

ТУРДИБЕКОВ ХУСАН ИБРАГИМОВИЧ



КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

5

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

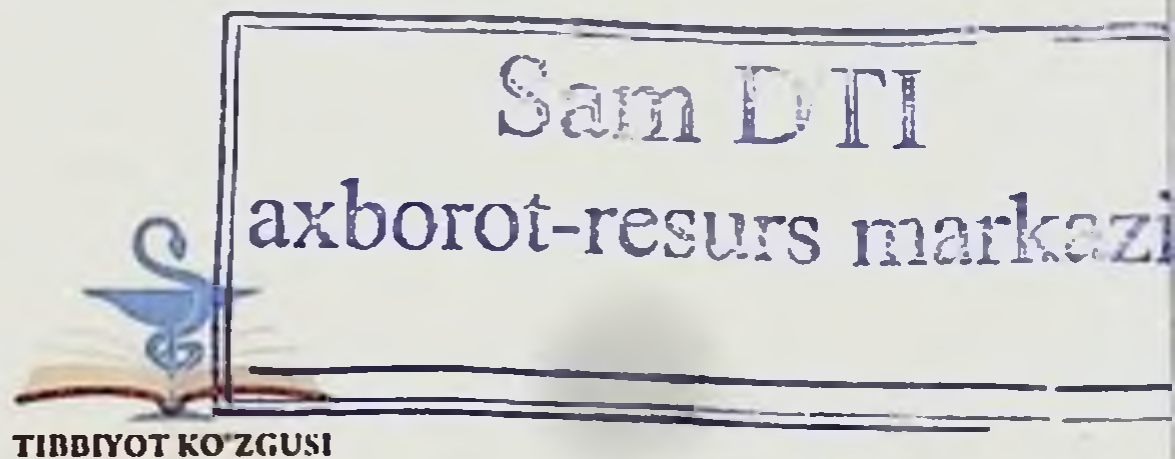
ТУРДИБЕКОВ ХУСАН ИБРАГИМОВИЧ



КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Монография

Монография утверждено Ученым Советом
Самаркандского государственного медицинского института
«27» январь 2021 год. Протокол № 6



TIBBiyOT KO'ZGUSI

САМАРКАНД 2021

УДК: 616.248

КБК: 54.12

Т 86

Турдибеков Х.И.

Клинико-иммунологические и молекулярно-генетические аспекты формирования бронхиальной астмы [текст] / Х.И. Турдибеков. - Самарканд: TIBBIYOT KO'ZGUSI, 2021. - 112 с.

Рецензенты:

Ташкенбаева Э. Н.

д.м.н., доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней №2 Самаркандского государственного медицинского института

Исмаилова А.А.

д.м.н., профессор, заведующая лабораторией фундаментальной иммунологии Института иммунологии и геномики человека АН РУз

В данной монографии освещены вопросы клинического течения, патогенеза заболевания многофакторной природы - бронхиальной астмы. Рассмотрены генетические аспекты и описаны молекулярно-генетические и современные иммунологические подходы для диагностики и прогноза данного заболевания. На страницах данной монографии представлены авторские работы, материалы научных исследований, основанные на собственных научных исследованиях, проведенные на уровне современных достижений отечественной и зарубежной медицины.

Монография предназначена для врачей общей практики, практических врачей иммунологов, пульмонологов, терапевтов, а также может быть полезной для студентов медицинских ВУЗов.

ISBN 978-9943-7153-4-9

© Х.И. ТУРДИБЕКОВ. 2021 г.

© TIBBIYOT KO'ZGUSI, 2021 г.

ВВЕДЕНИЕ

Рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА) наряду с увеличением числа пациентов с тяжелым ее течением диктует необходимость расшифровки механизмов генетической детерминации особенностей гомеостаза организма и его иммунореактивности в ответ на воздействие болезнетворных факторов при формировании патологического процесса в легких [36,45,53,72].

Хорошо известно, что БА является сложным мультифакториальным хроническим воспалительным заболеванием, обусловленным IgE-зависимым механизмом иммунного ответа. В настоящее время БА считается гетерогенным заболеванием в своем патогенезе, который может быть основан на истинных (иммунологических) аллергических, так и псевдоаллергических (неиммунологических) механизмах, объединенные общим патогенетическим звеном - высвобождением медиаторов аллергии, которые оказывают повреждающее воздействие на бронхи [4,17,23,56,59,89,107,117].

Наблюдения последних лет свидетельствуют о том, что среди больных БА преобладают атопические формы заболевания. Как известно, в развитии атопической БА важнейшая роль принадлежит первому (реагинзависимому) типу аллергических реакций, который развивается по типу Th2 зависимого ответа и контролируется посредством цитокиновых взаимодействий с участием IL-1, IL-3, IL-4, IL-6 и др. [4,21,27,56,63,107]. Оценка уровней цитокинов, в частности, с использованием иммуноферментных диагностических тест-систем позволяет по-новому подойти к изучению состояния иммунной системы организма в клинической практике. Изучение иммунорегуляторных медиаторов у больных БА, с одной стороны, способствует получению информации о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, тяжести воспалительного процесса, соотношении процессов активации Th 1 и 2-типов при различных вариантах течения патологического процесса, а с другой - исследовать вовлеченность конкретных звеньев иммунитета в наследственно детерминированные механизмы патогенеза заболевания.

В настоящее время имеется значительное количество данных о существовании генов, функции белковых продуктов которых тесно связаны с развитием БА. Изучение функций гена β_2 -адренорецептора (ADRB2), продукты экспрессии которого могут создать условия для формирования предрасположенности к хронической бронхолегочной патологии, ведется относительно недавно [9, 185, 200], при этом одним из активно изучаемых направлений исследований является полиморфизм гена ADRB2, проявляющийся заменой глутамина на глутаминовую кислоту в 27-й аминокислотной позиции белка (Gln27Glu)[55,70,79,115,119,133]. Однако, четких и достоверных данных о роли гена ADRB2 в индукции и патогенезе БА, явно, недостаточно.

Очевидно, что исследование характера функционирования иммунной системы у пациентов с различными формами БА в зависимости от ADRB2 генетического профиля дает возможность уточнить особенности генетически обусловленных механизмов иммунных процессов, лежащих в основе разнообразия клинического течения БА. Все изложенное выше определяет актуальность данной проблемы.

Глава I.

**РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ
ФАКТОРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

**Итоги и перспективы клинических и иммунологических
исследований при бронхиальной астме**

В последние годы БА стала очень распространенным заболеванием, которое занимает видное место в общей структуре заболеваемости. БА является серьезной проблемой для здоровья - 300 миллионов пациентов во всем мире страдают БА, распространенность БА в разных странах мира колеблется от 1 до 18% [53,73,100,122]. Современные научные прогнозы предполагают, что тенденция увеличения числа пациентов с БА сохранится в ближайшие десятилетия [7,23,36]. Установлено, что в России на долю тяжелой БА (ТБА) приходится более 20%, в то время как в США – менее 5-8%. Необходимо подчеркнуть, что данная проблема остро стоит и в нашей стране, также в таких странах как ФРГ, Великобритания, Франция, Япония и другие [45,58].

**Клиника, диагностика и лечение бронхиальной астмы,
ключевые положения**

Классификация БА, созданная в 1969 г. А. Д. Адо и П. К. Булатовым, включающая этапы, тяжесть и фазы течения заболевания, дополненная Г.Б. Федосеевым (1982) клинико-патогенетическими вариантами течения БА, в течение многих лет использовалась с целью уточнения отдельных аспектов индивидуальной диагностики, лечения и профилактики обострений. Согласно этой классификации, основными вариантами БА являются инфекционно-зависимый и атопический. Кроме них, в перечень включены дисгормональный, дисадренергический, нервно-психический, аутоиммунный и холинергические варианты, аспириновая астма и астма физического усилия.

Классификация БА, созданная в 1969 г. А. Д. Адо и П. К. Булатовым, включающая этапы, тяжесть и стадию заболевания, дополненная Г.Ф. Федосеевым (1982), использовались в течение

многих лет для уточнения некоторых аспектов индивидуальной диагностики, лечения и профилактики обострений. Согласно этой классификации, основными вариантами БА являются инфекционный и атопический. Кроме того, в список входят дисгормональный, дисадренергический, нервно-психический, аутоиммунный и холинергические варианты, аспириновая астма и астма физического усилия.

Преимущественно этиологический принцип оценки БА отражен в Международной классификации болезней (X пересмотр, МКБ-10), подготовленной Всемирной организацией здравоохранения (Женева, 1992). Атопическая астма с указанием экзогенного аллергена может быть отнесена в рубрику 45.0 МКБ-X (преимущественно аллергическая астма). Все остальные клинко-патогенетические варианты (инфекционно-зависимый, дисгормональный, дисадренергический, нервно-психический, аутоиммунный и холинергические варианты, аспириновая астма и астма физического усилия) могут быть включены в рубрику 45.1 (неаллергическая астма). Сочетание клинко-патогенетических вариантов относится к рубрике 45.8 (смешанная астма). В тех случаях, когда клинко-патогенетический вариант диагностировать не удастся, используется рубрика 45.9 (не уточненная астма). Кроме того, к рубрике 46.0 относится астматический статус как самостоятельная форма тяжелой астмы [46].

На современном этапе существует понимание того, что предпочтительна единая стратегия лечения, независимо от этиологических факторов и патогенетических механизмов воспаления при БА. В связи с этим оправдано и целесообразно использование классификации БА по степени тяжести процесса, предложенной экспертами ВОЗ и Национального института сердца, легких и крови США в 1993 г. - Global Initiative for Asthma (GINA) и пересмотренной периодически до 2019 г. внесениями изменений и дополнений [72,73,64]. Классификация БА по степени тяжести течения в данное время представляется практически более важной, так как она обуславливает принципиальные вопросы тактики ведения больного.

При лечении БА медицинские работники сталкиваются с проблемами, связанными со спецификой местных условий, любым использованием ресурсов и возможностей национальных систем здравоохранения. Исходя из этого Глобальная стратегия по

управлению и профилактике астмы (Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA), призванная поднять осведомленность медицинских работников и общества об этом заболевании, ежегодно публикует обновленные рекомендации, где отражены новые доказательства, принятые в ходе исследований БА. Актуальность ежегодных рекомендаций GINA заключается в комплексном подходе, который можно адаптировать не только к местным условиям, но и к отдельным пациентам.

Критерии степени тяжести БА:

- Клинические: количество ночных приступов в неделю и количество дневных приступов в день и в неделю, выраженность нарушений физической активности и нарушения сна;
- Объективные показатели бронхиальной проницаемости: объем форсированного выдоха в секунду (ОФВ₁) или максимальная скорость выдоха (ПСВ), суточное изменение ПСВ;
- Терапия, получаемая пациентами.

Можно выделить четыре ступени заболевания в зависимости от степени тяжести:

Ступень I: лёгкая интермиттирующая БА. Симптомы (одышка, кашель, хрипы) отмечаются реже одного раза в неделю. Ночные приступы случаются не чаще 2 раз в месяц. В межприступный период симптомы отсутствуют, функция легких в норме - ОФВ₁ и ПСВ >80% от соответствующих значений, суточная вариация ПСВ составляет < 20%.

Ступень II: лёгкая персистирующая БА. Симптомы возникают раз в неделю или чаще, но не каждый день. Ночные приступы чаще 2 раз в месяц. Зажигание может мешать нормальному функционированию и сну. Вне приступа на ПСВ и ОФВ₁ приходилось >80% соответствующих значений, с ежедневным изменением ПСВ на 20-30%, что указывает на увеличение реактивности бронхов.

Ступень III: персистирующая БА средней степени тяжести. Симптомы возникают каждый день, обострения нарушают физическую активность и сон, снижают качество жизни. Ночные приступы случаются чаще 1 раза в неделю. Пациентам нельзя принимать краткосрочные агонисты β_2 -адренорецепторов без ежедневного приема. ПСВ и ОФВ₁ составляют 60–80% от требуемых значений, тогда как колебания ПСВ превышают 30%.

Степень IV: тяжёлая персистирующая БА. Симптомы сохраняются в течение дня. Часто встречаются диагноз и нарушения сна. Проявления болезни ограничивают физические нагрузки. ПСВ и ОФВ₁ составляют менее 60 процентов соответствующих значений вне приступа, в то время как суточные колебания ПСВ составляют более 30%.

Астматический статус (status asthmaticus) - серьезным и опасным для жизни состоянием является приступ с длительной одышкой, который не может быть устранен в течение нескольких часов с помощью традиционных лекарств от астмы. Различают анафилактическую (быстрое развитие) и метаболическую (прогрессирующее развитие) формы астмы. Клинически полное отсутствие бронхиальной проходимости проявляется неэффективным кашлем, тяжелой гипоксией, явными обструктивными явлениями вплоть до повышенной резистентности к бронхолитикам. В некоторых случаях могут появиться признаки передозировки β_2 -агонистов и метилксантинов.

В сентябре 2019 г. на Конгрессе Европейского респираторного общества была представлена и позже опубликована обновленная версия рекомендаций по ведению пациентов с БА GINA. В 2019 г. отчет GINA отражает наиболее важные изменения в ведении больных БА за последний период.

Основные изменения в отчете GINA-2019:

➤ В целях безопасности терапии GINA больше не рекомендует начинать лечение только β_2 -агонистами короткого действия (КБА). Хотя препараты этой группы обеспечивают кратковременное облегчение симптомов БА, использование КБА не предотвращает серьезных обострений, а регулярное или частое использование этих препаратов увеличивает риск обострения.

➤ Сегодня ингаляционные кортикостероиды (ИКС) рекомендуются всем взрослым и подросткам, страдающим астмой, по требованию (при легкой форме астмы) или для контроля ежедневных симптомов, чтобы уменьшить симптомы и снизить риск серьезных обострений.

Почему есть опасения по поводу монотерапии КБА? Более 50 лет, когда БА считали заболеванием, проявляющимся в виде бронхоспазма, многие рекомендации предлагали лечить его только

при необходимости. Однако теперь известно, что у большинства пациентов развивается хроническое воспаление дыхательных путей, даже если симптомы астмы повторяются или возникают редко. Хотя КБА быстро снимает симптомы, связанные с одышкой, монотерапия этой группой препаратов связана с повышенным риском приступов астмы и снижением функции легких.

При хорошо контролируемой астме пациенты могут:

- ✓ не ощущать неприятных симптомов днем и ночью;
- ✓ прием минимальных количеств препаратов;
- ✓ вести эффективный, физически активный образ жизни;
- ✓ имеет нормальную или близкую к нормальной функцию легких;
- ✓ предотвратить серьезное прогрессирование заболевания (приступы или обострения).

Приступы могут быть фатальными у пациентов с неконтролируемой астмой. Однако обострение заболевания может начаться и у пациентов с контролируемой БА, поэтому у каждого из них должен быть индивидуальный план действий при астме.

Диагностические критерии БА в клинической практике. Хотя существуют различные типы БА, как хронического воспаления дыхательных путей, это заболевание характеризуется двумя основными особенностями:

- респираторные симптомы в анамнезе (одышка, хрипы, стеснение в груди и кашель), которые различаются по времени и интенсивности;
- вариабельность ограничения воздушного потока.

Клинические признаки и симптомы, используемые для диагностики БА:

Менеджмент БА. Управление БА основано на непрерывном цикле из 3 действий подряд: оценка симптомов, лечение, ответ на терапию. Долгосрочные цели лечения БА - снизить риск обострения и поддерживать долгосрочный контроль над симптомами. Это необходимо для уменьшения поражения дыхательных путей пациента и предотвращения риска развития возможных побочных эффектов препаратов. Лечение астмы должно проводиться индивидуально с учетом степени контроля симптомов, фенотипических особенностей и наличия факторов риска для

усиления конкретных характеристик пациента, а также эффективности, безопасности и доступности лекарств.

Стратегия терапии БА. Для контроля над симптомами БА и снижения риска формирования осложнений GINA-2019 предлагает ступенчатый подход (рис. 1.1.).

