БС и такими клинико-функциональными показателями у больных БА и ХОБЛ, как степень тяжести, уровень ОФВ₁ и срок болезни. Установлены взаимосвязи между уровнем метаболитов NO в КПВВ, ИМ, БС с такими эффекторными клетками ИМ и БС, как макрофаги, эозинофилы при ЭкБА, нейтрофилы при ЭнБА. У больных ХОБЛ такая связь обнаружена с нейтрофилами и лимфоцитами ИМ и БС. Это позволяет рассматривать содержание метаболитов NO в исследованных жидкостях, как критерий выраженности воспаления в бронхах при БА и ХОБЛ.

Проведено параллельное исследование изменений в клеточном составе ИМ и уровня нитритов в КПВВ при БА и ХОБЛ на фоне медикаментозной терапии. Обоснована возможность использования ИМ и определения уровня NO в КПВВ в качестве маркеров обострения и критерия эффективности противовоспалительной терапии при БА и ХОБЛ.

Практическая значимость работы

Выявленные различия в клеточном составе индуцированной мокроты больных БА и ХОБЛ позволяют использовать метод ИМ, как дополнительный объективный критерий для диагностики и дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Различия в клеточном составе ИМ больных БА и ХОБЛ, в зависимости от степени тяжести и фазы заболевания, позволяют использовать исследование клеточного состава ИМ, как метод оценки выраженности воспалительного процесса в бронхиальном дереве при этих заболеваниях и эффективности медикаментозной терапии.

Определение NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха может быть использовано как дополнительный неинвазивный и доступный критерий диагностики БА и контроля эффективности противовоспалительной терапии при БА и ХОБЛ.

Получены данные, свидетельствующие о вовлечении в воспалительный процесс бронхиального дерева не только в фазу обострения, но и в фазу ремиссии БА и ХОБЛ, что расширяет наши представления о патогенезе и обосновывает необходимость длительной противовоспалительной терапии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клеточный состав индуцированной мокроты близок к таковому в бронхоальвеолярных смывах по содержанию эффекторных клеток и отражает воспалительный процесс в бронхах при бронхиальной астме и ХОБЛ.

2. Оксид азота (NO) является маркером интенсивности воспаления в бронхиальном дереве при бронхиальной астме. Уровень метаболитов в конденсате паров выдыхаемого воздуха, индуцированной мокроте и бронхоальвеолярных смывах зависит от выраженности обструкции, степени тяжести и длительности болезни.

3. При обострении ХОБЛ, в отличие от бронхиальной астмы, имеет место более низкая концентрация метаболитов NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха, супернатанте индуцированной мокроты и бронхоальвеолярных смывов. Содержание метаболитов NO зависит от степени тяжести ХОБЛ.

4. На фоне лечения ИКС в цитограммах индуцированной мокроты больных бронхиальной астмой снижается цитоз, количество эозинофилов, лимфоцитов и нейтрофилов, увеличивается доля макрофагов, уменьшается цитоз, у больных ХОБЛ увеличивается доля макрофагов, снижается цитоз, количество нейтрофилов и лимфоцитов. Уровень метаболитов NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха на фоне лечения ИКС значительно снижается уже через 1,5 месяца даже у больных не достигших клинической ремиссии заболевания и продолжает снижаться через 3 месяца. В фазу ремиссии у больных ХОБЛ происходит снижение концентрации метаболитов NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха, которая приближается через 3 месяца к показателям контроля.

5. В диагностике разных форм бронхиальной астмы достоверно значимыми оказались следующие показатели индуцированной мокроты – содержание эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов; в бронхоальвеолярных смывах –

уровень нейтрофилов, макрофагов, бронхиальных эпителиоцитов с признаками дистрофии, плоскоэпителиальных клеток, бокаловидных клеток, лимфоцитов. Для дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и ХОБЛ высоко информативным оказалось определение метаболитов NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха, индуцированной мокроте, бронхоальвеолярных смывах, а также составляющие цитогрaмм индуцированной мокроты – эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги и бронхоальвеолярных смывов – те же клетки и бронхиальный эпителий нормального строения.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику лечебной деятельности пульмонологического и терапевтического отделений городской больницы № 3 г. Томска. Полученные данные используются в лекционном материале по внутренним болезням для студентов лечебных факультетов СибГМУ и слушателей ТВМедИ.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на XV Европейском респираторном конгрессе (2005 г, Копенгаген), итоговой научно-практической конференции Томского военно-медицинского института (2005 г., г. Томск). Материалы работы представлены на VIII Международной конференции (2002 г., Турин), научно-практической конференции «Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири» (2005 г., Красноярск). Диссертация апробирована на заседании кафедры внутренних болезней педиатрического факультета СибГМУ (2006 г., г. Томск).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 4 статьи в центральной печати.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 36 таблиц, 21 рисунок, состоит из введения и следующих глав: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 44 отечественных и 175 зарубежных источника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего обследовано 149 больных, из них 108 пациентов с БА (68 женщины и 40 мужчин) и 41 пациент с ХОБЛ (16 женщин и 25 мужчин). Характеристика больных по возрасту и продолжительности болезни представлены в таблице 1.

Характеристика больных, взятых в исследование

Диагноз	Степень тяжести	Количество больных	Средний возраст (годы)	Средняя длительность заболевания (годы)
ЭкБА	легкая	43	26,5±1,6 (15 – 50)	7,2±1,2 (1 – 17)
	средняя	27		
	тяжелая	6		
ЭнБА	легкая	8	48,0±2,1 (20 – 76)	14,2±1,6 (1 – 30)
	средняя	20		
	тяжелая	4		
ХОБЛ	I стадия	12	42,8±1,5 (18 – 70)	10,1±1,5 (2 – 25)
	II стадия	20		
	III стадия	9		

Больные находились на стационарном лечении в пульмонологическом отделении городской больницы № 3.

Диагноз бронхиальной астмы ставился на основании жалоб на характерные приступы удушья, данных анамнеза, где учитывались аллергологический анамнез и положительные результаты кожных скарификационных тестов с пылевыми, бытовыми и эпидермальными аллергенами, клинической картины болезни, лабораторных и инструментальных методов исследования. При формулировке диагноза использовалась Международная статистическая классификация болезней. Согласно этой классификации, выделялись следующие формы БА: экзогенная (атопическая), эндогенная (неатопическая) [МКБ 10]. Степень тяжести БА определялась в соответствии с Глобальной инициативой по профилактике и лечению бронхиальной астмы [Gina, 2002].

У больных, обследованных в стадии обострения, степень тяжести БА определялась ретроспективно, по оценке этих показателей в период ремиссии.

Характеристика больных по форме, степени тяжести и фазе БА представлена в таблице 1.

Контрольную группу составили 40 здоровых волонтеров без легочной патологии (21 мужчина, 19 женщин в возрасте 21-36 лет, средний возраст 25,7±2,2 года). У 20 человек исследовалась ИМ и у 20 – метаболиты NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха.