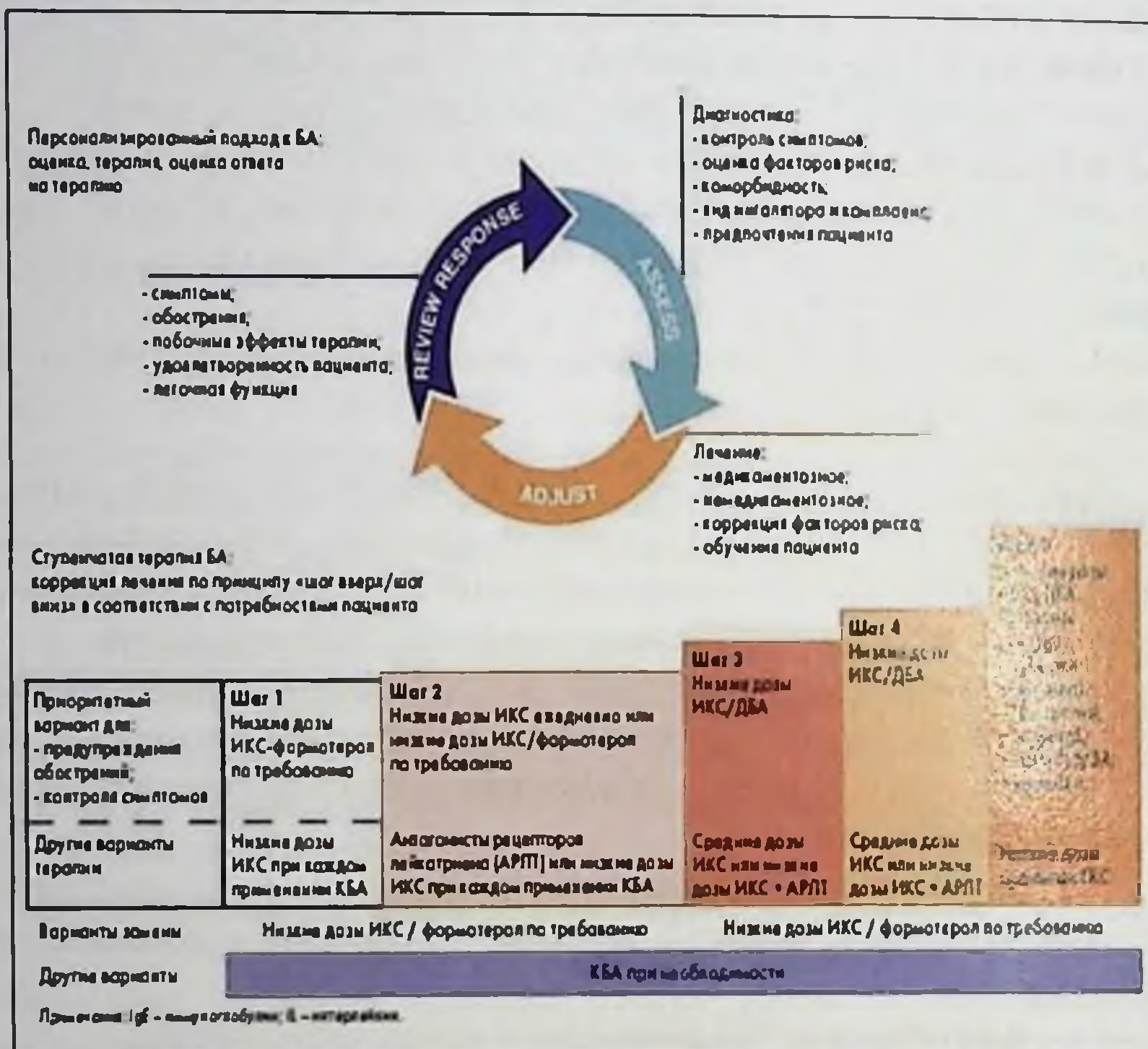


Рис. Стратегия ступенчатой терапии БА у взрослых и подростков ≥12 лет

Для скорого достижения целей лечения ИКС рекомендуется применять как можно быстрее после установления диагноза БА, так как:

- тяжелые обострения могут развиваться также при легкой форме астмы;
- низкие дозы ИКС значительно снижают количество госпитализаций и смертей от астмы;
- ИКС в низких дозах очень эффективен для предотвращения тяжелых обострений, уменьшения симптомов, улучшения функции легких и предотвращения бронхоспазма даже у пациентов с физической астмой;

– у пациентов с тяжелыми обострениями, не принимавших ИКС, долгосрочная функция легких была значительно снижена по сравнению с теми, кто использовал ИКС в качестве начального препарата;

– в случае бронхиальной астмы, развивающейся в результате профессиональной деятельности, раннее прекращение контакта с аллергеном на фоне первичной терапии ИКС значительно увеличивает вероятность полного выздоровления.

Суточные дозы ИКС, используемые для контроля симптомов БА у больных приведены в таблице 1.1.

Таблица 1.1.

Низкий, средние и высокие суточные дозы ИКС (МКГ) для лечения взрослых пациентов и подростков.

ИКС	дозы		
	Низкие	Средние	Высокие
БДП (ХФК)	200-500	>500-1000	>1000
БДП (ГФК)	100-200	>200-400	>400
Будесонид (сухопорошковый ингалятор)	200-400	>400-800	>800
Циклесонид (ГФА)	80-160	>160-320	>320
Флутиказона фууроат (сухопорошковый ингалятор)	100	Не используется	200
Флутиказона пропионат (сухопорошковый ингалятор)	100-250	>250-500	>500
Флутиказона пропионат (ГФА)	100-250	>250-500	>500
Мометазона фууроат	110-220	>220-440	>440
Триамценолона ацетонид	400-800	>800-1200	>1200

Примечание: БДП – бекламетазона дипропионат; ХФК – хлорофлюорокарбон-содержащий ингалятор; ГФА – гидрофлюороуглеводород-содержащий ингалятор.

Научный комитет GINA отмечает, что эти таблицы не представляют эквивалентность, а скорее представляют собой приблизительное клиническое сравнение, основанное на результатах исследований и имеющихся данных о препаратах. Низкие дозы ИКС имеют клинические преимущества для большинства пациентов с астмой. Однако чувствительность к этой группе препаратов варьируется от пациента к пациенту. Например, некоторым пациентам с неконтролируемой астмой может потребоваться ИКС в умеренных дозах, несмотря на хорошую приверженность низким дозам лекарств и правильную технику дыхания.

Если заболевание пациента впервые проявляется обострением или тяжелыми неконтролируемыми симптомами, рекомендуется начать лечение пероральными кортикостероидами короткого действия и продолжить лечение ИКС / ДБА в средних дозах.

СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ БА. Эта терапия применяется в зависимости от индивидуальной клинической ситуации. Пациенты с плохо контролируемой астмой должны быть проверены на соблюдение режима лечения, правильную технику дыхания и наличие сопутствующих заболеваний, прежде чем пересматривать лечение.

Шаг I. Низкие дозы ИКС / формотерола по требованию. Рекомендуется пациентам, у которых симптомы проявляются реже двух раз в месяц и которые не подвержены риску обострения. Необходимость использования этих препаратов на этом этапе была подтверждена результатами крупных исследований, сравнивающих эффективность низких доз будесонида с формотеролом по сравнению с монотерапией СВА (O'Byrne et al., NEJMed 2018). Хотя были получены доказательства для будесонида с формотеролом, также может использоваться комбинация БДП / формотерол. Эти препараты хорошо зарекомендовали себя на более поздних этапах лечения (3-5 шаги).

Шаг II. Низкие дозы ИКС ежедневно и КБА при необходимости или низкие дозы ИКС/формотерол по требованию. Необходимость такого «сопровождения» КБА была подтверждена многочисленными рандомизированными контролируруемыми и последующими исследованиями,

показывающими, что регулярное использование очень низких доз ИКС усугубляет, снижает риск госпитализации и смерти (Reddel et al., Lancet 2017)..

Шаг III. Низкие дозы ИКС/ДБА+КБА по необходимости или низкие дозы ИКС/формотерол в качестве поддерживающей терапии. По сравнению с 2018 годом данная рекомендация не изменилась. Также важно проверить, соблюдает ли пациент терапию и правильную технику дыхания, прежде чем перейти к этапу III.

По сравнению с 2018 годом эта рекомендация не изменилась. Также важно убедиться, что пациент скорректировал терапию и технику дыхания, прежде чем перейти к этапу III.

Прочие варианты терапии:

- Умеренные дозы ИКС либо низкие дозы ИКС+АРЛТ;
- У взрослых пациентов с предрасположенностью к клещам домашней пыли и сопутствующим аллергическим ринитом, принимающим ИКС, при прогнозируемом $ОФВ_1 \geq 70\%$, следует рассмотреть возможность применения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ-терапия).

Шаг IV. Низкие дозы ИКС/формотерол либо средние дозы ИКС/ДБА+КБА при необходимости. Поскольку индивидуальная чувствительность к ИКС варьируется, повышение дозы (до средних доз) может быть эффективным у некоторых пациентов с неконтролируемыми низкими дозами ИКС/ДБА БА.

Другие варианты терапии:

- Добавление тиотропия пациентам старше 6 лет с обострениями в анамнезе;
- Увеличить дозу ИКС/ДБА (до высокого уровня) (с учетом увеличения возможных побочных эффектов ИКС);
- Рассмотреть вопрос о терапии АСИТ при приеме ИКС у взрослых пациентов, подверженных воздействию домашней пыли, а также при аллергическом рините и обострениях (расчетный $ОФВ_1 \geq 70\%$).

Шаг V. Углубленная диагностика (изучение фенотипа) и добавочная терапия. При неконтролируемых на Шаге IV симптомах и/или обострениях БА пациента нужно направить на

следующий этап специализированной помощи. Карманное руководство GINA-2019 включает соответствующие алгоритмы принятия решений по оценке и лечению БА у взрослых и подростков с тяжелой БА.

Как часто пересматривается режим лечения пациентов с БА?

После начала лечения пациентка должна находиться под наблюдением в течение 1-3 месяцев, затем каждые 3-12 месяцев, за исключением беременности, в целях контроля; в этом случае пациента следует направлять каждые 4-6 недель. При обострении болезни следует сделать следующий визит к врачу в течение недели.

В целом, частота пересмотра схемы терапии зависит от исходного уровня контроля симптомов пациентом, его реакции на предыдущее лечение, а также его или ее способности и готовности самостоятельно справляться с астмой в соответствии с планом действий, согласованным с лечащим врачом.

Переход к следующему этапу лечения астмы:

Для БА характерна вариабельность течения, поэтому может возникнуть необходимость пересмотреть лечение заболевания на любом этапе терапии:

➤ непрерывный «step up» (не менее 2-3 месяцев): сохранение и / или обострение симптомов в течение 2-3 месяцев терапии. Прежде чем перейти к следующему этапу, необходимо оценить наиболее частые причины плохого контроля (неправильная техника ингаляции, плохое соблюдение терапии, переменные факторы риска (курение), сопутствующие заболевания и т. д.);

➤ краткосрочный «step up» (1-2 недели) применяется при возникновении эпизода вирусной инфекции или аллергии;

➤ ежедневная корректировка поддерживающей терапии при необходимости или у пациентов с легкой степенью астмы, постоянно получающих низкие дозы ИКС/формотерола.

Переход к следующему шагу («step down» - «опускание»), когда достигается контроль БА.

После использования и поддержания контроля над симптомами в течение 3 месяцев можно рассмотреть возможность отмены или

снижения дозы некоторых лекарств для снижения риска побочных эффектов. Для этого необходимо выполнить ряд условий:

- выбрать удобный период для отмены препарата (отсутствие беременности, эпизоды респираторной инфекции, пациент не в командировке;
- определить исходное клиническое состояние (контроль симптомов, показатели функции легких), записанный план действий при астме и тщательное наблюдение за пациентом;
- полная отмена ИКС у взрослых и подростков с астмой не рекомендуется (за исключением временной необходимости для подтверждения диагноза астмы).

Схемы снижения дозы ИКС детально описаны в разделах 3-9 полного отчета GINA-2019 [73].

Немедикаментозные методы лечения для достижения контроля БА.

Другие методы лечения, которые помогают контролировать симптомы и снижают риск обострений, можно рассматривать как дополнение к лекарственной терапии. Доказательства высокого уровня были получены для следующих рекомендаций:

- отказ от курения: при каждом посещении пациента обращайтесь внимание на необходимость бросить курить, предоставляя ему доступ к соответствующим советам и информационным ресурсам; а также посоветовать родственникам или иждивенцам пациента исключить курение в его окружении;
- поощряйте людей, страдающих астмой, регулярно заниматься спортом, что благотворно влияет на общее состояние здоровья. Посоветуйте пациенту облегчить бронхоспазм, связанный с физической нагрузкой;
- профессиональная астма: изучите полный анамнез, определите воздействие профессиональных аллергенов и, если возможно, устраните;
- нестероидные противовоспалительные средства: перед назначением этой группы препаратов определите наличие либо отсутствие БА. Хотя воздействие аллергенов у восприимчивых пациентов может привести к развитию клинических проявлений астмы, фактически невозможно прекратить контакт с ними. Кроме

того, не рекомендуется предотвращение некоторых патогенов (упражнения, смех), вызывающих астматические симптомы, а другие факторы (вирусная инфекция, стресс) контролируются с помощью лекарств [26,73].

Ключевым понятием в определении термина ТБА служит обострение болезни, угрожающее жизни и резкое снижение эффективности лекарственных препаратов. Так, Л. М. Огородова формулирует определение ТБА как неконтролируемого процесса, не отвечающего на оптимальное лечение позитивными сдвигами в состоянии пациента [24].

Эксперты Европейского респираторного общества дают следующее определение ТБА: недостаточно контролируемое состояние, проявляющееся эпизодическими обострениями, персистирующей и варьирующей обструкцией дыхательных путей, постоянной потребностью в β_2 -агонистах короткого действия, несмотря на применение адекватной дозы глюкокортикостероидов (ГКС) [19,24].

Следует отметить, что история тяжелой БА начинается с 1968 г., когда Schwartz и коллеги описали группу из 6 пациентов, нечувствительных к терапии внутривенным кортизолом [24]. В 1977 г. Turner-Warwick указал на наличие среди астматиков пациентов с нестабильной астмой и хаотическими флюктуациями ПСВ, несмотря на применение высоких доз кортикостероидов, а также пациентов с чувствительностью к бронходилататорам, но сохраняющих необратимость обструкции после курса системных стероидов. Первый вариант заболевания был назван «хрупким (brittle)», второй – «необратимый».

В настоящее время существует ряд терминов, описывающих тяжелую обострение астмы. Термин «тяжелое обострение астмы» или «острая тяжелая астма» был введен в повседневную жизнь британскими авторами в начале 1980-х годов. Этот термин, вероятно, более правомерен, поскольку подчеркивает главное отличие этого состояния - его тяжесть [1].

S. Holgate в своей монографии «Difficult asthma» 1999 г. предлагает разделение патологического процесса на 4 формы [65]:

1. Острая тяжелая астма с повторными приступами. Status asthmaticus;
2. Хроническая сложная астма;
3. Хаотичная и непредсказуемо нестабильная (хрупкая) астма (интермиттирующая тяжелая астма, характеризующаяся внезапными острыми приступами, развивающимися в течение менее чем трех часов на фоне хорошо контролируемой астмы);
4. Фатальная астма.

Итоговый документ рабочей группы экспертов по ТБА Европейского респираторного общества, опубликованный в 1999 г., включает следующие типы заболевания:

1. Фатальная или близкая к фатальной астмы. Наблюдаются эпизоды астмы, сопровождающиеся гиперкапнией и требующие ИВЛ. Пациенты этой группы могут испытывать повторные жизнеугрожающие приступы, несмотря на проводимую адекватную терапию.

2. Интермиттирующая астма. «Хрупкая» (brittle) астма характеризуется внезапными острыми приступами без объективной причины и на фоне почти нормальной функции бронхов или хорошо управляемой астмы. В эту группу входят пациенты с ночной и утренней астмой.

3. Хроническая астма со стойкой бронхиальной обструкцией.

Терминологическое разнообразие отражает неоднородность тяжелых форм заболевания, определяя тактику стратифицированного ведения данной категории пациентов. Так, при угрожающих жизни состояниях (астматическое состояние, астма со смертельным исходом, приступ удушья, внезапный приступ астмы) требуется интенсивная терапия, при тяжелой хронической и нестабильной астме - коррекция основной терапии.

Что касается роли факторов, предрасполагающих к неконтролируемой астме, большинство из них влияют как на начало заболевания, так и на его неконтролируемость. К ним относятся гайморит, различные заболевания верхних дыхательных путей, расстройства голосовых связок, контакт с аллергеном, эмоциональные и психологические факторы, чрезмерное употребление β_2 -агонистов, курение [37,46].

Ретроспективный анализ смертности от астмы и почти смертельной астмы выделяет следующие факторы риска: женский пол, возраст (до 25 лет), воздействие высоких уровней аллергенов (например, альтернария), психологические расстройства, статус этнического меньшинства, курение, опасные для жизни эпизоды перенесенной астмы, непоследовательное врачебное наблюдение [99].

При астме ГКС являются основой лечения [37,46]. При использовании для этой цели как ингаляционные, так и системные кортикостероиды обладают иммуносупрессивным действием, что объясняется уменьшением количества Т-клеток и репрессией генов цитокинов в Т-клетках. ГКС индуцирует апоптоз Т-клеток, тем самым уменьшая иммунно-чувствительные популяции Th1 и Th2 и проявляя их противовоспалительные эффекты за счет снижения продукции цитокинов [54].

Таким образом, приведенные данные научных исследований характеризуют сложность вопросов, касающихся определения фенотипов, патогенетических аспектов, ответов на фармакотерапию при БА.

Современные аспекты иммунологических механизмов в развитии бронхиальной астмы

Известно, что характер клинических проявлений БА, как и других заболеваний, в определенной степени определяется особенностями патогенеза заболевания. В связи с этим роль иммунологических механизмов в патогенезе данной патологии широко обсуждается в исследованиях, посвященных изучению БА. Современная концепция патогенеза БА основана на признании ведущей роли в развитии IgE-опосредованных механизмов, приводящих к формированию иммунного (аллергического) воспаления дыхательных путей, что является патогенетической основой этого заболевания. При всех клинических вариантах БА имеют место разные типы иммунологических реакций. Степень их выраженности и стадия развития зависят от тяжести астмы. На патохимической стадии происходит образование и освобождение из активированных клеток цитокинов, приводящих к развитию воспаления и гиперреактивности бронхов [4,27,89].

Патофизиологическая стадия сопровождается нарушением баланса цитокинов, других биологических веществ, дефицитом антиоксидантной и антипротеолитической систем в тканях бронхов и легких. При этом формируется бронхоспазм, обтурация бронхов за счет гиперсекреции, дискринии, отека слизистой, нарушения мукоцилиарного клиренса. При БА к данным механизмам присоединяются фиброз базальной мембраны и ремоделирование бронхов, которое приведено в рис. 2. [3,45,47,121].