Для ежедневного мониторинга бронхиальной проходимости применялись индивидуальные пикфлоуметры (Mini-Wright фирмы “Clement Clarke”, Великобритания; Clean фирмы “Jaeger”, Германия) с регистрацией пиковой скорости выдоха (ПСВ) в утренние и вечерние часы. Подсчитывались следующие пока-

затели – процентное значение ПСВ от должного значения (ПСВ, %), суточная и недельная вариабельность ПСВ.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось путем анализа кривой «поток-объем» и показателей спирометрии с использованием программного обеспечения SpiroVision II Spirometry System, USA.

Процедура бронхоальвеолярного лаважа осуществлялась через тубус бронхоскопа путем введения 100-150 мл стерильного изотонического раствора NaCl, подогретого до 37°C, с немедленной аспирацией в специальный силиконизированный контейнер. Обработка БС включала центрифугирование и приготовление из полученного осадка 3-4 мазков от одного больного.

Индуцированную мокроту получали после ингаляций стерильного раствора натрия хлорида через компрессорный небулайзер. Для вдыхания использовался раствор NaCl нескольких концентраций (3, 4 и 5 %). При получении необходимого для исследования объема мокроты (не менее 2 мл, со слизистогнойными включениями) процедура завершалась. Мокрота подвергалась лабораторной обработке не позднее, чем через 2 часа после ее получения.

Цитологические препараты ИМ и БС фиксировались раствором метанола и окрашивались по Романовскому-Гимза. Просмотр препаратов осуществлялся под иммерсией с использованием светоптического микроскопа «Биолам Ломо». Проводился дифференцированный подсчет 400 клеток, определялось процентное содержание каждого типа клеток с последующим пересчетом на абсолютное значение. Цитограмма ИМ включала следующие типы клеток: эозинофилы, нейтрофилы, альвеолярные макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки. В цитограммах БС дополнительно встречались эпителиоциты с признаками дистрофии (ДБЭ), бронхиальные эпителиоциты нормального строения (НБЭ), бокаловидные клетки (БК), клетки метаплазированного плоского эпителия (ПЭК).

Конденсат паров выдыхаемого воздуха собирали, используя метод, при котором пациент последовательно выдыхал через рот в отсутствие носового дыхания (на нос одевались назальные клипсы) в γ -образную полипропиленовую трубку с внутренним диаметром 5 мм, помещенную в стеклянную пробирку, опущенную в стакан со льдом. Данный способ позволяет получить необходимые для анализа 200 мкл дыхательного конденсата в течение 10-15 мин. Материалом для исследования в ИМ и жидкости БАЛ служил супернатант, полученный после центрифугирования при 4500 об./мин. Спектрофотометрический метод определения нитритов в водных растворах был выполнен по стандартной методике, основанной на цветной реакции с реактивом Грисса. Измерение проводили на микропланшетном спектрофотометре при 540 нм. Количество метаболитов NO в КПВВ, ИМ и жидкости БАЛ выражали в мкмоль/л.

Для статистической обработки данных, полученных при обследовании пациентов, была создана электронная база данных с использованием пакета Microsoft Excel 2002, с последующей обработкой на IBM совместимом компьютере с применением пакета программ STATISTICA 6.0 for Windows. Для оценки значимости различий показателей для согласованных групп использовался непараметрический критерий Вилкоксона, для несогласованных - Манна-Уитни. Для определения взаимосвязи изучаемых показателей проводился корреляци-

онный анализ Пирсона и Спирмана. Вероятность различий в группах считали статистически значимой при $p < 0,05$. Для оценки вклада изучаемых показателей в диагностику БА и ХОБЛ и контроль эффективности терапии проводился пошаговый дискриминантный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Сравнение цитологического состава индуцированной мокроты и бронхиальных смывов у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Цитограммы ИМ и БС у больных БА представлены преимущественно иммунокомпетентными клетками – макрофагами, эозинофилами, лимфоцитами и нейтрофилами (табл.2). Обращает на себя внимание большое содержание в БС клеток бронхиального эпителия нормального строения и с признаками дистрофии, бокаловидных клеток, в то время как в ИМ бронхиальный эпителий встречается в единичных пробах в очень небольшом количестве (около 1%). Цитоз достоверно выше в БС ($1,9 \pm 0,2$ и $1,5 \pm 0,2 \times 10^6/\text{мл}$ соответственно). Выявлено практически одинаковое количество макрофагов и лимфоцитов в БС и ИМ ($29,7 \pm 2,1$; $30,4 \pm 1,3$ и $8,6 \pm 1$; $7,6 \pm 2,5$ % соответственно), а доля нейтрофилов и эозинофилов оказалась большей в мокроте.

Таблица 2

Цитологический состав индуцированной мокроты и бронхоальвеолярных смывов у больных бронхиальной астмой ($X \pm x$)

Показатели	ИМ, n=43	БС, n=43
Цитоз, $\times 10^6/\text{мл}$	$1,5 \pm 0,2^{**}$	$1,9 \pm 0,2^{**}$
Макрофаги, %	$31,4 \pm 2,1$	$29,7 \pm 1,3$
Макрофаги, $\times 10^6/\text{мл}$	$0,41 \pm 0,08$	$0,48 \pm 0,08$
Нейтрофилы, %	$37,0 \pm 7,8^{***}$	$19,3 \pm 6,7^{***}$
Нейтрофилы, $\times 10^6/\text{мл}$	$0,52 \pm 0,16^{**}$	$0,38 \pm 0,2^{**}$
Эозинофилы, %	$16,2 \pm 3,7^{***}$	$5,5 \pm 1,8^{***}$
Эозинофилы, $\times 10^6/\text{мл}$	$0,2 \pm 0,05$	$0,1 \pm 0,03$
Лимфоциты, %	$7,6 \pm 2,5$	$8,6 \pm 1,6$
Лимфоциты, $\times 10^6/\text{мл}$	$0,08 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,03$
Бронхиальный эпителий нормального строения, %	0	$11,8 \pm 0,8$
Бронхиальный эпителий нормального строения, $\times 10^6/\text{мл}$	0	$0,26 \pm 0,08$
Бронхиальный эпителий с признаками дистрофии, %	$1,3 \pm 0,68$	$18,8 \pm 3,5^{***}$
Бронхиальный эпителий с признаками дистрофии, $\times 10^6/\text{мл}$	0	$0,33 \pm 0,06$
Бокаловидные клетки, %	0	$2,27 \pm 0,8$
Бокаловидные клетки, $\times 10^6/\text{мл}$	0	$0,04 \pm 0,01$
Плоскоэпителиальные клетки, %	0	$4,47 \pm 1,2$
Плоскоэпителиальные клетки, $\times 10^6/\text{мл}$	0	$0,09 \pm 0,03$

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверные отличия при сравнении ИМ и БС при БА

В БС у больных ХОБЛ наряду с клетками воспаления выявлено, также как при астме, значительное количество бронхиальных эпителиоцитов нормального строения и с признаками атрофии, дистрофии, метаплазии, бокаловидных клеток, в ИМ бронхиальный эпителий определялся лишь у 3 больных, в количестве менее 2 %. Достоверного различия цитоза в ИМ и БС не выявлено. Цитограммы ИМ и БС характеризуются нейтрофильным лейкоцитозом, при этом ИМ отличалась достоверно большим количеством нейтрофилов, чем БС ($70,2 \pm 4,3$ и $58,4 \pm 1,7$ соответственно). Количество лимфоцитов в БС и ИМ больных ХОБЛ достоверно не отличалось ($9,1 \pm 0,8$ и $8,9 \pm 1,1$ % соответственно), а доля эозинофилов оказалась большей в мокроте ($2,7 \pm 1,0$ и $0,85 \pm 0,1$ % соответственно). Содержание макрофагов в ИМ достоверно меньше, чем в БС ($16,8 \pm 1,4$ и $29,3 \pm 1,1$ %).