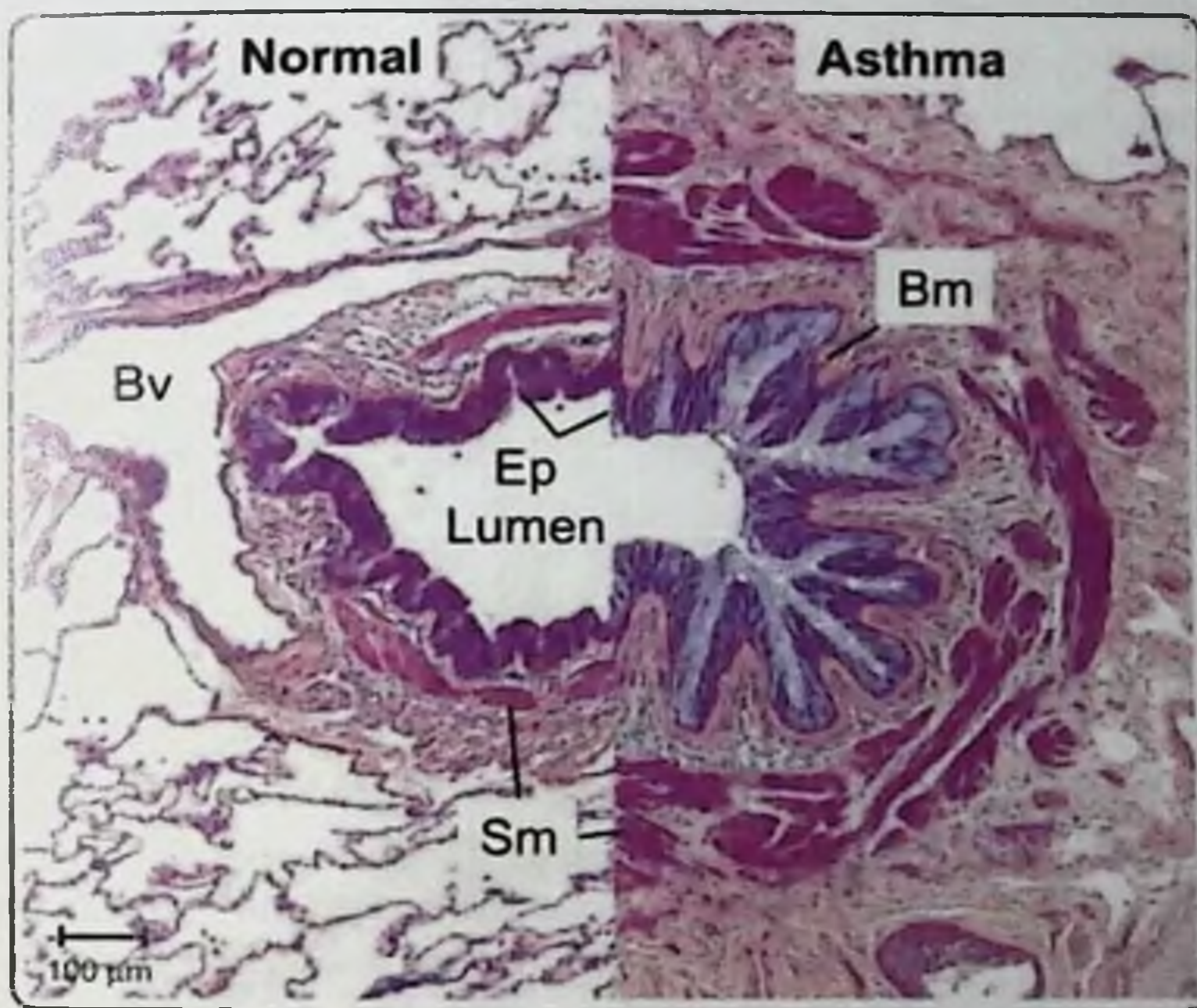


Рис. 1.2.

Дыхательные пути при астме претерпевают значительные структурные изменения. Дыхательные пути среднего размера у здорового человека и пациента с тяжелой астмой были вырезаны и окрашены с использованием пентахрома Мовата. Эпителий при астме демонстрирует гиперплазию и гиперсекрецию слизистой (синий), а также значительное утолщение базальной мембраны (Bm).

Объем гладкой мускулатуры (Sm) также увеличивается при астме. Масштабная линейка 100 мкм.

Сокращения: Bv - кровеносный сосуд; Ep, эпителий; Bm, базальная мембрана; Cm, гладкая мускулатура.

В формировании обструкции бронхов участвуют иммунные реакции I, III и IV типов (по классификации R. Coombs и P. Gell). Аллергические реакции I типа свойственны аллергической (атопической, экзогенной) БА – той форме заболевания, которая формируется в результате сенсибилизации больных к неинфекционным (бытовым, пылевым, эпидермальным и др.) аллергенам. Природа реагинов была выяснена в 60-х годах, когда был описан новый класс иммуноглобулинов - IgE и установлено, что антитела (реагины), ответственные за развитие аллергических реакций немедленного типа, относятся к иммуноглобулинам этого класса [25.39.42].

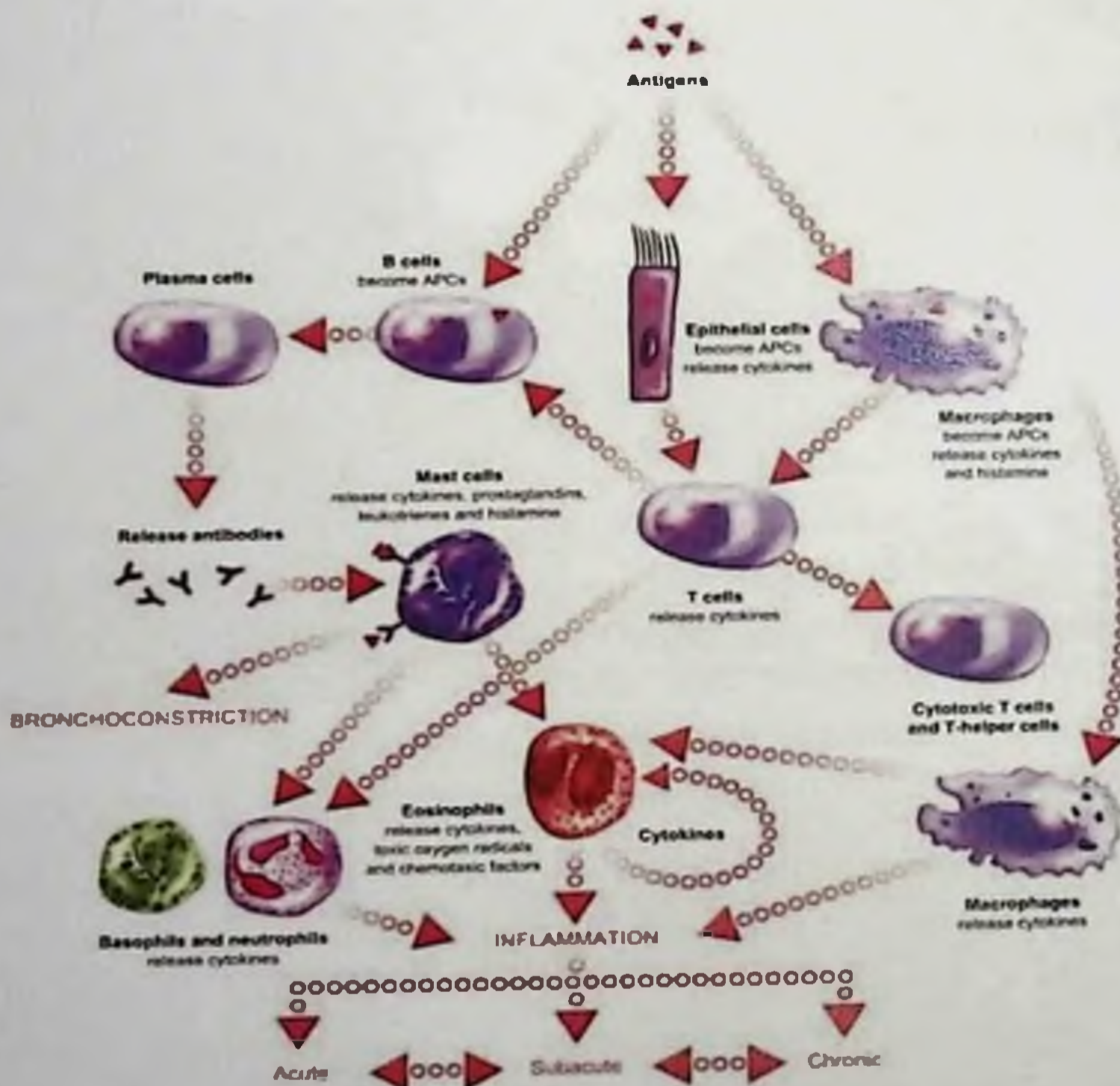


Рис. 1.3.

Th2 клетки выделяют интерлейкины, которые инициируют развитие аллергических реакций у склонных к ним субъектов, а их активация сопровождается увеличением концентрации IgE. Влияние цитокинов на IgE-опосредованную аллергию может осуществляться на уровне образования антител класса IgE; на уровне роста и дифференцировки эффекторных клеток аллергии; на уровне синтеза этими клетками эффекторных медиаторов аллергии (Рис. 1.3).

Воспалительный каскад при астме. Острая фаза воспаления запускается, когда вдыхаемые аллергены захватываются антигенпрезентирующими клетками (эпителиальными клетками, дендритными клетками, макрофагами) и представляются Т-клеткам. Активированные клетки Th 2 заставляют В-клетки превращаться в плазматические клетки, продуцирующие антитела. Плазматические клетки выделяют антиген-специфический IgE, который связывается с рецепторами IgE на тучных клетках. Активированные тучные клетки дегранулируют, высвобождая гистамин, который связывается с рецепторами гладкомышечных клеток дыхательных путей, вызывая сокращение и сужение дыхательных путей. Повторные приступы острого воспаления могут привести к хроническому воспалению со стойкой эозинофилией и / или нейтрофилией дыхательных путей.

Изображение любезно предоставлено EPG Online на сайте www.epghealthmedia.com.

Сокращение: APC - антигенпрезентирующая клетка.

Для нарушений иммунокомпетентной системы неаллергической БА (НБА) более характерны реакции гиперчувствительности III и IV типов. Патогенез НБА более сложный, чем АБА. Появлению первых приступов удушья может предшествовать инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания. При этом сенсибилизация носит эндогенный характер. Микробный антиген - это комплекс токсинов, ферментов или корпускулярных антигенов. В организме они распознаются непосредственно Т-лимфоцитами или макрофагами. Т-лимфоциты связываются с антигеном и становятся сенсибилизированными Т-лимфоцитами. Они передают информацию через иммунобласты к В-лимфоцитам, которые превращаются в плазматические клетки, секретирующие различные иммуноглобулины. В присутствии

комплемента IgM и IgG они реагируют с антигенами. У больных с инфекционно-аллергической формой БА имеет место сочетание немедленной и замедленной аллергии. Сложность патогенеза заключается в том, что у таких больных часто имеются очаги хронической инфекции (бронхит, пневмония, бронхоэктазы, гайморит), которые способствуют снижению неспецифического иммунитета в результате функциональной недостаточности Т-лимфоцитов. Также при астматической триаде отмечается повышение функции Th1, проявляющийся повышенными значениями IFN- γ [12].

Реакция III типа (иммунокомплексный тип или феномен Артюса) вызывается избытком антигена в присутствии преципитирующих антител, развивается под действием экзоаллергенов (микроорганизмов, ферментов, антибиотиков и др.) Или эндоаллергенов (инфекционное и / или аллергическое воспаление). , эндоаллергены - различные раздражители и другие факторы, приводящие к денатурации белков с последующим образованием аутоаллергенов). Иммунокомплексные реакции типа III в основном продуцируют антитела к иммуноглобулинам класса G и M, повреждающее действие образовавшегося комплекса антиген-антитело в основном связано с активацией комплемента, высвобождением лизосомальных ферментов.

Сенсибилизированные лимфоциты, которые оказывают повреждающий эффект относятся к гиперчувствительности замедленного типа IV (клеточной). Основными медиаторами аллергических реакций IV типа являются интерлейкины (лимфокины) и лизосомальные ферменты; может играть роль и активации хининовой системы. Активация Th-1 связана с развитием клеточного иммунитета, а также с гиперчувствительностью замедленного типа. Th1-помощники продуцируют IL-2, который стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, а также IFN- γ , который ингибирует активацию В-лимфоцитов и синтез IgE и TNF- β [22,82].

Th-лимфоциты разделяются на три класса: Th0, Th1 и Th2 клетки. Т-хелперы до включения в специфическую иммунную реакцию определяются как Th0. Также эта популяция клеток включает Th3, который способен иммунорегулировать указанные выше лимфоциты Th1 и Th2, подавляя их активацию, независимо от

антигенной специфичности. В результате распознавания антигена они различаются в одном из двух направлений. Th1 образует IFN- γ и IL-2 и играет центральную роль в клеточном иммунном ответе, поскольку IFN- γ является мощным активатором фагоцитоза. Полярный вариант дифференцировки Th0 CD4 + лимфоцитов - это смещение в сторону вторых Th-хелперов Т-хелперов, составляющих гуморальный вариант иммунитета. В отличие от клеток Th1, лимфоциты Th2 продуцируют IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 и участвуют в формировании гуморального иммунного ответа. Цитокины клеток Th1, особенно IFN- γ , индуцируют дифференцировку Th0 в Th1 и ингибируют образование клеток Th2. Противоположный эффект вызывают цитокины Th2 клеток: IL-4 направляет дифференцировку Th0 в сторону Th2, в то время как IL-10 и IL-13 вместе с IL-4 ингибируют образование лимфоцитов Th1 и некоторые функции макрофагов [13,41,42,63].

Состояние высокой реактивности дыхательных путей - органов, которые легко ранимы и постоянно контактируют с вредными факторами окружающей среды, но имеют сильную и хорошо организованную систему защиты, эта повышенная реактивность основана в первую очередь на локальном нарушении иммунной защиты защитной системы. Во многих случаях БА ассоциируется с атопией, аллергическим заболеванием, и атопия считается иммунопатологией, основанной на формировании БА. Однако считается, что ведущий механизм формирования заболевания является иммунологическим и часто заменяется в основном неиммунологическими механизмами на более поздних стадиях развития БА. Так, в клинической практике известно, что по мере увеличения продолжительности заболевания течение БА может меняться - постепенное уменьшение или исчезновение симптомов атопии с последующим присоединением признаков бактериальной инфекции [27].

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

Имеются данные ряда исследований которые также показали, что сывороточная концентрация INF- γ у пациентов с БА была ниже нормы [98]. Другие исследования продемонстрировали повышение выработки INF- γ Т-клетками у пациентов с БА, которое коррелирует с тяжестью заболевания, и снижение уровня IL-4 [109]. Вне зависимости от сроков возникновения БА некоторыми авторами также замечены изменения как клеточных, так и гуморальных звеньев иммунитета [3,15,40]. Это проявлялось или дисбалансом Т-хелперов и Т-супрессоров/цитотоксических клеток в пользу увеличения активности первых над вторыми или уменьшением уровня содержания общего количества Т-клеток за счет снижения числа тех и других клеточных элементов. По-видимому, у больных БА иммунорегуляторное воздействие ведет к более выраженному торможению формирования Th1 клеток, что обуславливает преобладание у них Th2-субпопуляции лимфоцитов [17,75].

Неодинаковый характер дисбаланса указанных клеток обнаружен также у больных с атопической и смешанной формами БА. Однако выраженность этого дисбаланса оказалась значимой, как считают авторы, только при атопической БА с поляризацией в этом случае Th2-клеток. Так, если у здоровых лиц соотношение Th1 к Th2 было равно 9,4, то при смешанной форме БА, по данным авторов, оно было увеличено до 12, а при атопической, напротив, снижено до 6 [17].

За последний период представления о структуре и организации цитокиновой сети, об особенностях функционирования ее регуляторных подсистем в норме и при различных иммунопатологических состояниях, в частности, при БА значительно расширились.

В последнее время представления о структуре и организации цитокиновой сети, особенностях деятельности ее регуляторных подсистем в норме и иммунопатологии, в частности при БА, значительно расширились.

В иммунной системе цитокины действуют в обоих направлениях, опосредуя связь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом. На уровне организма цитокины взаимодействуют между иммунной, нервной, эндокринной, гемопэтической и другими системами, помогая

организовать и регулировать их защитные реакции. В настоящее время цитокиновая система включает около 200 индивидуальных полипептидных веществ. Все они обладают рядом общих биохимических и функциональных свойств, наиболее важными из которых являются: плейотропия и взаимодействие биологических эффектов, отсутствие антигенной специфичности, передача сигналов через взаимодействие со специфическими клеточными рецепторами, формирование сети цитокинов [4,30,52].

Классификация цитокинов в основном основана на их биологических свойствах. Цитокины включают интерфероны, большую группу противовирусных полипептидов; колониестимулирующие факторы, приводящие к пролиферации и дифференцировке клеток-предшественников разных ветвей кроветворения на разных стадиях созревания; хемокины или хемотаксические цитокины, активирующие процессы миграции различных типов лейкоцитов и некоторых других клеток; изменить факторы роста; группа факторов некроза опухолей; интерлейкины с историческими серийными номерами и др. Интерлейкины с 1 по 25 не относятся к подгруппе цитокинов, но их можно разделить на провоспалительные цитокины, факторы роста и дифференцировки лимфоцитов и индивидуальные регуляторные цитокины [31,51].

Многообразие биологических эффектов цитокинов и их ключевая роль в поддержании иммунного гомеостаза делает понятным, почему нарушение их баланса является важным механизмом развития многих патологических процессов, в том числе БА. Цитокины, продуцируемые Th2-клетками, напрямую связаны с явлениями, наблюдаемыми при аллергии и астме. Таким образом, IL-4 и IL-13 превращают В-клетки в синтез антител класса IgE, а IL-5 является ключевым фактором активации эозинофилов [9,28].

Существует множество различных медиаторов, участвующих в формировании воспаления, функции которых во многом взаимозависимы, но про влияние воспалительного процесса с определенной долей вероятности можно судить по некоторым цитокинам, которые играют главную роль в развитии воспалительной реакции.

Системное содержание IL-4 и IFN- γ в сыворотке крови больных БА, как отмечают многие авторы, отражает течение заболевания, и при обострении БА наблюдается дисбаланс в содержании этих цитокинов [35,43,57,98,109].

IL-4 впервые описан в 1982 г. Паулем. Он, как и IL-2 и IL-3, относится к группе гемопоэтинов. Ранее он назывался BCGF-1 (от англ. B-cell growth factor), он же фактор роста В-клеток. Это мономер, содержащий 129 аминокислотных остатков [103]. Источником IL-4 являются стимулируемые митогеном Т-хелперы, тучные клетки, неидентифицированные клетки стромы костного мозга. IL-4, продукт набора активированных Т-клеток, работает через определенный рецептор. Рецепторы IL-4 были идентифицированы в Т-клетках, В-клетках, макрофагах, тучных клетках, стромальных клетках костного мозга, клетках печени, мышцах, фибробластах [112]. Известно, что IL-4 усиливает экспрессию гистоадаптивных антигенов класса II в покоящихся В-клетках, а также усиливает синтез иммуноглобулинов IgG и IgE после стимуляции липополисахаридом, поддерживает жизнеспособность и рост интактных Т-клеток, увеличивает цитотоксичность. Мероприятия. Т-лимфоциты усиливают пролиферацию гемопоэтических предшественников в ответ на факторы роста. Терапевтический потенциал цитокина связан с его способностью восстанавливать клеточный и гуморальный иммунитет.

На поверхности клеток-мишеней находятся рецепторы IL-4 с молекулярной массой 139 кДа, количество которых увеличивается в 5-10 раз при той или иной форме активации клеток. Мишени регулирующего действия IL-4, имеющие соответствующие рецепторы, принадлежат к разным типам клеток. Что касается В-клеток, IL-4 высвобождается как костимулятор роста. Таким образом, он не влияет на спящие В-клетки, но для того, чтобы проявился биологический эффект IL-4, достаточно их взаимодействия с одним из индукторов активации, специфичных для этих клеток: внезапное усиление пролиферации клетки. Также известно, что IL-4 увеличивает выработку IgE.

Предполагается, что это связано с увеличением пролиферации клонов клеток, продуцирующих этот класс иммуноглобулинов.

Более того, для того, чтобы такой клон ответил повышением продукции иммуноглобулинов, во всех случаях необходима преспецифическая (антигенная) или неспецифическая (митогенная) стимуляция отвечающих клеток. IL-4, продукт набора активированных Т-клеток, работает через определенный рецептор [35,43,57,103,112].

В 1965 году Wheelock впервые определил, что лейкоциты человека способны синтезировать интерферон. Человеческий IFN- γ - это полипептид, содержащий 143 аминокислоты, структура его молекулы детально изучена. Биологические эффекты IFN- γ опосредованы его связыванием со специфическим рецептором [56]. К продуцентам эндогенных IFN- γ клеток относятся типы Th 0 и 1, клетки иммунологической памяти (CD45RA), Т-киллеры (CD8), NK-клетки (CD16, CD56), дендритные клетки (CD23, CD35), В-лимфоциты (CD22, CD23). Это плеiotропные лимфокины, влияющие на рост и дифференцировку разных типов клеток. IFN- γ секретируется под действием практически любого антигена. IL-1 необходим для образования IFN- γ В-лимфоцитами. IL-2 вызывает образование IFN- γ NK-клетками. Редкие рецепторы IFN- γ присутствуют на поверхности многих клеток в организме, но их экспрессия неодинакова в разных клетках. Т- и В-лимфоциты, NK-клетки, моноциты, макрофаги, фибробласты, нейтрофилы, эндотелиальные и гладкомышечные клетки имеют рецепторы с высоким сродством [104].

Секретируемый IFN- γ действует как на клетку, которая его продуцирует, так и на соседние клетки через рецепторы γ -интерферона. Взаимодействие IFN- γ с рецепторами клеточной поверхности является первым необходимым шагом в начале его действия. IFN- γ может вызывать защитные и патологические эффекты. Это приводит к дифференцировке миелиодных клеток костного мозга, в результате чего они получают легендарные Fc γ -рецепторы для связывания с мономерной формой IgG. В зрелых гранулоцитах только IFN- γ индуцирует экспрессию Fc γ -рецепторов в промежуточной зоне, которая связывается только с агрегированным IgG. IFN- γ также активирует цитотоксичность связывающих антител клеток через зрелые гранулоциты. IFN- γ является одним из факторов дифференцировки В-клеток. Он может

усиливать или подавлять иммунный эффект В-клеток, а на более поздних стадиях IFN- γ усиливает секрецию иммуноглобулинов. Хотя очень важный эффект IFN- γ направлен на увеличение экспрессии молекул HLA I и II классов на поверхности клетки, IFN- γ приводит к более быстрой экспрессии молекул HQ DR и DP, чем DQ. Если передозировка молекул HLA I и II классов происходит в патологически измененной клетке, это становится более удобной мишенью для последующего разрушения. Если это действие направлено на антигенпредставляющую клетку, то формирование иммунного ответа усиливается [82,102]. При вирусной инфекции IFN- γ может вызывать значительные изменения на поверхности клеточной мембраны, что приводит к нарушению адгезии вируса и проникновения в клетки. В клетке IFN- γ усиливает синтез фермента олигоаденилатсинтетазы. Разнообразие биологических эффектов цитокинов и их ключевая роль в поддержании иммунного гомеостаза наглядно демонстрируют, почему их дисбаланс является важным механизмом развития многих патологических процессов [86, 107]. Однако, было высказано и противоположное мнение о роли этих субпопуляций Т-лимфоцитов, в котором отрицается преобладание Th2-клеток в патогенезе БА, поскольку обе популяции этих клеток могут участвовать в развитии заболевания [66, 117].

Известно, что IL-4 продуцируется Th-2 лимфоцитами, а IFN- γ является основным Th1 цитокином. Ряд исследователей отмечают, что в сыворотке крови при обострении БА повышается уровень IL-4, а показатель превалирования клеточного звена IFN- γ снижается [11,26,47]. Но есть также данные о том, что у больных БА в фазу обострения происходит активация обоих альтернативных субпопуляций Th [32,33]. Также при определенных условиях, особенно при ассоциации БА с оппортунистической флорой, существенная роль принадлежит Th1 типа и соответствующим им цитокинам, играющим важное значение в защите от бактериальной и вирусной агрессии. Это позволяет объяснить повышение уровня IFN- γ у больных БА [15,34].

Индукция выработки IgE возникает с активации В-клеток. Используя дополнительный сигнал, передаваемый от Т-клеток к В-клеткам, IL-4 усиливает дифференцировку В-клеток, что влияет на предшественники IgM/D- позитивных В-клеток, и переключая эти

клетки на выработку IgE. У человека В-клетки активируются Т-лимфоцитами, несущими как маркер CD4, так и маркер CD8 [111]. IL-2 подавляет синтез IgE, вызванный IL-4, в то время как производство IgG4 подавляется. IFN- γ , как и IL-2, ослабляет образование IgE, но механизмы подавляющего действия IL-2 и IFN- γ различны. IL-5 не индуцирует синтез IgE, но увеличивает индуцированное IL-4 производство IgE. Высокая эозинофилия, наблюдаемая при БА, во многом обусловлена высокой концентрацией образующегося IL-5, который стимулирует образование эозинофилов из их предшественников [75]. IL-6 потенцирует синтез IgE, в то время как IL-1 существенно не модулирует этот процесс. ИЛ-6 является основным регулятором синтеза белка острой фазы [4].

Клетки-хелперы Th2, которые являются регуляторами синтеза IgE, продуцируют IL 3, 4, 5, 6, 9, 10 и 13, ГМ-КСФ, Г-КСФ, тогда как Th1 секретирует IFN- γ и IL-2, TNF- α и - β , ГМ-КСФ. Соотношение этих клеток является ключевым фактором в регуляции продукции IgE [28,74].

IgE-ответ индуцируется в результате взаимодействия Т-клеток и антигенпрезентирующих клеток, которые стимулируют выработку IL-4 и в то же время подавляют секрецию IFN- γ , что активирует В-клетки, несущие IgM на синтез IgE. Одновременно IL-4 увеличивает экспрессию молекулы CD23, которая является низкоаффинным рецептором IgE. Следовательно, нарушение секреции IL-4 важно в развитии аллергической патологии. Повышенные уровни IL-4 у пациентов БА коррелирует с уровнем гиперреактивности и эозинофилии мокроты [21], поскольку он изменяет состояние молекул адгезии в эндотелиальных клетках легких и тем самым способствует привлечению эозинофилов. IFN- γ , напротив, стимулирует пролиферацию хелперных клеток Th1-типа, и, следовательно, увеличение IFN- γ может снизить аллергическую воспалительную активность.

Медиаторы, которые усиливают рост и дифференциацию эффекторных клеток немедленной аллергии (тучные клетки, эозинофилы, базофилы и т. д.), включают IL-3, IL-4, IL-5, фактор роста базофилов, ГМ-КСФ и другие факторы. Факторами роста тучных клеток являются IL-3 и IL-4. Сами тучные клетки и базофилы

способны секретировать IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 и ГМ-КСФ. Этот процесс протекает местно и обостряет аллергические реакции. Кроме того, тучные клетки экспрессируют антигены гистосовместимости класса II, вероятно, которые вместе с макрофагами могут стимулировать продукцию IgE [59].

Клетками-мишенями, на которые воздействуют цитокины при аллергии, являются не только тучные клетки, базофилы, эозинофилы, нейтрофилы, но также макрофаги, Т- и В-клетки. Примечательно, что один и тот же цитокин может продуцироваться разными клетками, а медиатор, образующийся в одной из клеточных популяций, может влиять на функцию разных типов клеток. Система цитокинов очень стабильна из-за ее взаимозаменяемости, повторяемости медиаторов, их изобилия и разнообразия, присутствия синергистов и антагонистов, их каскадного характера и т. д. [28,30,88,118].

Гиперчувствительность замедленного типа кардинально отличается от аллергии немедленного типа по механизмам развития. Его развитие происходит за счет активации Th1, который секретирует IFN- γ , IL-3, TNF- α и - β , ГМ-КСФ. Подавление гиперчувствительности замедленного типа включает Т-супрессоры CD5, которые вызывают супрессивные факторы, природа которых еще недостаточно изучена. Предполагается, что цитокины-супрессоры неспецифичны и специфичны. Последний образуется и проявляет свою активность только под действием определенного антигена. Кроме того, существует антагонистическая связь между Th1 и Th2 и их цитокинами, IFN- γ активировывает макрофаги и подавляет рост Th2, а IL-10 подавляет функцию макрофагов и пролиферацию Th1 [69,83].

ГКС - базисные препараты лечения БА [16, 19, 85]. Используемые для этой цели ингаляционные и системные кортикостероиды обладают иммуносупрессивным действием, что объясняется уменьшением количества Т-клеток и репрессией генов цитокинов в Т-клетках. ГКС индуцируют апоптоз Т-клеток, тем самым уменьшая иммуно-чувствительные популяции Th1 и Th2 и проявляя свой противовоспалительный эффект за счет снижения продукции цитокинов [8, 20, 54].

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

Генетические аспекты бронхиальной астмы

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении БА, рост заболеваемости, изменение клинических форм в зависимости от распространенности тяжелых вариантов заболевания, отсутствие радикальных методов лечения и недостаточность разработок первичной профилактики являются актуальной проблемой современного здравоохранения [36,46,97].

По современным представлениям, как и многие болезни, встречающиеся в популяции БА, считается полигенным заболеванием с генетической предрасположенностью. Это основано на совокупном воздействии генетических факторов и факторов окружающей среды [2,29].

В эту группу болезней входят следующие симптомы, разработанные в 1969 г. С. О. Carter:

1. Относительно высокая заболеваемость населения и в то же время значительное влияние на семью;
2. Наличие симптомов патогенетической и сопутствующей предрасположенности;
3. Существование форм, которые образуют непрерывную серию хронических направлений и проявлений, которые переходят в субклинические - то, что называется клинической непрерывностью;
4. Раннее начало и обострение клинических симптомов у нисходящего поколения семьи;
5. Относительно низкая заболеваемость у монозиготных близнецов (по сравнению с моногенными заболеваниями) (не более 60%);

6. Риск повторного рождения детей, предрасположенных к заболеванию, увеличивается с появлением каждого последующего пораженного ребенка;

7. Сходство проявления болезни у больного ребенка и близких родственников, что отражает коэффициент наследственности выше 50-60%;

8. Несовместимость моделей наследования болезней с обычными менделевскими моделями (доминантными, рецессивными и др.) [6].

Вывод о роли наследственности в развитии БА основывается на давно зафиксированном факте семейного накопления болезни [2,38,48]. В 1650 году Sennertus описал БА в трех следующих одна за другой генерациях; Satler (1964) описал семью, в которой сразу несколько братьев и сестер болели БА. Вгеу (1936) первым смог показать высокий риск возникновения БА, когда у кого-либо из членов семьи отмечалось аллергическое заболевание. На детских популяциях было показано: если один из родителей болен БА, то риск заболеть у ребенка в три раза выше по сравнению со здоровыми семьями и в шесть раз выше, если оба родителя больны астмой [2].

В 1960-80 годах был проведен ряд семейных, близнецовых, эпидемиологических исследований, которые подтвердили наследственный компонент БА. В частности в результате семейных исследований было выяснено, что предполагаемый общий генетический вклад в развитие БА составляет 50-60% [29]. Еще один важный факт - разная распространенность одних и тех же заболеваний с наследственной предрасположенностью в разных популяциях. Объясняется это тем, что гены предрасположенности могут разрушаться или накапливаться в результате генетических процессов в человеческой популяции, т. Е. Насыщенность генами разных популяций различна и факторы окружающей среды также различны. Следовательно, риск развития этого заболевания в разных популяциях неодинаков [6].

Молекулярно-генетические основы формирования
бронхиальной астмы

В настоящее время научные достижения в изучении генома человека и достижения молекулярной биологии позволяют ставить конкретные задачи по разработке методов диагностики с использованием новых технологий. В результате программы «Геном человека» удалось полностью разгадать нуклеотидную последовательность ДНК и определить, что у человека существует примерно 35 000 генов, кодирующих соответствующие полипептиды [5, 18]. С развитием программы «Геном человека» стало возможным проводить исследования всего генома. В результате этих исследований были изучены участки-кандидаты структурных изменений, которые способствуют формированию БА. Как гены кандидаты IL-4, β_2 -адренорецептора (ADRB2), TNF- β , IFN- γ , рецепторы Т-клеток, химаза тучных клеток и другие [5,29,50,73].

В 1990-х годах было проведено множество углубленных исследований с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в рамках изучения генов-кандидатов и позиционного клонирования. Позиционное клонирование - это исследование того, как фенотип заболевания связан с определенными чертами генома человека. При изучении генов-кандидатов выбирается ген, чей продукт вовлечен в патогенез заболевания, и изучается взаимосвязь его различных вариантов (аллелей) с фенотипом заболевания. Генетическая изменчивость, ограниченная одним видом, называется генетическим полиморфизмом [5,6]. На молекулярном уровне генетический полиморфизм означает наличие небольших отклонений в последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК, которые соответствуют нормальной функции ее генома в онтогенезе, но приводят к определенным изменениям в составе белков [71]. Последовательные изменения, происходящие в популяциях, являются ключевой особенностью всех геномов. Есть много типов полиморфизма в любых двух гаплоидных геномах одного и того же биологического вида. Некоторые из них имеют функциональное значение, тогда как большинство, вероятно, - нет. Генетический полиморфизм может быть качественным, когда происходит нуклеотидная замена или количественным, когда в ДНК варьирует число нуклеотидных повторов различной протяженности [5].

Однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism - SNR) - одна из наиболее распространенных форм полиморфизма в геноме человека, которая относится к качественному полиморфизму [5,71]. Однонуклеотидный полиморфизм SNR - это варианты одного и того же гена, которые отличаются одним нуклеотидом, что приводит к различиям в экспрессии генов. При различных заболеваниях, включая БА, был изучен широкий спектр полиморфных вариантов SNR в широком диапазоне промоторов генов и кодирующих областей. Изучение SNR - одна из важнейших задач исследования геномики человека. Другие типы вариаций - изменение количества копий, добавление, удаление, повторение, перегруппировка - редки, но их необходимо изучать, поскольку так как идентификация генов, изучение типов, частоты, распределения полиморфизмов в геноме и в популяциях человека - это необходимое условие прогресса в изучении болезней человека. Следовательно, SNR должны стать ключевым элементом в поисках генов, участвующих в формировании болезни [5,70].

Существуют разные области ассоциации фенотипических признаков у разных этнических групп, подверженных различным воздействиям окружающей среды. Таким образом, изучение вклада специфичных для болезни генов или генов-кандидатов является приоритетной задачей. В настоящее время показано, что многие гены участвуют в патогенезе БА [29, 116], и эти гены могут различаться в разных этнических группах. Поиск генов, связанных с развитием БА, сосредоточен на четырех основных направлениях: выработка аллерген-специфических антител IgE (атопия); проявления гиперреактивности бронхов; образование медиаторов воспаления, таких как цитокины, хемокины и факторы роста; определение соотношения между Th1- и Th2-опосредованными типами иммунного ответа [70,91].

Семейные исследования и анализ контроля взаимоотношений выявили множество хромосомных зон, связанных с предрасположенностью к развитию БА. Например, тенденция к выработке повышенного количества общего сывороточного IgE наследуется связано с гиперреактивностью бронхов, а ген (или гены), определяющий развитие гиперреактивности бронхов, расположен на хромосоме 5q рядом с основным локусом, участвующим в регуляции сыворотки IgE [128]. Однако поиск конкретных генов, участвующих в формировании

предрасположенности к атопии или БА, продолжается, поскольку имеющиеся результаты противоречивы [7,14,70,116].