Таблица 3

Цитологический состав индуцированной мокроты и бронхоальвеолярных смывов у больных хронической обструктивной болезнью легких ($X \pm x$)

Показатели	ИМ, n=20	БС, n=20
Цитоз, $\times 10^6$ /мл	$2,6 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,3$
Макрофаги, %	$21,4 \pm 2,4$	$15,6 \pm 1,6^{**}$
Макрофаги, $\times 10^6$ /мл	$0,5 \pm 0,05$	$0,41 \pm 0,05$
Нейтрофилы, %	$70,2 \pm 4,3$	$58,4 \pm 1,7^{**}$
Нейтрофилы, $\times 10^6$ /мл	$1,8 \pm 0,25$	$1,2 \pm 0,15$
Эозинофилы, %	$2,7 \pm 1,0$	$0,85 \pm 0,1^{**}$
Эозинофилы, $\times 10^6$ /мл	$0,04 \pm 0,01$	$0,01 \pm 0,001^{**}$
Лимфоциты, %	$8,9 \pm 1,1$	$9,1 \pm 0,8$
Лимфоциты, $\times 10^6$ /мл	$0,2 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,02$
Бронхиальный эпителий нормального строения, %	0	$11,1 \pm 1,8$
Бронхиальный эпителий нормального строения, $\times 10^6$ /мл	0	$0,3 \pm 0,07$
Бронхиальный эпителий с признаками дистрофии, %	$1,6 \pm 0,02$	$15,6 \pm 1,8^{***}$
Бронхиальный эпителий с признаками дистрофии, $\times 10^6$ /мл	0	$0,42 \pm 0,06$
Бокаловидные клетки, %	0	$3,4 \pm 0,4$
Бокаловидные клетки, $\times 10^6$ /мл	0	$0,09 \pm 0,01$
Плоскоэпителиальные клетки, %	0	$3,9 \pm 0,4$
Плоскоэпителиальные клетки, $\times 10^6$ /мл	0	$0,1 \pm 0,01$

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверные отличия при сравнении ИМ и БАЛ при ХОБЛ

Т.о., несмотря на ряд отличий, можно сказать, что клеточный состав ИМ близок к таковому в БС по содержанию эффекторных клеток и отражает воспалительный процесс в бронхах. Но метод ИМ в связи с неинвазивностью предпочтителен и может быть использован даже у больных с тяжелыми нарушениями функции внешнего дыхания. Исследование может повторяться в динамике

неоднократно, соответственно его можно использовать для мониторинга воспаления в бронхиальном дереве и для контроля результатов лечения.

2. Изменения цитограмм индуцированной мокроты и клинко-функционального состояния больных на фоне лечения при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. На фоне терапии ИКС (будесонид, беклометозона дипропионат, флютиказон) в дозах, соответствующих ступенчатой схеме лечения БА, проведено повторное исследование цитограмм ИМ через 1,5 и 3 месяца после начала терапии. У больных БА при всех формах выявлено достоверное снижение числа приступов удушья в сутки, а также более редкое потребление симпатомиметиков короткого действия по сравнению с первым исследованием, которое проводилось в стадию обострения БА, до назначения базисной терапии. Также через 1,5 и 3 месяца лечения достоверно увеличились значения ПСВ и уменьшилась вариабельность ПСВ по сравнению с обострением. При сравнении средних величин показателей внешнего дыхания на фоне лечения найдено достоверное увеличение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, при чем у большей части больных ЭкБА через 3 месяца нарушений вентиляции не было обнаружено.

Изменения в составе ИМ через 1,5 и 3 месяца по сравнению с ИМ в стадию обострения представлены на рис. 1, 2. Оказалось, что через 1,5 месяца достоверно уменьшился цитоз во всех группах БА (ЭкБА – 1,5 и 0,98 x 10⁶/л соответственно; ЭнБА – 2,1 и 1,3 x 10⁶/л соответственно, p<0,001) и количество нейтрофилов при ЭнБА (52,6 ±4,8 и 27,3±2,4 % соответственно), другие показатели изменились незначительно. Через 3 месяца изменения в цитограммах ИМ оказались более выраженными. Достоверно, по сравнению с обострением и показателями через 1,5 месяца, во всех группах БА уменьшился цитоз (ЭкБА – 0,98 и 0,74 x 10⁶/л соответственно; ЭнБА – 1,3 и 1,0 x 10⁶/л соответственно, p<0,001) . Снизилось количество эозинофилов и нейтрофилов, в то же время, увеличилось содержание макрофагов при всех формах БА.

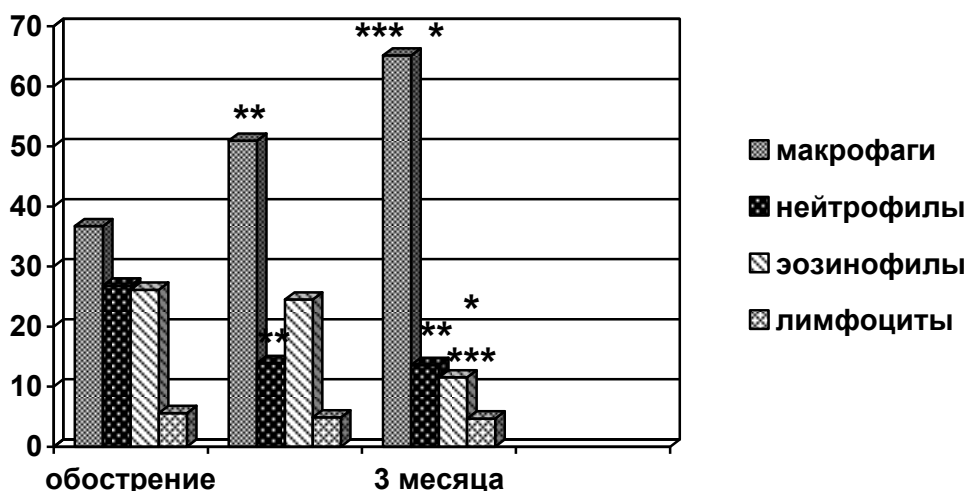


Рис. 1. Динамика цитограмм ИМ больных ЭкБА на фоне лечения ИКС, (%)
 ** – p<0,05; *** – p<0,001 – достоверные отличия по сравнению со стадией обострения; * – p<0,01 – достоверные отличия по сравнению с 1,5 месяцами на фоне лечения

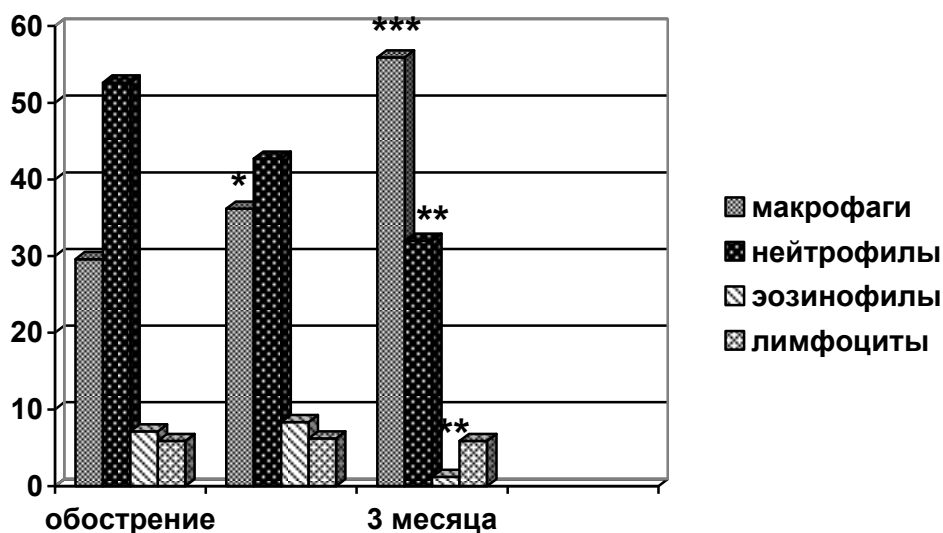


Рис. 2. Динамика цитограмм ИМ у больных ЭнБА на фоне лечения ИКС, (%)

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверные отличия при сравнении со стадией обострения

Эти данные свидетельствуют о том, что улучшение клинических показателей существенно опережает динамику в цитограммах ИМ. На фоне противовоспалительной терапии у больных астмой происходят существенные изменения в цитограммах ИМ, уменьшается содержание клеток воспаления – эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов, увеличивается уровень макрофагов, но эти показатели, все таки, не достигают таковых у здоровых.

Во всех группах больных ХОБЛ через 1,5 месяца лечения достоверно увеличились значения ПСВ, через 3 месяца этот показатель изменился незначительно. Достоверное улучшение функции внешнего дыхания через 3 месяца произошло только у больных со II степенью ХОБЛ, где увеличились показатели $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и ЖЕЛ. Вероятно, это связано с тем, что при I степени эти показатели пришли к норме уже через 1,5 месяца, а при III степени в большей степени выражены необратимые процессы в бронхах.

Изменения в цитограммах ИМ при ХОБЛ на фоне лечения представлены на рис. 3. Через 1,5 месяца достоверно уменьшился цитоз и количество нейтрофилов, увеличилось количество макрофагов во всех группах больных, особенно выраженное в I и II группах. Через 3 месяца еще уменьшилось количество нейтрофилов, лимфоцитов и цитоз, увеличился процент макрофагов, но эти изменения были недостоверны по сравнению с цитограммами через 1,5 месяца.

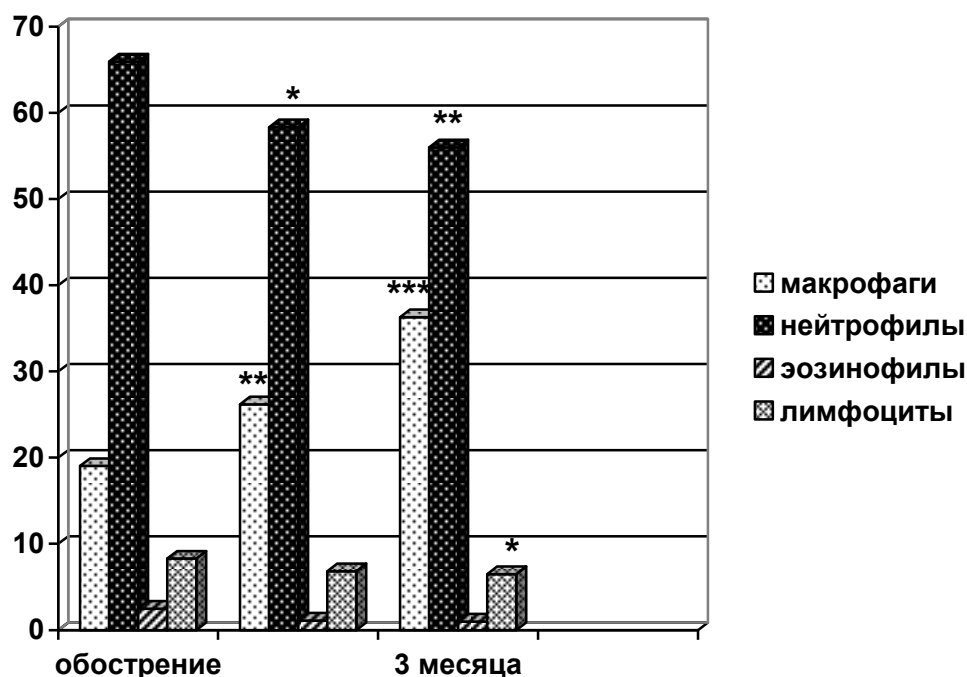


Рис. 3. Динамика цитогрaмм ИМ у больных ХОБЛ на фоне лечения, %
 * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверные отличия при сравнении со стадией обострения

3. Содержание метаболитов NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха, индуцированной мокроте, бронхиальных смывах у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. В результате проведенных исследований выявлено, что в КПВВ у здоровых людей присутствуют метаболиты NO (нитриты), причем у курящих здоровых их уровень достоверно ниже, чем у некурящих ($0,33 \pm 0,1$; $0,82 \pm 0,15$ мкмоль/л, $p < 0,05$). Поэтому в качестве контроля мы использовали показатели некурящих здоровых добровольцев. Уровень концентрации метаболитов в этой группе находился в диапазоне от 0,62 до 1,1 мкмоль/л (в среднем $0,82 \pm 0,15$ мкмоль/л).

Показатели уровня NO при разных формах БА представлены в таблице 4. Содержание метаболитов NO в КПВВ у больных БА в период обострения оказалось значительно выше по сравнению с контрольной группой. Содержание метаболитов NO при разных формах БА достоверно не отличается, т.е. уровень NO в КПВВ не зависит от формы БА.