Помимо генов, определяющих предрасположенность к БА, существуют гены, связанные с ответом на лечение противоастматическими препаратами. Например, было показано, что вариабельность гена, кодирующего ADRB2, отражает различия в индивидуальном ответе на β_2 -агонисты [92]. Другие протестированные гены регулируют свое действие на ГКС и антилейкотриеновые препараты. Эти генетические маркеры могут иметь большое значение не только как факторы риска в патогенезе БА, но также как факторы, определяющие ответ на терапию [76, 80, 81, 87].

Характеристики спектров генетического полиморфизма, связанные с географическими условиями, образом жизни, рационом питания, этническими характеристиками и др., показывают эффект естественного отбора и при определенных условиях могут быть предрасполагать к заболеваниям или, наоборот, препятствовать их развитию [2,5,6,44,50,126].

Информация о генетическом полиморфизме генов-кандидатов в разных популяциях, их влиянии на развитие заболевания, позволяет лучше понять особенности патогенеза БА и разработать эффективные подходы к ее целенаправленной первичной профилактике. Эти исследования являются ключом к пониманию механизмов патогенеза БА. Практическим результатом полученных знаний, возможно, может стать создание средств, блокирующих основные гены, что будет равносильно радикальному лечению.

Современные представления о роли гена

β_2 -адренорцептора в развитии бронхиальной астмы

Известно, что активация ADRB2 приводит к быстрому расслаблению гладкомышечных клеток бронхов и увеличению просвета воздухоносных путей, поэтому при БА большое внимание исследователей привлечено именно к возможным нарушениям функции ADRB2, которые могут лежать в основе патогенеза заболевания. Кроме того, нарушение β_2 -адренергического механизма расслабления бронхов может затруднять лечение БА β_2 -агонистами [61,62,84,90,119,127].

В 1968 г. впервые была обсуждена связь особенностей течения БА с функцией ADRB2, выдвинута гипотеза о том, что дефект ADRB2 может быть патогенетически важным фактором в развитии atopической БА [114]. Была высказана теория о возможной роли нарушений функции ADRB2 в гиперреактивности бронхов и их влиянии на течение БА и эффективность терапии. В 1974 г. С. Reed [106] выявил у больных БА гиперчувствительность М-холинорецепторов бронхов к ацетилхолину, обуславливающую бронхоспазм и повышение секреции бронхиальных желез, а также генетическую детерминированную дисфункцию β -АР. Также, было исследовано регулирующее действие β_2 -агонистов на цитокинопродукцию Th клеток, при которых отмечается стимулирующее действие β_2 -агонистов на выработку IFN- γ , IL-2, а также блокирование выработки IL-4, IL-13 изолированными Т-клетками [78,91,95,126].

Ген ADRB2 относится к группе семитрансмембранных рецепторов симпатической нервной системы. Существуют несколько подтипов β -адренорецепторов: β_1 -, β_2 -, β_3 -адренорецепторы; также предполагается существование β_4 -адренорецептора. ADRB2 широко представлены в тканях легких: в гладкомышечных клетках бронхов и сосудов, эпителиальных клетках воздухоносных путей, пневмоцитах первого и второго порядка, альвеолярных макрофагах, тучных клетках, макрофагах, холинэргических волокнах [7,67,70]. Стимуляция ADRB2 приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов, изменению тонуса сосудов под влиянием холинергической стимуляции, снижению секреции бронхиальных желез и увеличению продукции сурфактанта. Структура ADRB2 имеет сходство. Гликозилированный NH₂-конец белка расположен вне клетки, а конец COOH находится внутри клетки. Рецептор содержит 7 трансмембранных доменов, соединенных тремя внутриклеточными и тремя внеклеточными петлями [67]. Расположение ряда аминокислот в ADRB2 имеет решающее значение для адекватной функции рецептора. В частности, сериновый рецептор в 204-аминокислотном состоянии ADRB2 отвечает за взаимодействие катехоламинов с пара-гидроксильными группами и, возможно, играет роль во взаимодействии с очень специфическими агонистами. Аспарагин в 293-аминокислотном состоянии гена ADRB2 связан со стереоспецифичностью и силой активации рецептора. Таким

образом, изменение чувствительности рецептора к агонисту и нарушение его функции может быть связано с местом, в котором произошла замена аминокислоты.

Кодирующая часть гена ADRB2 включает себе 1239 п.н., что соответствует 413 аминокислотам. Ген ADRB2 расположен на длинном плече хромосомы 5 в регионе q31-33. В этом регионе хромосомы 5 расположены 35 генов цитокинов (циткиновый кластер), некоторые из которых, как предполагается, могут принимать участие в развитии БА.

Кодирующая часть гена ADRB2 включает 1233 п.н., что соответствует 413 аминокислотам. Ген ADRB2 расположен в длинном плече хромосомы 5 в области q31-33. В этой области хромосомы 5 имеется 35 генов цитокинов (кластеров цитокинов), некоторые из которых, вероятно, могут принимать участие в развитии БА. В ряде исследований определено сцепление этого локуса с признаками атопии и БА. В связи с этим поиск ассоциации гена ADRB2 с предрасположенностью к БА стал задачей многих исследований [93,94,110,115,133]. Следует отметить, что эффективность ADRB2 во многом зависит от структурной целостности его аминокислотной последовательности. В промоторной области гена ADRB2 имеется 8 точковых нуклеотидных замен и 11 однонуклеотидных замен, которые вызывают изменения в аминокислотной последовательности. Таким образом, на сегодняшний день описано множество полиморфизмов гена ADRB2, но не все из них влияют на функцию рецептора, экспрессию или стабильность. Некоторые полиморфизмы вообще не изучались из-за их низкой или теоретически низкой значимости. Кроме того, полиморфизмы, которые изменяют функциональные свойства рецептора, проявляются, когда они взаимодействуют с экзогенными β_2 -агонистами и эндогенными катехоламинами, а изменения аминокислотной последовательности ADRB2, влияющие на чувствительность к адреномиметикам, вызывают обструкцию дыхательных путей и прогрессирование заболевания во время лечения [87,96,116,120,123]. Частоты аллелей SNP Arg16Gly и Gln27Glu варьируются в зависимости от этнической принадлежности [124, 126, 130].

Полиморфизмы Arg16Gly и Gln27Glu вызывают дифференцированную агонист-стимулированное подавление ADRB2 в клеточных системах, включая клетки гладких мышц дыхательных путей человека [115,116]. Во многих исследованиях изучались возможные ассоциации между БА и полиморфизмом в кодирующей области гена ADRB2, в частности SNP Arg16Gly и Gln27Glu, однако, эти исследования предоставили также противоречивые результаты [55,85,94,108].

В одном из начальных исследований гена ADRB2 у 51 пациента с различной степени тяжести БА и 56 клинически здоровых субъектов удалось обнаружить 9 различных точечных мутаций в гетерозиготных и гомозиготных формах (в положениях нуклеотидов 46, 79, 100, 252, 491, 525, 1053, 1098, и 1239). Четыре из этих полиморфизмов приводят к изменениям в аминокислотной последовательности в положениях 16, 27, 34 и 164. Относительно часто встречающимися были замены аргинина в 16-й аминокислоты позиции на глицин (Arg16Gly) и глутамин в 27-м положении на глутаминовую кислоту (Gln27Glu). Реже наблюдались замены валина в 34-м положении на метионин (Val34Met) и треонина 164 на изолейцин (Thr164Ile). Гомозиготных носителей варианта Gly16 и Glu27 гена ADRB2 в группе больных БА наблюдалось меньше в сравнении с группой контроля (Gly16: 53 против 59%; Glu27: 24 против 29% соответственно: $p > 0,05$). Не было обнаружено значительных различий в совместном наследовании двух полиморфизмов Gly16 и Glu27 ADRB2 у больных БА и группе контроля (23 и 28% соответственно) [95].

В исследовании, проведенном в популяции Северной Индии, риск астмы был снижен в генотипе Gly16Gly, и полиморфизм Gln27Glu не был связан с развитием БА в этой популяции [55]. Напротив, повышенный риск ночной астмы у египетских детей был связан с Gly16Gly-генотипом полиморфизма Arg16Gly [85]. В этом египетском исследовании, как и в предыдущих исследованиях, полиморфизм Gln27Glu не показал доказательств связи с БА. По результатам другого исследования SNP Val34Met в гене ADRB2 не является полиморфным [50].

Для полиморфизма Cys19Arg в любой генетической модели не было обнаружено значимых ассоциаций, тогда как, полиморфизм

гена ADRB2 Gln27Glu имеет защитную ассоциацию с БА в общей и детской подгруппе азиатской популяции [131]; полиморфизм Gln27Glu может быть протективным фактором при БА, в то время как полиморфизм Arg16Gly может быть фактором риска развития астмы среди кавказской популяции [129]. Также, результаты мета-анализа опубликованных исследований БА у детей показали, что полиморфизм Gln27Glu гена ADRB2 может играть защитную роль, особенно в азиатских популяциях [130]. Схожие результаты отмечены и в других исследованиях: гаплотипы Arg16Gly/Gln27Gln и Arg16Gly/Gln27Glu чаще встречаются у больных БА в казахской популяции [49]. Полиморфизм Arg/Gly16 может быть важным генетическим фактором в общем риске развития астмы, особенно в азиатской популяции, а полиморфизм Gln27Glu может быть фактором, способствующим восприимчивости к астме у взрослых [127]. Результаты других исследований показали, что генотипы Arg16Arg, Gln27Gln и Gln27Glu были факторами риска, полиморфизмы Arg16Gly и Gln27Glu ассоциированы с наличием и тяжестью астмы [68,124].

Обнаружена ассоциация между Gln27Gln генотипом гена ADRB2 и уровнем IgE у больных БА среди кыргызов [16]. Но есть также данные о том, что Gln27Gln генотип препятствует развитию обструктивных изменений в бронхах [120]. Также, у пациентов с гомозиготными генотипами Arg16 и Gln27 были обнаружены повышенные уровни IgE в сыворотке [128]. В ряде исследований генотипы Gln27Gln и Gln27Glu были косвенно связаны с возникновением БА тем, что генотип Glu27Glu оказывал протективное действие против БА [131,132]. Имеются наблюдения о связи Gln27Glu полиморфизма с тяжестью БА, гиперреактивностью бронхов на метахолиновый тест и содержанием IgE [16,68,76,78]. Сообщают об ассоциации генотипа ADRB2 Gln27Gln полиморфного локуса Gln27Glu гена ADRB2 с риском развития БА в популяции людей башкирской национальности, хотя авторы не обнаружили каких-либо отличий в зависимости от клинического течения болезни [14].

Кроме того, фармакотерапия, адаптированная к генотипу пациента, страдающего астмой, должна приводить к клинически значимому повышению эффективности и уменьшению побочных

эффектов и, следовательно, играть важную роль в определении степени тяжести заболевания [61]. β_2 -агонисты - наиболее часто используемые агенты для лечения БА. Полиморфизмы, обнаруженные во время скрининга гена ADRB2, связаны с измененной экспрессией, функцией и регуляцией β_2 -рецептора. В нескольких исследованиях полиморфизмы гена ADRB2 были отмечены, как фактор риска, связанный с бронхолитическим ответом [55,85], но не как фактор риска, связанный с распространенностью БА в популяции. В ряде работ было показано, что вариабельность бронходилатационного ответа при приеме β_2 -агонистов может быть результатом генетического полиморфизма гена ADRB2 у пациентов БА [87,91,92]. Могут быть рассмотрены конкретные данные для полиморфизм-ассоциированных ответов на действие β_2 -агонистов. Для β_2 -агонистов длительного действия результаты не показали положительной связи между полиморфизмом Arg16Gly и бронходилатацией, но аллель Arg16 был связан с плохим контролем БА. Типируя генотипы гена ADRB2, можно было бы прогнозировать клиническое течение БА, а также реакцию на длительное применение β_2 -агонистов [79].

Несмотря на сравнительно большое количество исследований, посвященных изучению ассоциации однонуклеотидных замен гена ADRB2 с проявлениями БА, в ряде из них ассоциации с фенотипом заболевания обнаружено не было [80,96,127]. Чтобы разрешить противоречия итогов исследований связи полиморфизма 16-й и 27-й аминокислот гена ADRB2 с фенотипом БА был проведен метаанализ результатов 28 проведенных исследований. В результате данного анализа установлено, что замены 16-й и 27-й аминокислот ADRB2 не формируют повышенного риска развития бронхиальной гиперреактивности [62]. Также, по результатам в исследуемой группе колумбийских школьников полиморфизмы Arg16Gly и Gln27Glu не являются маркерами восприимчивости или тяжести БА и не влияют на экспрессию гена ADRB2 во время бронходилатационной терапии [26].

На основании полученных данных сложно достигнуть однозначного мнения относительно взаимосвязи между выявленными генетическими вариациями гена ADRB2 и БА. Причинные аллели, обнаруженные в большинстве этнических групп, могут иметь различные эффекты из-за взаимодействия с

окружающей средой и других генетических изменений, характерных для некоторых этнических групп. Интерпретация результатов исследования генетических ассоциаций полиморфизмов гена ADRB2 осложняется неадекватным измерением воздействия окружающей среды и различий в частотах аллелей и гаплотипов и тяжести астмы гена ADRB2 между разными расовыми группами. Сложность наблюдаемых эффектов ответа генотипа ограничивает их клиническое применение [79].

Противоречивые результаты исследований при изучении указанной литературы, вероятно, могут быть связаны с разными подходами к клиническому ведению пациентов, различиями диагностических критериев БА в зависимости от патогенетического варианта заболевания, популяционного анализа с учетом этнических различий, которые могут изменить генотипическую частоту полиморфизмов. В связи с неопределенностью данных о возможном участии полиморфных вариантов изучаемого гена в патогенетических механизмах, лежащих в основе клинических проявлений заболевания, необходимы целенаправленные исследования по изучению генетического субстрата иммунных процессов с учетом генетически детерминированных факторов формирования БА. Дальнейшие фармакогенетические исследования с учетом полиморфизма гена ADRB2 позволяют прогнозировать ответ на терапию этими отдельными препаратами.

Таким образом, идентификация генов, вовлеченных в развитие БА, является важной задачей современной медицины, решение которой будет способствовать формированию фундаментальных представлений о патогенезе этого заболевания, а также позволит выявить генетические факторы риска развития и тяжелого течения заболевания. Получаемые при этом данные позволят прогнозировать и отслеживать динамику развития заболеваний, дадут возможность подбирать индивидуально для каждого человека наиболее эффективные схемы медикаментозного лечения заболевания. Информация о генетическом полиморфизме генов-кандидатов в разных популяциях, их влиянии на развитие болезни позволит точнее понять особенности патогенеза БА и разработать эффективные подходы к ее целенаправленной первичной профилактике.

Глава II.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ИССЛЕДУЕМОМ КОНТИНГЕНТЕ БОЛЬНЫХ

Различные патогенетические механизмы развития БА ведут к формированию симптомов болезни, оценка которых имеет немаловажное значение в диагностике заболевания. Характер клинических проявлений БА, как и других заболеваний, определяется особенностями патогенеза заболевания, а нарушения функции иммунной системы вследствие недостаточности механизмов регуляции иммунного ответа являются основой патогенеза БА. В связи с этим, для изучения иммунного дисбаланса при БА особое значение придается определению количественных и качественных дефектов гуморального и клеточного звеньев иммунитета наряду с гиперпродукцией IgE [28,47,59,83,98].

Характеристика клинического течения бронхиальной астмы у обследованных больных

Обследовано 130 человек узбекской национальности в 3-м поколении (опрос велся до 3-й степени родства), из них 83 больных БА. Больные БА распределялись по группам согласно международной классификации ВОЗ (X пересмотр, МКБ-10) и в соответствии с диагностическими критериями GINA 2006 г. У 74 (89,2%) больных БА было тяжелое персистирующее течение, у 9 (10,8%) персистирующее течение средней тяжести. Для проведения сравнительного анализа клинико-патогенетических вариантов БА на основании дифференциально-диагностических критериев выделены 31 (37,4%) больных АБА, 24 (28,9%) пациентов с неаллергической БА (НБА) и 28 (33,7%) больных со смешанной БА (СБА). У 14 (17%) больных установлена стероидозависимость, которая регистрировалась по приему системных кортикостероидов в дозе более 5 мг/сут свыше 6 месяцев [8,20]. Средний возраст больных составил $42,5 \pm 1,41$ лет. Длительность болезни, в среднем, составила

10,1±0,73 лет. Среди больных было 36 (43,4%) мужчин и 47 (56,6%) женщины. Контрольную группу составили 47 практически здоровых лиц узбекской национальности.

Клиническое обследование больных проводилось с использованием общепринятых лабораторных и инструментальных методов исследования. При постановке диагноза учитывались жалобы больных, данные анамнеза заболевания, наследственная отягощенность, аллергологический анамнез с учетом начальных признаков аллергии, течения и становления приступов. Также, учитывались количество приступов, способы их купирования. При оценке общего состояния больных было обращено внимание на методы медикаментозного лечения больных, особое значение отводилось фактору кортикостероидной зависимости.

Для оценки симптомов и контроля БА у больных нами применялся опросник «Тест по контролю над астмой (АСТ™)», Quality Metric Incorporated (2002 г.).

При поступлении в стационар у большинства обследованных больных отмечались приступы удушья, свистящее дыхание, приступообразный кашель, отхаркивание трудноотделяемой мокроты, головная боль, раздражительность, общая слабость.

При этом у больных БА тяжелой степенью течения отмечалось преобладание по сравнению с больными БА среднетяжелого течения числа дневных (3,3±0,05 по сравнению 1,2±0,15 в день) и ночных (соответственно 4,5±0,08 и 1,9±0,26 в неделю) симптомов. У больных БА с тяжелым течением показатели частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, потребности в β₂-агонистах превышали параметры сравниваемой группы. По итогам тестирования больные тяжелым течением заболевания оценивались на 6,2±0,11 балла, а пациенты со среднетяжелой астмой - 12,6±0,11 баллов из максимальных 25 баллов.

Симптомы БА, которые характеризовались, в основном, приступами удушья и их эквивалентами у обследуемых больных, приведены в табл. 2.1.

При аускультации у большинства пациентов выслушивались сухие свистящие (78,3%) и жужжащие (21,7%) хрипы в легких, у 9,6% обследованных больных выслушивались также и влажные хрипы.

Таблица 2.1

Симптомы БА в зависимости от тяжести течения заболевания

Показатель	Больные со среднетяжелой БА, n=9	Больные с тяжелой БА, n=74
Симптомы астмы, за день	1,2±0,15	3,3±0,05
Ночные симптомы, за неделю	1,9±0,26	4,5±0,08
Потребность в применении β_2 -агониста инг. / сутки	1,6±0,18	4,1±0,11
Частота сердечных сокращений, в мин.	92,8±1,13	97,5±0,55
Частота дыхания, в мин.	25,2±0,4	27,7±0,18
Тест по контролю над астмой (ACT [™]), баллы	12,6±0,11	6,2±0,11

При рентгенологическом исследовании в 47 (56,6%) случаев выявлено расширение корней легких, у 21 (25,3%) обследованных также отмечались фиброзные изменения в средних и нижних частях легких. У 53 (63,8%) больных были установлены рентгенологические признаки эмфиземы.

При электрокардиографическом исследовании у 17 (20,5%) больных наблюдались признаки легочного сердца, у 28 (33,7%) - признаки перегрузки и гипертрофии правого предсердия (P-pulmonale), диффузные изменения миокарда - у 36 (43,4%) больных. Блокада правой ножки пучка Гиса выявлена у 13 (15,7%) больных.

Функциональные легочные пробы обычно используются в клинической практике для диагностики астмы. Объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) является мерой воздушного потока и в значительной степени зависит от сопротивления в дыхательных путях. Во время «приступа астмы» дыхательные пути сужаются в результате гиперсекреции слизи и сокращения гладких мышц, что приводит к резкому увеличению сопротивления дыхательных путей и снижению ОФВ₁. В клинике это можно воспроизвести, подвергая пациентов с астмой воздействию неспецифических сократительных агонистов гладких мышц, таких как метахолин. Снижение ОФВ₁ при относительно низкой дозе метахолина указывает на гиперреактивность дыхательных путей. У пациентов с астмой это падение ОФВ₁ можно

обратить вспять с помощью ингаляционных бронходилататоров, таких как β_2 -агонисты (например, сальбутамол), расслабляющие гладкие мышцы дыхательных путей. Гиперчувствительность дыхательных путей часто используется в качестве диагностического критерия астмы [121].

Определение ФВД, являясь ценным методом диагностики БА, служит критерием определения тяжести течения патологического процесса. Внешнее дыхание изучалось в покое на спирографе «SPIROSIFT SP-5000» (Fukuda DENSHI, Япония) с автоматической обработкой параметров. Оценка результатов проводилась согласно границам норм и градации патологических отклонений показателей кривой «поток-объем»: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), $ОФВ_1$, максимальные объемные скорости потока кривой в точках, соответствующих объему легких 75%, 50%, 25% ($МОС_{75}$, $МОС_{50}$, $МОС_{25}$). В табл. 2.2 представлены показатели ФВД у обследованных пациентов при различной степени тяжести заболевания.

Таблица 2.2

Основные показатели ФВД у больных БА в зависимости от тяжести заболевания

Показатели	Контрольная группа, n=20	Среднетяжелая БА, n=9	Тяжелая БА, n=51
ФЖЕЛ	92,5±0,73	80,4±2,15**	68,8±1,16***^
ОФВ ₁	84,6±2,03	64,9±1,30**	43,5±1,18***^
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	93,6 ±2,34	80,4±1,20*	63,5±1,39***^
$МОС_{25-75\%}$	59,4±2,88	46,3±1,73*	28,5±0,76***^

Примечание: * - различия достоверны относительно данных контрольной группы (* - $P < 0,01$, ** - $P < 0,001$); ^ - различия достоверны относительно данных группы БА средней тяжести $P < 0,001$

Как видно из табл. 3.2, у больных БА со среднетяжелым персистирующим течением отмечается снижение всех показателей ФВД по сравнению с контрольной группой: ФЖЕЛ ($P < 0,001$), $ОФВ_1$ ($P < 0,001$), $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ($P < 0,01$), $МОС_{25-75\%}$ ($P < 0,01$). У больных с тяжелой БА показатели спирометрии свидетельствуют о еще более выраженных нарушениях ФВД по сравнению с группой контроля

($P < 0,001$). Сопоставление показателей ФВД в группах исследованных больных выявило наличие достоверных различий между параметрами пациентов с БА среднетяжелого течения (ФЖЕЛ - $80,4 \pm 2,15$; $ОФV_1$ - $64,9 \pm 1,30\%$; $ОФV_1/ФЖЕЛ$ - $80,4 \pm 1,20\%$; $МОС_{25-75\%}$ - $46,3 \pm 1,73\%$) и тяжелого персистирующего течения указанного заболевания (соответственно, $68,8 \pm 1,16\%$; $43,5 \pm 1,18\%$; $63,5 \pm 1,39\%$; $28,5 \pm 0,76\%$, $P < 0,001$).

В целом, выявленные нарушения ФВД у больных БА носят преимущественно смешанный характер с обструктивно-рестриктивным поражением бронхолегочной системы.

Поскольку оценка состояния больного по исходным показателям ФВД носит достаточно приблизительный характер и не отражает ОБО, представлялось целесообразным проанализировать данный показатель у больных БА в зависимости от клинко-патогенетического варианта заболевания. Острый бронходилатационный тест проводили по общепринятой методике: за 48 ч до проведения исследования отменяли антигистаминные и противовоспалительные препараты, за 12 ч – метилксантины, за 8 ч – β_2 -агонисты. После фиксирования исходных параметров спирометрии пациенту предлагали ингаляцию 2 доз β_2 -агониста короткого действия (сальбутамол). Затем через 10 и 30 мин повторно проводили спирометрию. Результаты пробы оценивали по $ОФV_1$. Расчет проводился по формуле измерения обратимости отношением абсолютного прироста показателя $ОФV_1$, выраженного в процентах к должному:

$$\Delta ОФV_1 = \frac{ОФV_{1\text{дилат}} (\text{мл}) - ОФV_{1\text{исх}} (\text{мл})}{ОФV_{1\text{долж}} (\text{мл})} \cdot 100\%$$

где $\Delta ОФV_1$ – прирост показателя, $ОФV_{1\text{исх}}$ – исходное значение, $ОФV_{1\text{дилат}}$ - показатель после бронходилатационной пробы, $ОФV_{1\text{долж}}$ - должное значение.

Обратимость бронхиальной обструкции считали положительной при приросте $ОФV_1$ на 15% и более.

Таблица 2.3

Прирост ОФВ₁ при бронходилатационной пробе у больных БА в зависимости от тяжести и формы заболевания

	Среднетяжелая БА, n=9	Тяжелая БА, n=51		
		АБА, n=17	НБА, n=14	СБА, n=20
ΔОФВ ₁	30,2±1,89	23,5±1,47*	18,6±1,54**^	21,5±1,50*

Примечание: * - различия достоверны относительно данных группы среднетяжелого течения (* - P<0,01, ** - P<0,001), ^ - различия достоверны относительно данных группы АБА P<0,05

ОБО изучали в острой пробе с β₂-агонистом короткого действия сальбутамолом. Как можно видеть по представленным в табл. 2.3 результатам исследования, в группе больных со среднетяжелым течением БА ОБО составила 30,2±1,89%. Значения прироста ОФВ₁ при анализе пациентов тяжелой БА существенно различались как от параметров указанной выше группы лиц с БА средней тяжести, так и при сравнении между собой групп лиц с различными патогенетическими вариантами БА. Наиболее выраженная реакция на β₂-агонист была выявлена в группе больных с тяжелым течением АБА (23,5±1,47%) и СБА (21,5±1,50%). Бронходилатационный эффект сальбутамола оказался менее выражен в группе больных НБА (18,6±1,54%), по сравнению с другими группами.

Таким образом, при исследовании зависимости ОБО от клинико-патогенетического варианта заболевания было определено, что для больных с НБА характерно наиболее выраженное снижение прироста ОБО. По-видимому, снижение положительного бронхиального ответа на ингаляцию бронхорасширяющего препарата у больных НБА свидетельствует о наличии выраженного воспалительного отека слизистой или механической обтурации просвета бронхов слизью вследствие нарушений откашливания.

В целом, анализ показателей ФВД показал, что у больных БА тяжелого течения имеются нарушения вентиляционной функции легких по смешанному характеру с преобладанием обструкции по бронхитическому типу. Присоединение рестриктивного компонента недостаточности дыхания можно объяснить ухудшением эластических свойств легких, присоединением пневмосклероза,

эмфиземы легких, истощением респираторных мышц. Некоторое снижение ОБО у больных тяжелой БА, вероятно, имеет связь с частичной десенситизацией β_2 -адренорецепции, наблюдаемой на фоне интенсивной терапии β_2 -агонистами.

Как выше было указано, для верификации причинно значимых аллергенов при различных формах БА применялся метод специфической аллергологической диагностики - кожные тесты с аллергенами в сопоставлении с данными анамнеза больного.

Специфическая аллергологическая диагностика проводилась в стадии ремиссии заболевания, по возможности учитывались результаты предыдущих исследований по данным амбулаторных карт. Чаще всего (в 48,2% случаев) у больных БА отмечалась повышенная чувствительность к аллергену из домашней пыли. В результате специфического аллергологического тестирования было установлено, что у 70,9% больных АБА имеется положительная проба к бытовым аллергенам, к пыльцевым аллергенам - у 32,3%, к эпидермальным - у 16% больных. Отмечено, что у основного контингента больных имеется повышенная чувствительность к нескольким аллергенам. При этом резко положительная реакция немедленного типа отмечалась более чем у половины обследованных (табл. 2.4).

Таблица 2.4

Частота положительных результатов с кожными аллергологическими тестами у больных БА

Группы обследованных	Неинфекционные аллергены, %			
	Бытовые	Пыльцевые	Эпидермальные	Пищевые
Общая группа БА	48,2	21,7	8,4	17,5
АБА	70,9	32,3	16,1	25,8
СБА	50	28,6	7,1	23,1
НБА	16,7	4,2	-	8,3

Из эпидермальных аллергенов чаще всего была реакция на аллерген из шерсти кошки 7,4%. Однако только у одного больного АБА (3,2%) эпидермальные аллергены признаны единственной причиной развития заболевания.

Положительный кожный тест на пыльцевые экзоаллергены наблюдался в 32,3% случаев, однако только в 12,9% они оказались единственной причиной развития пыльцевой астмы. На пищевые аллергены отмечалась положительная реакция у 25,8% больных с аллергической формой астмы.

У больных с СБА в 50% случаев отмечалась положительная аллерги-ческая реакция на домашнюю пыль, в 28,6% - на пыльцевые, в 7,1% - на эпидермальные и в 23% - на пищевые аллергены.

У больных с НБА наблюдались менее выраженные положительные пробы на аллергены: на домашнюю пыль - 16,7%, на пыльцевые - 4,2%, пищевые - 8,3%. У 70,8% больных НБА результаты кожных скарификационных проб к экзоаллергенам были отрицательными.

Таким образом, по данным кожных аллергологических исследований установлено, что у больных БА, в основном, превалировала сенсibilизация на бытовые аллергены. У больных с СБА положительные пробы на экзоаллергены были менее выраженными, чем у пациентов с АБА. При этом следует отметить, что у больных БА по результатам проведенных исследований обнаружена поливалентная сенсibilизация, более выраженная у больных с АБА.

Поскольку изменения состава периферической крови у больных БА являются важным методом диагностики воспаления иммунного и неиммунного происхождения, необходимо выделить следующие особенности у обследованных больных.

У больных тяжелой БА уровень эозинофилов в периферической крови, являющийся одним из признаков аллергического воспаления составил $5,9 \pm 0,13\%$, что было выше в 2,5 раза показателей контрольной группы ($2,3 \pm 0,3\%$, $P < 0,001$). При сравнении степени эозинофилии у больных с различной степенью тяжести БА можно заметить, что при среднетяжелой БА уровень эозинофилии ниже, чем у больных с тяжелой формой БА ($4,2 \pm 0,52\%$ и $6,1 \pm 0,11\%$ соответственно, $P < 0,05$).

Скорость оседания эритроцитов у больных при тяжелой форме БА ($15,7 \pm 0,59$ мм/ч) была немного выше в (1,2 раза) по сравнению со среднетяжелой формой БА ($12,7 \pm 1,42$ мм/ч), и (в 2 раза) по сравнению с контрольной группой ($7,8 \pm 0,53$ мм/ч, $P < 0,05$). Данный показатель оказался наиболее ускоренным при НБА $18,3 \pm 1,06$ мм/ч.

При исследовании мокроты пациентов обнаружены следующие особенности: для больных с АБА более характерным было выделение стекловидной мокроты (87,1%), содержащей эозинофилы

и кристаллы Шарко-Лейдена, для больных НБА – слизисто-гнойной и гнойной мокроты (75%) со спиральями Куршмана, кристаллами Шарко-Лейдена, лейкоцитами и эозинофилами. Эозинофилы в мокроте обнаружены и у больных с СБА (39,3%). Значительное накопление лейкоцитов в мокроте чаще наблюдалось у больных с НБА (37,5%).

В качестве лекарственной терапии у больных БА использовались бронхорасширяющие средства: стимуляторы β_2 -адренорецепторов короткого действия (сальбутамол), который в 74,7% случаях назначался при острых приступах, по требованию.

Для предупреждения приступов, появляющихся в ночное время, 10% больным назначались β_2 -агонисты длительного действия (сальмотерол в таблетках). При остром приступе и неэффективности аэрозолей 26 больным (31%) назначались метилксантины (эуфиллин внутривенно). Препарат теофиллина пролонгированного действия (теофил) назначался для предупреждения приступов 11 больным (13,3%).

Антихолинергические средства (атровент, тровентол, беродуал) назначали в основном при выраженной бронхорее, а также при приступе, чаще в сочетании с β_2 -адреностимуляторами 16 больным (19,3%).

У больных со среднетяжелой астмой наряду с бронхолитической терапией ежедневно назначались глюкокортикоиды ингаляционно в высоких дозах или внутривенно по 90-120 мг преднизолона, больным с тяжелой астмой также коротким курсом назначались полькортолон, преднизолон внутрь.

Кроме основных групп лекарственных препаратов у 8 больных (9,6%) применялись сердечные гликозиды, у 52 (62,6%) - муколитическая терапия: бромгексин, амбросан, бронхолитин и другие отхаркивающие средства.

Таким образом, по результатам клинико-функциональных и лабораторных исследований можно заключить, что исследованный контингент пациентов с БА характеризовался своеобразными особенностями течения патологического процесса, связанными с клинико-патогенетическим вариантом и степенью тяжести течения заболевания.

Параметры иммунного статуса у больных бронхиальной астмой различного клинического течения

С целью комплексной оценки клинико-иммунологических нарушений в развитии и прогрессировании патологического процесса в легких при БА были исследованы некоторые показатели клеточного и гуморального иммунитета в группах больных с различной степенью тяжести заболевания. Проведенный анализ иммунного статуса пациентов в зависимости от степени тяжести БА выявил следующие особенности уровня иммунологических параметров. По представленным в табл. 3.5 данным можно видеть, что у больных БА средней тяжести течения по сравнению с контролем выявлено некоторое снижение относительного количества общих лимфоцитов (на 8%) и Т-лимфоцитов (на 20%), а также наблюдается достоверное снижение количества циркулирующих в периферической крови субпопуляций Т-хелперов на 25% и Т-супрессоров – 41% ($P < 0,001$).

Таблица 2.5

Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных БА в зависимости от степени тяжести заболевания

Показатели	Контрольная группа (n=10)	Бронхиальная астма	
		средней степени тяжести (n=9)	тяжелой степени тяжести (n=44)
Лимфоциты, %	27,2±0,51	25,1±1,88	22,1±0,35***^
Т-лимфоциты, %	62,6±1,63	49,9±0,54**	46,4±0,63***^
Т-хелперы, %	34,9±1,22	26,4±1,43**	21,3±0,42***^^
Т-супрессоры, %	20,2±1,16	12,1±0,48**	12,0±0,32**
В-лимфоциты, %	23,2±1,32	21,6±1,79	18,7±0,38***^
IgA, мг%	203,0±20,87	168,8±14,39	132,5±1,92***^^
IgM, мг%	277,0±31,8	348,3±18,77	380,6±6,39**
IgG, мг%	1235,0±99,55	1677±108,08*	1906,4±21,72***^

Примечание: * - достоверно относительно данных контрольной группы (* - $P < 0,01$, ** - $P < 0,001$); ^ - достоверно относительно данных средней тяжести (^ - $P < 0,05$, ^^ - $P < 0,001$)

При незначительном снижении содержания В-лимфоцитов (на 7%) у больных БА средней тяжести в сыворотке крови наблюдалось увеличение концентрации иммуноглобулинов классов М и G (соответственно, до $348,3 \pm 18,77$ и $1677 \pm 108,08$ мг% против $277 \pm 31,8$ и $1235 \pm 99,55$ мг% в контроле). В этой же группе больных, напротив, отмечено снижение концентрации IgA на 17% ($168,8 \pm 14,39$ мг% против $203 \pm 20,87$ мг% в контроле).

В группе больных БА с тяжелым течением наблюдалось более значительное снижение как общих лимфоцитов (на 19%), так и количества Т-лимфоцитов (на 26%), по сравнению с показателями как контрольной группы ($P < 0,001$), так и группы больных БА средней тяжести течения ($P < 0,05$). При этом уровень регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов – с Т-хелперной и Т-супрессорной функциями – был снижен на 39% и 41%, соответственно, по сравнению с показателями группы здоровых.