Таблица 4

Содержание метаболитов NO в КПВВ у больных БА в стадии обострения при разных ее формах ($\bar{X} \pm x$)

Показатели	БА n=28	ЭкБА, n=17	ЭнБА, n=11	Контроль n=10
NO в КПВВ, мкмоль/л	$8,8 \pm 1,8^*$	$8,7 \pm 1,9^*$	$8,9 \pm 1,9^*$	$0,82 \pm 0,15$

* – $p < 0,001$ – достоверные отличия при сравнении с контролем

При легкой форме БА содержание метаболитов NO в КПВВ достоверно превышало контрольные значения. Среднетяжелая БА характеризовалась значительным усилением NO-продуцирующей функции дыхательных путей по сравнению со здоровыми и по отношению к легкой форме заболевания ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно). Уровень метаболитов NO в КПВВ при тяжелой БА был достоверно выше по сравнению с контролем, легкой и среднетяжелой астмой ($p < 0,001$; $p < 0,05$ соответственно). Эти данные представлены в таблице 5.

При проведении корреляционного анализа установлено, что степень увеличения концентрации нитритов в КПВВ у больных БА зависит от степени обструкции: чем меньше ОФВ₁, тем выше уровень нитритов ($r = -0,76$, $p < 0,01$). Кроме того, содержание метаболитов NO положительно коррелирует со степенью тяжести течения БА ($r = 0,68$, $p < 0,01$) и сроком болезни ($r = 0,41$, $p < 0,05$). Выявлена положительная корреляционная связь с степенью обратимости бронхиальной обструкции у больных с БА ($r = 0,52$, $p < 0,05$).

Таблица 5

Содержание метаболитов NO в КПВВ у больных БА в стадии обострения при разных степенях тяжести ($X \pm x$)

Показатели	БА, n=28	Легкая БА, n=12	Среднетяжелая БА, n=8	Тяжелая БА, n=8	Контроль n=10
NO в КПВВ, мкмоль/л	*** * 8,8 ± 1,8	*** * 7,5 ± 0,9	*** ** 9,7 ± 1,8	*** ** * 11,5 ± 0,5	0,8 ± 0,1

*** – $p < 0,001$ – достоверные отличия при сравнении с контролем

** – $p < 0,05$ – по сравнению с легкой степенью БА

* – $p < 0,05$ – по сравнению со средней степенью БА

Т.о., анализ результатов исследования показал, что NO-продуцирующая функция дыхательных путей усиливается по мере нарастания тяжести БА и значительно превышает таковую у здоровых.

У больных с ХОБЛ в период обострения заболевания тоже происходит повышение содержания метаболитов NO в КПВВ, их показатели достоверно выше, чем в контрольной группе ($5,2 \pm 2,3$ и $0,8 \pm 0,1$ мкмоль/л, соответственно). Достоверные различия выявлены в уровнях нитритов при разных степенях тяжести ХОБЛ, самые низкие показатели оказались у больных с I степенью тяжести, достоверно более высокие – при II и III степенях (табл. 6). Содержание метаболитов NO также, как и при БА зависит от степени обструкции: чем ниже ОФВ₁, тем выше уровень метаболитов NO ($r = -0,52$, $p < 0,05$) и прямо коррелирует со сроком болезни ($r = 0,42$, $p < 0,05$).

Таблица 6

Содержание метаболитов NO в КПВВ у больных ХОБЛ в стадии обострения при разных степенях тяжести ($\bar{X} \pm x$)

Показатели	ХОБЛ, n=30	I ст., n=12	II ст., n=9	III ст., n=9	Контроль n=10
метаболиты NO в КПВВ, мкмоль/л	*** * $5,2 \pm 0,8$	*** * $2,95 \pm 0,5$	*** * $4,98 \pm 0,7$	*** * $7,8 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,1$

* – $p < 0,05$; по сравнению I ст

** – $p < 0,05$; по сравнению со II ст

*** – $p < 0,001$ – достоверные отличия по сравнению с контролем

Сравнение содержания нитритов в КПВВ выявило достоверно более высокие показатели у больных БА, чем при ХОБЛ. Эти данные представлены на рис. 4.

Т.е., повышение метаболитов NO в КПВВ свойственно не только для БА, хотя их уровень значительно выше, чем при ХОБЛ.

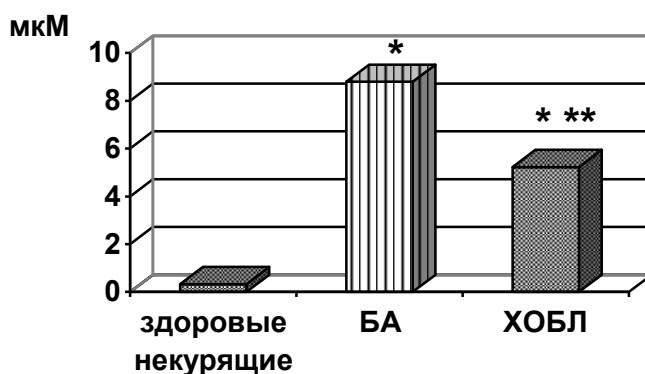


Рис. 4. Содержание метаболитов NO в КПВВ у здоровых и больных БА и ХОБЛ

* – по сравнению со здоровыми некурящими, $p < 0,01$

** – по сравнению с больными БА, $p < 0,01$

Сравнение уровня метаболитов NO в КПВВ, ИМ и БС у больных БА и ХОБЛ выявило достоверные различия. Эти результаты представлены на рис.5. Оказалось, что у больных БА содержание метаболитов NO в КПВВ и БС достоверно не отличалось и было выше, чем в ИМ. У больных ХОБЛ самый высокий уровень метаболитов NO выявлен в КПВВ, содержание нитритов в БС и ИМ практически не отличались.

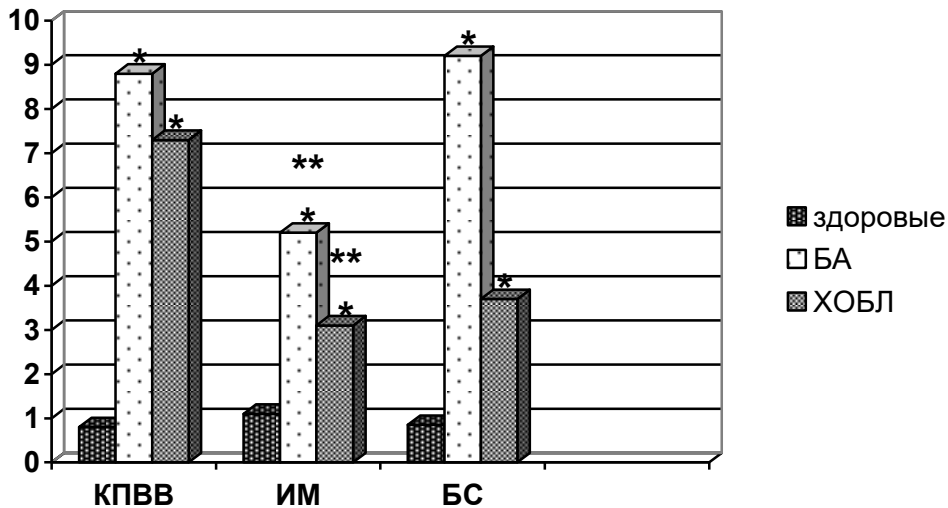


Рис.5. Сравнение содержания метаболитов NO в КПВВ, ИМ и БС у здоровых и больных БА и ХОБЛ