Помимо этого, можно отметить, что контингент пациентов с тяжелым персистирующим течением БА характеризовался более значительным снижением количества В-лимфоцитов (на 19%) циркулирующих в периферической крови по сравнению с контролем ($P < 0,001$).

Со стороны показателей сывороточных иммуноглобулинов с углублением тяжести патологического процесса определялось более выраженное снижение IgA - на 34% ($P < 0,001$ по сравнению с контролем) и еще большее увеличение концентрации IgM и IgG (до $380,6 \pm 6,39$ мг%, $P < 0,01$ и $1906,4 \pm 21,72$ мг%, $P < 0,001$, соответственно, по сравнению с контролем). При сопоставлении параметров иммунного статуса больных БА с контрольной группой практически здоровых лиц становится очевидным, что степень тяжести заболевания находит свое отражение в глубине и выраженности изменений состояния иммунной системы, что иллюстрируют данные, представленные на рис. 2.1.

Изменение соотношения регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов с вычислением иммунорегуляторного индекса (ИРИ = Т-хелперы/Т-супрессоры) показал, что в группе больных среднетяжелой БА значение ИРИ превышает на 25% данный показатель контрольной группы и на 15% - группы с тяжелой БА. В первой и во второй группе больных БА он равен, соответственно,

$2,2 \pm 0,12$ ($P < 0,05$) и $1,85 \pm 0,06$ ($P > 0,05$) против $1,76 \pm 0,08$ в контроле. Хотя уровень ИРИ в обеих группах находилась в пределах значений нормы, однако тяжелая БА сопровождалась более выраженным дефицитом Т-хелперных клеток.

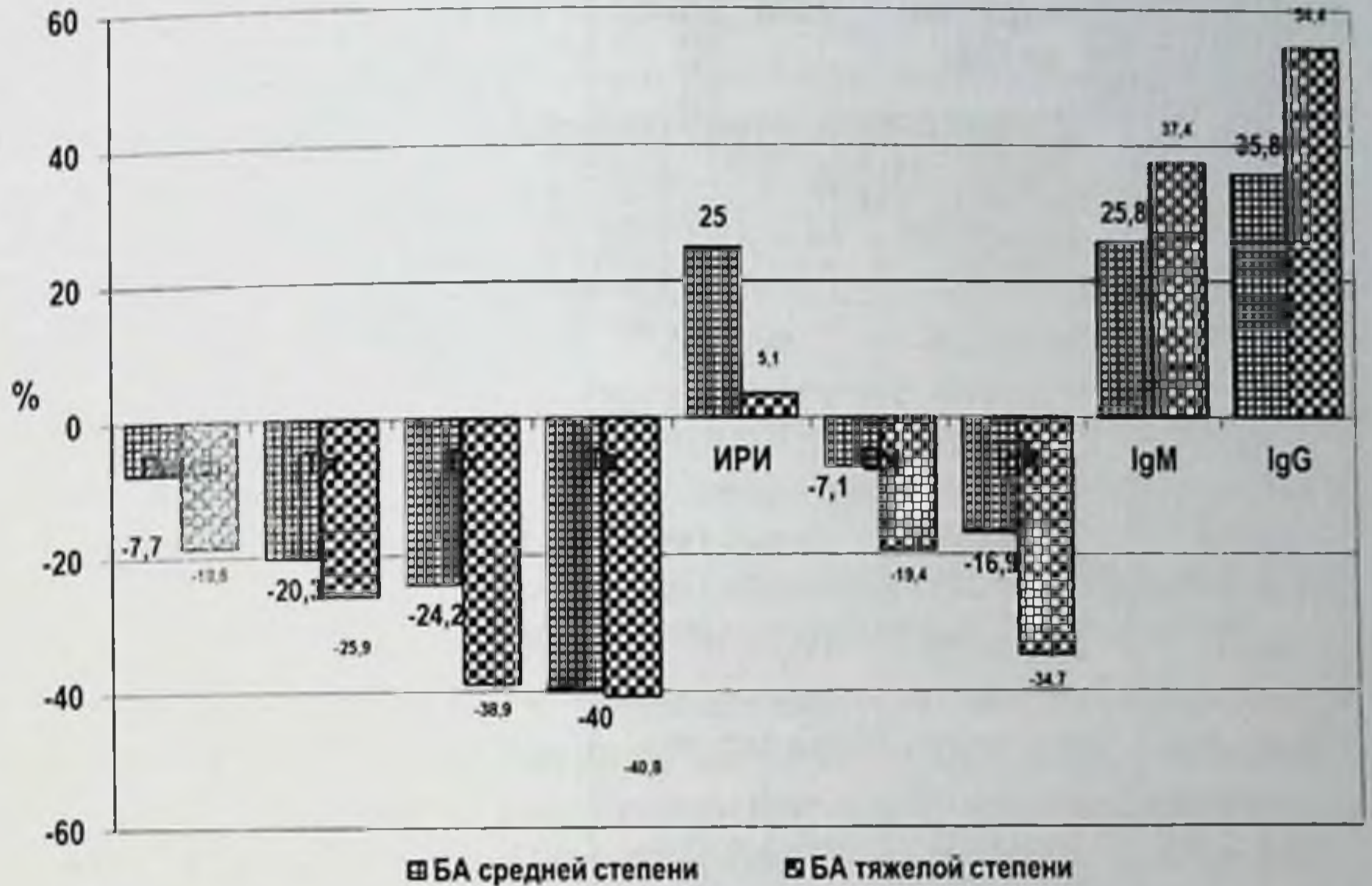


Рис. 2.1. Сопоставление параметров иммунного статуса у больных бронхиальной астмой средней и тяжелой степени тяжести, в % к контролю

Следующим этапом работы явился анализ иммунного статуса больных БА тяжелым течением с учетом патогенетического варианта патологического процесса.

Как видно по представленным в табл. 2.6 результатам проведенного исследования, независимо от патогенетического варианта БА во всех группах обследованных пациентов отмечено понижение процентного содержания общих лимфоцитов в среднем на 18% по сравнению с контролем ($P < 0,001$). Такое же одинаковое снижение, в среднем на 26%, было определено в содержании циркулирующих в периферической крови Т-лимфоцитов у больных с БА ($P < 0,001$).

Таблица 2.6

Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных с тяжелым течением БА в зависимости от патогенетического варианта заболевания

Показатели	Контрольная группа (n=10)	АБА (n=14)	СБА (n=15)	НБА (n=15)
Лимф., %	27,2±0,51	22,2±0,67***	21,9±0,45***	22,3±0,69***
Тл, %	62,6±1,63	46,4±1,21***	46,3±1,12***	46,5±1,02***
Тх, %	34,9±1,22	22,4±0,69***	21,3±0,87***	20,3±0,55***^
Тс, %	20,2±1,16	10,7±0,62***	12,6±0,47***^	12,5±0,46***^
ИРИ	1,76±0,08	2,2±0,15*	1,73±0,09^	1,65±0,06^^
Вл, %	23,2±1,32	19,5 ± 0,71*	19,1±0,64*	17,6±0,55*^
IgA, мг%	203±20,87	127,4±3,2***	135,5±2,7***	134,3±3,83***
IgM, мг%	277±31,8	374 ± 7,16**	377,9±10,63**	389,3±14,19**
IgG, мг%	1235±99,55	1872,1±39,2** *	1897,3±25,05* **	1947,3±45,71* **

Примечание: * - достоверно относительно данных контрольной группы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$); ^ - относительно данных группы АБА (^ - $P < 0,05$, ^^ - $P < 0,01$)

Однако, в изменении регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов между патогенетическими группами были выявлены существенные различия. Так, по сравнению с контрольной группой более выраженное угнетение количества Т-хелперов в периферической крови было характерно для НБА и меньше - при АБА ($P < 0,05$). Снижение количества Т-супрессоров оказалось наиболее выражено в группе АБА и, в меньшей степени, при СБА и НБА ($P < 0,05$). Значительные расхождения между группами определены при вычислении соотношения ИРИ (рис. 2.2).

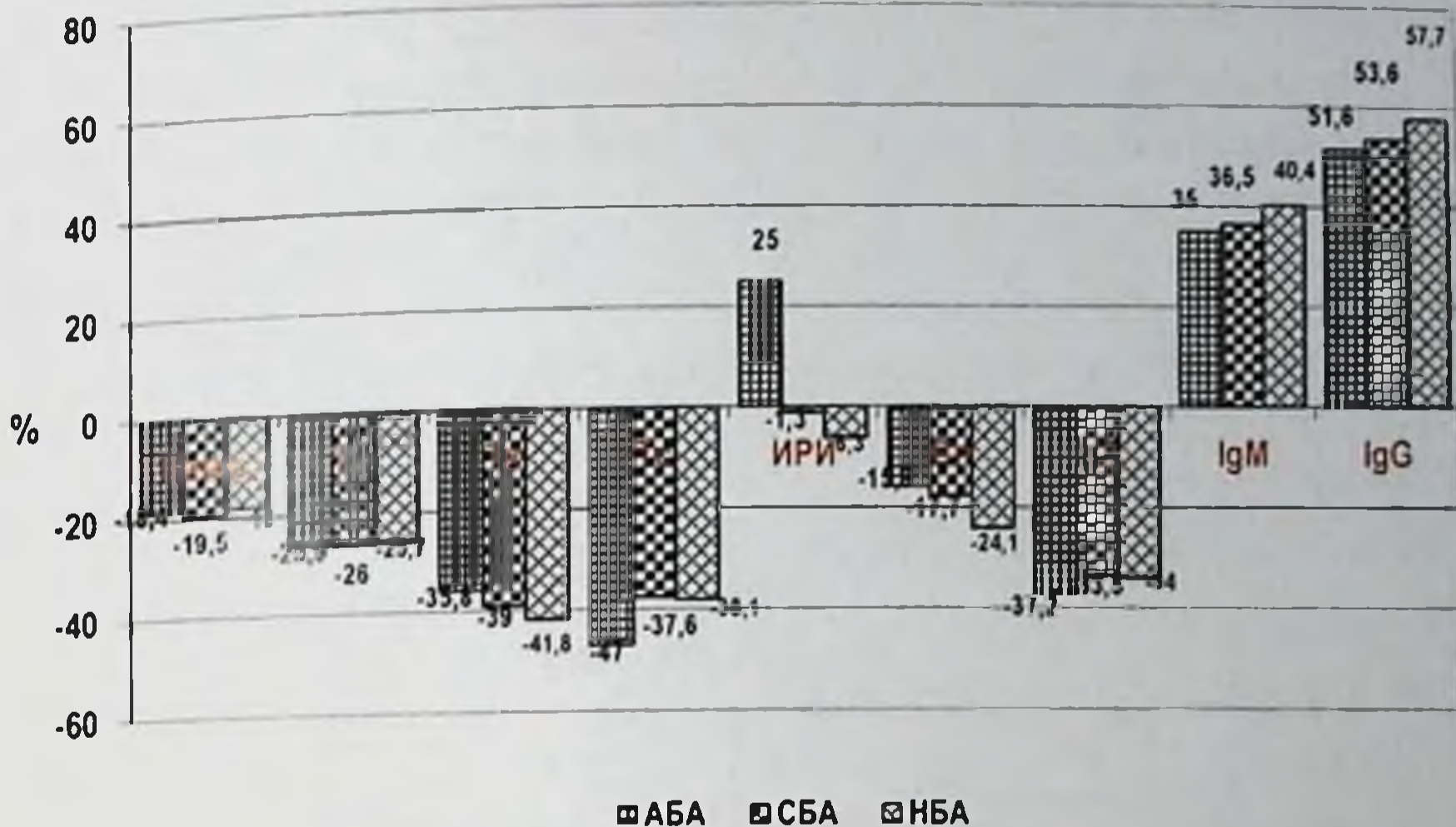


Рис. 2.2. Сопоставление параметров иммунного статуса у больных БА, в зависимости от патогенетических вариантов, в % к контролю

Если в группе АБА соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры равнялось $2,2 \pm 0,15$, то в группах СБА и НБА оно было снижено по сравнению с показателями пациентов АБА, соответственно, до $1,73 \pm 0,09$ ($P < 0,05$) и $1,65 \pm 0,06$ ($P < 0,01$).

По-видимому, нарушение процесса иммунорегуляции при БА определяет патогенетический вариант заболевания. При резко выраженном снижении количества Т-лимфоцитов, субпопуляций с Т-хелперной и Т-супрессорной функцией патологический процесс при АБА проходит на фоне повышенного их соотношения, тогда как при СБА и НБА незначительно отличается от контроля, где ИРИ = $1,76 \pm 0,08$.

Процентное содержание В-лимфоцитов при тяжелой БА было снижено на 19% ($P < 0,001$). Однако при учете патогенетического варианта заболевания оказалось, что более глубокий дефицит В-лимфоцитов определяется при НБА (на 24,1%, $P < 0,001$) и менее - при АБА и СБА (на 15,9% и 17,7%, соответственно, $P < 0,05$). В контингенте исследованных больных при выявленном снижении уровня сывороточного IgA и повышении IgM и IgG ($P < 0,001$), разница в их содержании между различными патогенетическими формами БА была статистически недостоверной.

Далее было проанализировано содержание в сыворотке крови общего IgE у больных БА в зависимости от патогенетического варианта заболевания. При исследовании содержания общего IgE у обследованного нами контингента пациентов выявлены следующие особенности данного показателя в зависимости от клинико-патогенетических вариантов БА (табл. 2.7).

Таблица 2.7

Уровень IgE в зависимости от патогенетической формы БА

Группы обследованных	IgE (пг/мл)
Практически здоровые (n=14)	221,5±65,67
Общая группа (n= 45)	770,9±124,32**
АБА (n=17)	1196,3±247,99***
НБА (n=11)	229,9±37,44^#
СБА (n=17)	695,6±164,12*°

Примечание: * - достоверно относительно данных практически здоровых лиц (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$), ^ - по сравнению с данными общей группы (^ - $P < 0,05$), # - по сравнению с данными группы АБА (# - $P < 0,001$), ° - по сравнению с данными группы НБА (° - $P < 0,05$)

Так, при анализе полученных нами результатов было установлено, что у пациентов с БА уровень IgE составляет $770,9 \pm 124,32$ пг/мл, значительно превышая показатели группы практически здоровых лиц ($221,5 \pm 65,67$ пг/мл, $P < 0,001$). Как оказалось, уровень IgE значительно колеблется в сравниваемых нами группах больных с разной формой БА. Наиболее высоким этот показатель был у пациентов с АБА ($1196,3 \pm 247,99$ пг/мл), достоверно отличаясь от параметров группы здоровых ($221,5 \pm 65,67$ пг/мл; $P < 0,001$) и больных НБА ($229,9 \pm 37,44$ пг/мл; $P < 0,001$). Также у больных с СБА уровень IgE почти в три раза превышал показатели лиц контрольной группы ($P < 0,05$).

Становится очевидным, что различные патогенетические варианты БА характеризуются достоверно различными уровнями IgE. Наиболее низкий уровень изучаемого параметра отмечается у больных НБА, что выделяет эту группу среди общей группы изучаемых пациентов с тяжелым течением БА, а также отличает ее от двух сравниваемых групп с аллергической и смешанной формами заболевания.

Динамика изменения количества Т-лимфоцитов, пулов с Т-хелперной и Т-супрессорной функцией при БА представляет ценность для контроля за эффективностью терапии и прогноза развития заболевания.

Резюмируя данные исследования показателей клеточного и гуморального иммунитета, можно отметить, что иммунологическая недостаточность у больных БА в исследуемой популяции проявляется количественным дефицитом Т-лимфоцитов, их регуляторных субпопуляций и В-лимфоцитов. Тяжелое течение БА протекает при более выраженном снижении Т-хелперов, и соответственно, более низком ИРИ, по сравнению со среднетяжелой БА.

Однако, исследование иммунного статуса при тяжелой БА с учетом патогенетических вариантов показало, что АБА характеризуется менее выраженным снижением количества Т-хелперов, но значительным уменьшением количества Т-супрессоров. Такое соотношение приводит к повышению ИРИ ($>2,0$), по сравнению с СБА и НБА. По-видимому, такое изменение иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов в некоторой степени раскрывает механизм различия между патогенетическими формами БА.

Таким образом, при БА Т-клеточный дефицит сочетался с нарушением процесса иммунорегуляции (изменение ИРИ), которое более выражено при тяжелой БА. С учетом патогенетических вариантов для АБА характерно повышение ИРИ, тогда как при СБА и НБА индекс иммунорегуляции был относительно понижен, но оставался в пределах диапазона нормы.

Глава III.

ПАРАМЕТРЫ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СВЯЗИ С ОСОБЕННОСТЯМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Интенсивное развитие фундаментальных исследований молекулярно-клеточных аспектов иммунных процессов делает возможным раскрытие закономерностей нарушений в иммунной системе при иммунопатологических заболеваниях, в частности, при БА. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины контролируют процессы воспаления. В настоящее время придается большое значение исследованию причин иммунологической гетерогенности и цитокиновой диссоциации при БА. В связи с этим представлялось необходимым изучить эндогенную регуляцию межклеточных взаимодействий, осуществляемую цитокинами IL-4 и IFN- γ , а также их связь с продукцией IgE у больных различными клинико-патогенетическими вариантами БА.

Характеристика цитокинового профиля и его корреляционная связь с продукцией IgE у больных бронхиальной астмой в зависимости от патогенетической формы заболевания

Согласно современным представлениям, БА рассматривается как гетерогенное по патогенезу заболевание, в основе которого могут лежать как истинные (специфические) аллергические, так и псевдоаллергические (неспецифические) механизмы, объединенные общим патогенетическим звеном – выбросом медиаторов аллергии, в частности IgE, оказывающих повреждающее действие на бронхи [14, 213].

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

Исследования показали, что уровень IL-4 в общей группе больных тяжелым течением БА (рис. 3.1) существенно превышал значения контроля и составил $14,2 \pm 1,05$ пг/мл (против $5,2 \pm 1,69$ пг/мл в контроле, $P < 0,001$).