* - по сравнению со здоровыми, $p < 0,001$

** - по сравнению с КПВВ, $p < 0,05$

Уровень метаболитов NO в ИМ и БС также как и в КПВВ при БА прямо коррелирует со сроком болезни ($r=0,42$, $p < 0,05$; $r=0,41$, $p < 0,05$), степенью тяжести ($r=0,57$, $p < 0,05$; $r=0,43$, $p < 0,05$), а с уровнем ОФВ₁ существует обратная связь ($r = -0,64$, $p < 0,001$; $r = -0,39$, $p < 0,05$). При ХОБЛ выявлена прямая связь со стадией ($r=0,54$, $p < 0,05$; $r=0,41$, $p < 0,05$) и сроком болезни ($r=0,57$, $p < 0,05$; $r=0,43$, $p < 0,05$) и обратная связь с уровнем ОФВ₁ ($r = -0,67$, $p < 0,001$; $r = -0,52$, $p < 0,01$).

Корреляционный анализ также выявил, что между содержанием нитритов в КПВВ, ИМ и жидкости БС у больных БА и ХОБЛ существует прямая связь ($r=0,57$, $p < 0,01$; $r=0,73$, $p < 0,01$ и $r=0,58$, $p < 0,01$; $r=0,47$, $p < 0,01$, соответственно).

Т.о., учитывая полученные данные можно сделать вывод, что исследование метаболитов NO в КПВВ может служить альтернативой определению их в ИМ и БС в связи с неинвазивностью и простотой определения.

4. Содержание метаболитов NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких на фоне медикаментозной терапии. Через 1,5 месяца лечения ИКС уровень нитритов в КПВВ у больных БА снижается по сравнению с обострением заболевания, но остается выше, чем в группе контроля ($3,9 \pm 0,8$ и $0,8 \pm 0,1$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,001$). Через 3 месяца регулярного лечения ИКС в общей группе больных БА уровень метаболитов NO снизился до $2,6 \pm 0,6$ мкмоль/л, что достоверно ниже показателя через 1,5 месяца, но все еще достоверно выше, чем в группе контроля.

На фоне медикаментозной терапии у больных ХОБЛ через 1,5 месяца уровень метаболита NO в КПВВ достоверно снизился по сравнению с обострением ($5,2 \pm 2,3$; $1,3 \pm 0,5$ мкмоль/л, соответственно, $p < 0,01$) и почти достиг по-

казателей в контрольной группе. Через 3 месяца содержание нитритов хотя достоверно не изменилось, но все же еще больше приблизилось к контрольному ($1,1 \pm 0,3$ и $0,8 \pm 0,1$ мкмоль/л соответственно).

5. Корреляционные связи между клеточным составом индуцированной мокроты, бронхиальных смывов и уровнем NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха, индуцированной мокроте и лаважной жидкости при бронхиальной астме. Проведенный корреляционный анализ выявил определенные взаимосвязи между цитологическим составом ИМ и уровнем нитритов в КПВВ у больных БА. Оказалось, что содержание NO в КПВВ прямо коррелирует с клеточностью (цитозом) ИМ, эта взаимосвязь прослеживается как в стадию обострения, так и в последующем, через 1,5 и 3 месяца ($r=0,45$; $r=0,38$; $r=0,41$ соответственно, $p<0,05$). Положительная корреляционная связь выявлена между макрофагами мокроты и NO в КПВВ ($r=0,61$, $p<0,01$). В общей группе БА взаимосвязи содержания метаболитов NO с эозинофилами ИМ не было обнаружено. Но анализ корреляций в зависимости от формы БА выявил прямую связь между процентным соотношением эозинофилов в ИМ и уровнем NO в КПВВ у больных с экзогенной формой БА ($r=0,44$, $p<0,05$), что косвенно может говорить о связи уровня NO с атопией. Кроме того, выявлена прямая корреляционная связь содержания NO в КПВВ и долей лимфоцитов в ИМ ($r=0,38$, $p<0,05$). Прослеживаются, в той или иной степени выраженные связи с большинством эффекторных клеток ИМ и уровнем NO в КПВВ.

Похожие корреляционные связи прослеживаются между NO в КПВВ и цитологическим составом БС. В частности, обнаружена прямая связь между содержанием NO в КПВВ цитозом и абсолютным числом эозинофилов БС ($r=0,44$; $r=0,38$, $p<0,05$). Прямые корреляции обнаружены с эпителиальными клетками БС, с процентом и абсолютным числом ПЭК и содержанием NO в КПВВ ($r=0,52$, $p<0,05$).

Уровень нитритов в ИМ при БА так же, как и в КПВВ, прямо связан с цитозом и абсолютным содержанием лимфоцитов в мокроте. Прослеживается слабая корреляционная связь уровня NO и содержанием эозинофилов в ИМ ($r=0,27$, $p=0,052$). В группе ЭкБА (атопической) эта связь выражена больше ($r=0,48$; $p<0,05$).

Самые разнообразные связи выявлены между уровнем NO в БС и их цитологическим составом. Прямая корреляционная связь обнаружена между цитозом БС и уровнем NO ($r=0,44$, $p<0,05$). Не обнаружено достоверной связи NO в БС и эозинофилами, но выявлена положительная корреляционная связь между нитритами и нейтрофилами БС ($r=0,38$, $p<0,05$). Из большого количества эпителиоцитов БС, прямая связь обнаружена только с ПЭК ($r=0,52$, $p<0,05$).

6. Взаимосвязи между клеточным составом индуцированной мокроты и бронхиальных смывов и уровнем метаболитов NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха, индуцированной мокроте, бронхиальных смывах при хронической обструктивной болезни легких. Выявлены следующие связи уровня NO в КПВВ и цитологией мокроты больных ХОБЛ – положительная корреляция с

клеточностью, которая сохраняется через 1,5 и 3 месяца на фоне лечения ($r=0,43$, $r=0,41$, $r=0,40$, $p<0,05$); с содержанием макрофагов мокроты, которая прослеживается только в стадию обострения ($r=0,48$, $p<0,01$). Наиболее интересной можно считать связь уровня NO в КПВВ и нейтрофилами ИМ, при чем и с процентным соотношением, и с абсолютным числом ($r=0,40$, $p=0,01$ и $r=0,41$, $p=0,01$ соответственно). Эта связь сохраняется с абсолютным числом нейтрофилов через 1,5 и 3 месяца после лечения ($r=0,40$; $r=0,38$, $p<0,05$).

Между метаболитами NO в КПВВ и цитологией БС выявлены следующие положительные взаимосвязи: между уровнем NO и цитозом; NO и абсолютным числом эозинофилов; NO и абсолютным числом ПЭК.

При анализе связей между содержанием метаболитов NO в ИМ и клеточным составом ИМ выявлено, что существует прямая связь с цитозом, нейтрофилами ИМ ($r=0,58$, $p=0,0004$ и $r=0,50$, $p=0,002$ соответственно), а также с макрофагами мокроты ($r=0,53$, $p=0,001$). Это еще раз свидетельствует о прямой связи уровня NO с выраженностью воспаления в дыхательных путях.

Уровень NO в БС прямо связан с цитозом БС ($r=0,35$, $p=0,03$). Положительные корреляции уровня метаболитов NO в БС обнаружены с процентом и абсолютным числом нейтрофилов БС ($r=0,32$; $r=0,51$, $p<0,05$). Уровень метаболитов NO в БС, кроме того, прямо связан с ДБЭ ($r=0,32$, $p<0,05$).

7. Значимость цитологических показателей индуцированной мокроты и бронхиальных смывов и содержания метаболитов NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха, индуцированной мокроте и бронхиальных смывах для дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Для определения значимости изученных нами показателей в диагностике разных форм БА и ХОБЛ мы применили пошаговый дискриминантный анализ. Были использованы первые две канонические линейные дискриминантные функции, с уровнем значимости $p<0,001$ и с суммарным вкладом в дисперсию признаков более 90 %.

В диагностике разных форм БА цитологические показатели по значимости распределились следующим образом: в ИМ – это содержание эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов; в БС – это уровень нейтрофилов, макрофагов, ДБЭ, ПЭК, БК, лимфоцитов. Наиболее информативные показатели клеточного состава ИМ и БС для дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ это – содержание эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов в ИМ; уровень макрофагов, НБЭ, нейтрофилов, эозинофилов в БС. Точность диагностики по выбранным параметрам от 85 до 100 %.

Определение метаболитов NO в КПВВ, ИМ и БС оказалось высоко значимым ($p<0,00001$) для дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ, точность диагностики по этим параметрам составила 100%. В то же время для распознавания разных форм БА эти показатели оказались мало значимыми. Это еще раз подтвердило, что уровень метаболитов NO в исследованных средах не зависит от формы БА.

Комплексное использование цитологического исследования ИМ, БС и определения метаболитов NO в разных биологических средах точность диагно-

стики разных форм БА и ХОБЛ увеличивает до 100 % (табл.7). Рис. 6 убедительно подтверждает значимость выше описанных показателей для диагностики разных форм БА и ХОБЛ. Наиболее значимыми показателями в оценке эффективности проводимой медикаментозной терапии при БА оказались - концентрация метаболитов NO в КПВВ и количество эозинофилов в ИМ. Для оценки эффективности проводимой медикаментозной терапии при ХОБЛ значимыми оказались – концентрация метаболитов NO в КПВВ и количество нейтрофилов в ИМ.

Таблица 7

Диагностическая значимость показателей цитологического состава и содержания метаболитов NO в индуцированной мокроте, бронхоальвеолярных смывах и конденсате паров выдыхаемого воздуха, включенных в дискриминантную функцию для дифференциального диагноза разных форм БА и ХОБЛ

Показатели		Эндогенная	Экзогенная	ХОБЛ
Число пациентов, n		11	17	20
Правильная классификация, %		100	100	100
Лямбда Уилкса и уровень значимости для включенных в уравнение ЛДФ, цитологических и биохимических показателей	NO в КПВВ	0,005, p=0,0008		
	NO в ИМ	0,003, p=0,0315		
	NO в БС	0,003, p=0,0288		
	НФ %, ИМ	0,006, p=0,0002		
	НФ x 10 ⁶ , ИМ	0,005, p=0,0007		
	ЭФ %, ИМ	0,005, p=0,0012		
	ЭФ x 10 ⁶ ИМ	0,003, p=0,0393		
	ЛЦ %, ИМ	0,003, p=0,0214		
	НФ %, БС	0,008, p=0,00001		
	МФ x 10 ⁶ БС	0,005, p=0,0016		
	ДБЭ %, БС	0,005, p=0,0012		
	НБЭ %, БС	0,006, p=0,0003		
	БК %, БС	0,004, p=0,0031		
		Лямбда Уилкса=0,002; F = 17,26; p <0,00001		

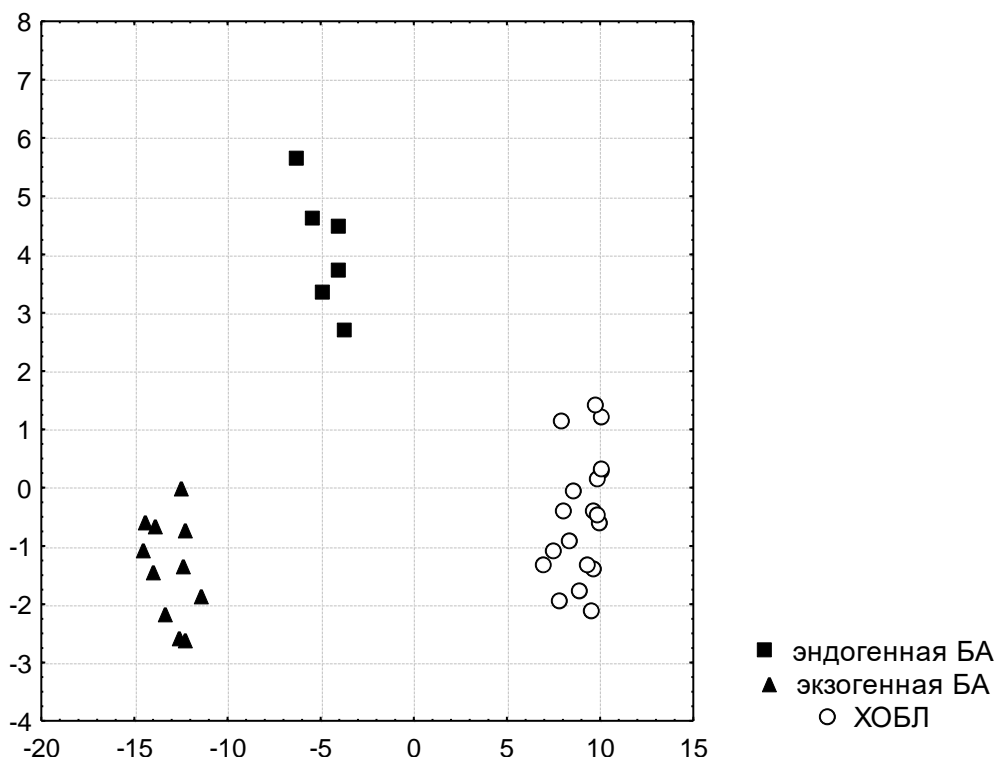


Рис. 6. Положение исследованных групп больных в координатах первой и второй канонических линейных дискриминантных функций в зависимости от цитологических показателей ИМ и БС и исследования метаболитов NO в КПВВ, ИМ, БС.

ВЫВОДЫ

1. Цитологический состав индуцированной мокроты близок к клеточному составу бронхоальвеолярных смывов и отражает выраженность воспалительного процесса в слизистой бронхов.

2. На фоне лечения ИКС в цитограммах индуцированной мокроты больных бронхиальной астмой снижается цитоз, уменьшается количество эозинофилов, лимфоцитов и нейтрофилов, увеличивается доля макрофагов. При этом улучшение клинико-функциональных показателей опережает положительную динамику в цитограммах индуцированной мокроты.

3. Содержание метаболитов NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха, индуцированной мокроте и бронхоальвеолярных смывах при БА достоверно выше, чем при ХОБЛ, и зависит от степени тяжести и от срока болезни БА и ХОБЛ.

4. У больных БА на фоне лечения ИКС содержание метаболитов NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха достоверно снижается уже через 1,5 месяца и продолжает снижаться через 3 месяца терапии. Исследование метаболитов NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха может быть использовано для контроля эффективности базисной терапии.

5. У больных ХОБЛ уровень метаболитов NO через 1,5 и 3 месяца медикаментозной терапии достоверно снижается и приближается к контрольным значениям.

6. Содержание метаболитов NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха, индуцированной мокроте и бронхоальвеолярных смывах у больных БА и ХОБЛ положительно коррелирует между собой.

7. Наиболее значимыми для дифференциальной диагностики разных форм БА являются следующие показатели: количество эозинофилов и нейтрофилов в индуцированной мокроте, количество макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и бронхиального эпителия нормального строения в бронхоальвеолярных смывах. В дифференциальной диагностике БА и ХОБЛ наибольшее значение имеют содержание макрофагов, нейтрофилов и эозинофилов в индуцированной мокроте, эозинофилов, нейтрофилов, бронхиального эпителия с признаками дистрофии и бокаловидных клеток в бронхоальвеолярных смывах, метаболитов NO в дыхательном конденсате.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленные существенные различия цитологического состава индуцированной мокроты при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких позволяют использовать исследование цитограмм индуцированной мокроты для диагностики и дифференциальной диагностики этих заболеваний.

2. Клеточный состав индуцированной мокроты отражает изменения в бронхиальном дереве на фоне лечения у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, т.е., может быть использован для мониторинга эффективности проводимой медикаментозной терапии.

3. Определение метаболитов NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха может быть использовано в качестве дополнительного критерия диагностики и дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, а также эффективности проводимой терапии.

4. Через 3 месяца терапии ИКС у больных бронхиальной астмой цитологический состав индуцированной мокроты и содержание NO в конденсате паров выдыхаемого воздуха не достигли контрольных результатов, что говорит о персистирующем воспалении и обосновывает необходимость длительной противовоспалительной терапии.

Список печатных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Цитологическая характеристика индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом // Актуальные вопросы экспериментальной морфологии / Сборник научных трудов, посвященный 70-летию заслуженного деятеля науки, профессора Рыжова А.И. – Томск, 1999. – С.134-136. – соавт.: Геренг Е.А., Плешко Р.И., Суходоло И.В., Волкова Л.И.
2. Сравнительная характеристика клеточного состава индуцированной мокроты и бронхоальвеолярного лаважа у больных atopической бронхиальной астмой // Вестник СГМУ. – 2000. - № 1. – С.59-62. – соавт.: Суходоло И.В., Плешко Р.И., Геренг Е.А., Саликаева Ю.О., Волкова Л.И., Будкова А.А.

3. Эффективность эrespала при обострении хронического бронхита // IV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Материалы. – М., 2000. – С.126-127. – соавт.: Букреева Е.Б., Волкова Л.И., Польща Н.Г., Геренг Е.А.
4. Цитологическая характеристика индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом // 10 Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Материалы. – С-Петербург, 2000. – С. 28. – соавт.: Волкова Л.И.
5. Опыт применения фенспирида (эrespала) при обострении хронического бронхита // Клиническая фармакология и терапия. – 2000. - № 9(5). – С. 35-38. – соавт.: Букреева Е.Б., Волкова Л.И., Польща Н.Г., Геренг Е.А.
6. Цитологический состав индуцированной мокроты и бронхиальных смывов у больных бронхиальной астмой // 11 Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Материалы. – М., 2001. – С. 24. – соавт.: Волкова Л.И., Саликаева Ю.О.
7. Сравнительная цитологическая характеристика индуцированной мокроты, бронхиальных смывов и биопсий слизистой оболочки бронхов у больных хроническим обструктивным бронхитом // Сибирский медицинский журнал. № 1-2. – 2002. – С.8-11. – соавт.: Суходоло И.В., Плешко Р.И., Геренг Е.А., Саликаева Ю.О., Будкова А.А.
8. Сравнительный анализ индуцированной мокроты и бронхиальных смывов при астме // 12 Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Материалы. – М., 2002. – С.49. – соавт.: Волкова Л.И., Саликаева Ю.О.
9. Характеристика клеточного и биохимического профиля индуцированной мокроты и крови у курящих и некурящих здоровых // Пульмонология. – 2004. – № 2. – 2004. С.78-82. – соавт.: Волкова Л.И., Букреева Е.Б., Польща Н.Г., Дементьева Е.А., Нестерович С.В., Акбашева О.Е.
10. Investigation of nitric oxide level in the exhaled breath condensate in asthma and COPD patients // European Respiratory Journal. Abstracts 15 th ERS Annual Congress. – Copenhagen. – 2005. – V.26. – P.49. – 281p. – P.1887. – Volkova L.I.
11. Оксид азота (NO) – маркер воспаления при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких // Материалы научно-практической конференции «Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири». – Красноярск. – 2005. – С. 351-353. – соавт.: Волкова Л.И., Еремина Т.А.
12. Значение исследования индуцированной мокроты в клинической практике // 15 Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Материалы. – М., 2005. – С.78. – соавт.: Волкова Л.И., Аничкина О.А., Капитанова Д.В., Смирнова С.В., Филонова Н.Н.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА – бронхиальная астма
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
ББ – бронхиальная биопсия
БББ – бронхиальная браш-биопсия
БК – бокаловидные клетки
БС – бронхоальвеолярные смывы
БФС – бронхофиброскопия
ДБЭ – дистрофический бронхиальный эпителий
ИМ – индуцированная мокрота
КПВВ – конденсат паров выдыхаемого воздуха
ЛЦ – лимфоциты
МФ – макрофаги
НБЭ – нормальный бронхиальный эпителий
НФ – нейтрофилы
НО – оксид азота
ПЭК – плоскоэпителиальные клетки
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЭкБА – экзогенная бронхиальная астма
ЭнБА – эндогенная бронхиальная астма
ЭФ – эозинофилы