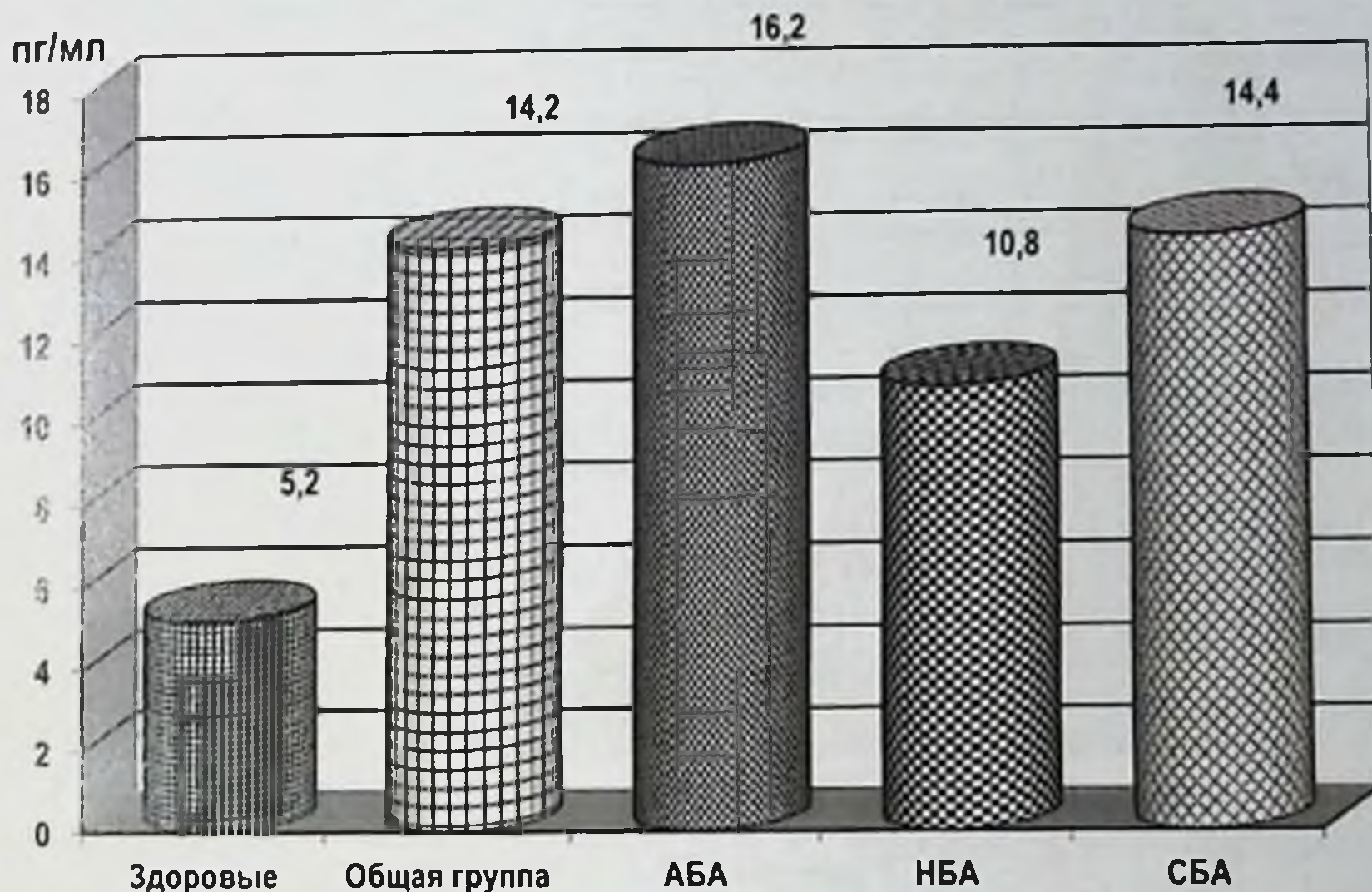


Рис. 3.1. Уровень IL-4 у больных в зависимости от патогенетической формы БА

При сопоставлении изучаемых показателей в группах больных с различными патогенетическими вариантами заболевания выявлено, что наиболее высокий уровень IL-4 регистрировался при АБА. В данной группе содержание IL-4 в 3 раза превышало уровень контроля и составляло $16,2 \pm 1,51$ пг/мл ($P < 0,001$). При НБА уровень IL-4 оказался значительно ниже ($10,8 \pm 1,61$ пг/мл, $P < 0,05$), тогда как при СБА приближался к АБА ($14,4 \pm 2,01$ пг/мл ($P < 0,01$)).

Следовательно, полученные результаты указывают на то, что у больных все исследованные варианты БА характеризуются увеличением содержания в сыворотке крови IL-4, однако при этом, превалирование аллергических механизмов в патогенезе заболевания сопровождается наиболее высоким уровнем данного противовоспалительного цитокина, достоверно отличающимся от наблюдаемой при НБА ($16,2 \pm 1,51$ против $10,8 \pm 1,61$ пг/мл, $P < 0,05$).

Анализ содержания сывороточного IFN- γ , обладающего провоспалительным эффектом, у обследованных больных в связи с особенностями патологического процесса показал следующее (рис. 3.2).

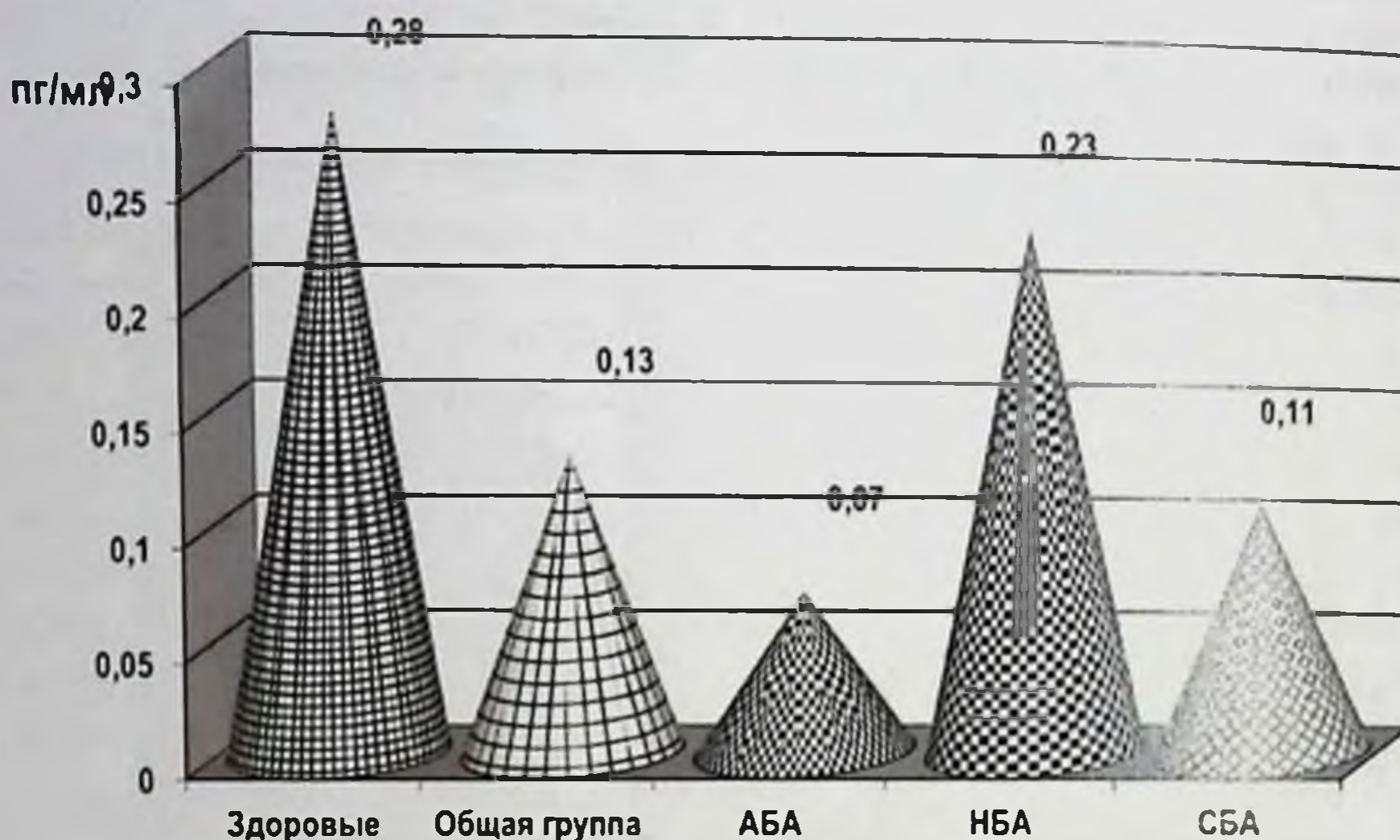


Рис. 3.2. Уровень IFN- γ у больных БА

Исследование уровня сывороточного IFN- γ , обладающего провоспалительным эффектом, в группах больных БА также выявило различия, связанные с особенностями патологического процесса.

Так, в общей группе больных тяжелой БА уровень IFN- γ составил $0,13 \pm 0,01$ пг/мл, что в два раза ниже значений контрольной группы ($0,28 \pm 0,08$ пг/мл, $P < 0,05$). При сопоставлении уровня данного цитокина в группах, выделенных на основании патогенетического различия БА, оказалось, что наименьшие его значения регистрируются у больных с АБА ($0,07 \pm 0,01$ пг/мл, $P < 0,01$) по сравнению с контрольной группой, так и с группой НБА ($P < 0,01$), содержание которого не имело отличий от показателей контроля ($0,23 \pm 0,03$ пг/мл; $P > 0,05$).

В табл. 3.1 представлены особенности продукции IgE в зависимости от величин данных противо- и провоспалительных цитокинов у больных с различными вариантами БА.

Таблица 3.1

Уровень цитокинов IL-4, IFN-γ и IgE при БА в зависимости от патогенетической формы заболевания

Группы обследованных	IL-4 (пг/мл)	IFN-γ (пг/мл)	IgE (пг/мл)
Здоровые (n=14)	5,2±1,69	0,28±0,08	221,5±65,67
Общая группа БА (n=45)	14,2±1,05***	0,13±0,01*	770,9±124,32**
АБА (n=17)	16,2±1,51***	0,07±0,01**	1196,3±247,99***
НБА (n=11)	10,8±1,61**	0,23±0,03**	229,9±37,44***
СБА (n=17)	14,4±2,01**	0,11±0,02**	695,6±164,12*

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными здоровых лиц (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), " - по сравнению с данными группы АБА (" - P<0,05, "" - P<0,01, "" - P<0,001)

Результаты исследования про- и противовоспалительных цитокинов IL-4, IFN-γ определяет выраженный дисбаланс функционирования их клеток-продуцентов Th1 и Th2. Превалирование противовоспалительного цитокина IL-4 способствует увеличению синтеза IgE. Изменение данных показателей свидетельствует о взаимосвязи проявления патогенетического варианта заболевания от функционирования Th1 и Th2.

Таблица 3.2

Корреляционная характеристика зависимости показателей IgE, IFN-γ и IL-4 в исследуемых группах

Группы больных	Корреляция показателей		
	IgE – IL-4	IgE – IFN-γ	IL-4 – IFN-γ
Общая группа (n=45)	0,69	- 0,41	- 0,33
P	<0,01	<0,05	<0,05
АБА (n=17)	0,68	- 0,44	- 0,51
P	<0,01	<0,05	<0,01
НБА (n=11)	0,33	- 0,14	- 0,09
P	<0,05	>0,05	>0,05
СБА (n=17)	0,81	- 0,16	- 0,13
P	<0,01	>0,05	>0,05

Корреляционный анализ взаимосвязи уровня IgE и спонтанной продукции цитокинов IL-4 и IFN- γ подтверждает выявленную взаимосвязь (табл. 3.2).

У пациентов БА в общей группе уровень IL-4 имел тесную положительную связь с содержанием IgE ($r=0,69$; $P<0,01$), также аналогичная сопряженность данных показателей отмечается у лиц, страдающих АБА ($r=0,68$; $P<0,01$).

Выявлена слабо выраженная положительная связь уровня IL-4 с продукцией IgE у пациентов НБА ($r=0,33$; $P<0,05$), тогда как у больных со смешанной формой данной патологии сопоставляемые показатели имеют сильную положительную взаимосвязь ($r=0,81$; $P<0,01$).

Изучение значения коэффициента корреляции показателя IFN- γ с уровнем IgE в сыворотке крови у больных БА продемонстрировало ряд особенностей. В частности, у больных БА в общей группе отмечаются отрицательные значения индекса корреляции уровня IFN- γ сыворотки крови с продукцией общего IgE ($r= -0,41$; $P<0,05$), а также у пациентов с АБА ($r= -0,44$; $P<0,05$). В группах больных с НБА и СБА по данным показателям достоверных взаимосвязей не наблюдалось.

При оценке сопряженности концентрации IL-4 с уровнем IFN- γ прослеживается отрицательная связь в общей группе больных БА ($r= -0,33$; $P<0,05$) и в группе больных АБА ($r= -0,51$; $P<0,01$). В других группах больных по данным показателям достоверная корреляционная зависимость не наблюдалась.

Таким образом, результаты проведенного корреляционного анализа свидетельствуют, что различные патогенетические формы БА протекают с некоторым своеобразием продукции цитокинов. Отличительным оказалось то, что в общей группе и в группе больных с АБА превалирует продукция цитокина Th2 клеток - IL-4, которая прослеживается положительной связью с продукцией IgE и отрицательной с уровнем IFN- γ . В других исследуемых группах такая закономерность не зарегистрировалась.

Можно отметить, что изучение цитокинового спектра и общего IgE при различных клинико-патогенетических формах БА обнаружило как сходство, так и некоторые различия в уровне содержания данных показателей у обследуемых групп. Общей особенностью всех исследованных больных вне зависимости от

формы заболевания явилось достоверное повышение уровня IL-4 относительно контрольной группы больных и положительная корреляционная связь его с продукцией IgE. Отмечается достоверное снижение уровня IFN-γ, по сравнению с группой практически здоровых лиц у обследуемых больных БА, за исключением группы пациентов с НБА. Отрицательная корреляция данного показателя с уровнем IL-4 выявлена у больных в общей группе и АБА. Наиболее выраженный сдвиг в сторону преобладания активности Th2 звена и подавления Th1 нами выявлен при АБА, который проявляется в гиперпродукции IL-4 и снижении выработки IFN-γ.

Уровень цитокинов и иммуноглобулина Е при бронхиальной астме с семейной отягощенностью и стероидозависимостью

С целью уточнения некоторых особенностей генетически опосредованной детерминации иммунологических процессов при БА были выделены и обследованы две отдельные группы пациентов – с одной стороны, с отягощенным семейным анамнезом, а с другой – больные с возникшей зависимостью от кортикостероидов. В табл. 3.3 приведены сведения о содержании исследованных цитокинов и уровня сывороточного IgE у больных, отмечавших наличие у близких родственников БА. Как видно, по сравнению с контролем, в данной группе больных уровень IL-4 оказался выше нормы в 2,94 раза, а уровень IFN-γ снижен в 2,8 раз.

Таблица 3.3

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

Группы обследованных	IL-4 (пг/мл)	IFN-γ (пг/мл)	IgE (пг/мл)
Контроль (n=14)	5,2±1,69	0,28±0,08	221,5±65,67
Больные БА с семейной отягощ. (n=19)	15,3±1,62**	0,12±0,02*	1011,1±245,88**
Больные БА без семейной отягощ.(n=26)	13,4±1,40**	0,13±0,02*	595,4±111,12**

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

Со второй группой больных БА без отягощенной наследственности достоверные различия исследованных показателей не определялись. Хотя, уровень IgE был заметно выше в группе с отягощенной наследственностью по БА ($1011,1 \pm 245,88$ пг/мл против $595,4 \pm 111,12$ пг/мл; $P > 0,05$). Так, в первой группе, по сравнению со второй, уровень IgE был выше на 70%. Эти данные свидетельствуют о том, что больные с отягощенной наследственностью по БА более предрасположены к активации Th2, запускающих синтез IgE.

Для исследования связи изменения цитокинов и уровня IgE при БА с гормонозависимостью проведено сопоставление данных параметров в группах больных БА с СЗ и без таковой. Следует отметить, что в контингенте пациентов, среди которых отмечалась СЗ, выявлены пониженные значения показателей IgE как по сравнению с общей группой ($770,9 \pm 124,32$ пг/мл; $P < 0,05$) так и с оппозиционной группой больных без СЗ ($857,7 \pm 145,11$ пг/мл; $P < 0,05$). При сопоставлении уровней цитокинов IL-4, IFN- γ и IgE у больных БА в связи от гормонозависимости становится очевидным, что при стероидозависимой БА содержание IL-4 было в 1,8 раза выше контрольных значений, тогда как IFN- γ - ниже в 2,3 раза. Уровень IL-4 у категории больных с выявленной СЗ составил $9,5 \pm 1,73$ пг/мл и был достоверно ниже значений, выявленных у больных БА общей группы ($P < 0,05$).

В группе больных без СЗ уровни IL-4 и IgE были значительно выше контроля (соответственно, в 3 и в 3,9 раза). Уровень IgE также оказался выше в данной группе ($857,7 \pm 145,11$ пг/мл) (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Цитокины IL-4, IFN- γ и IgE у больных БА в зависимости от стероидозависимости

Группы обследованных	IL-4 (пг/мл)	IFN- γ (пг/мл)	IgE (пг/мл)
Контроль (n=14)	$5,2 \pm 1,69$	$0,28 \pm 0,08$	$221,5 \pm 65,67$
Стероидозависимые (n=8)	$9,5 \pm 1,73$	$0,12 \pm 0,03$ *	$369,4 \pm 132,52$
Без стероидозависимости (n=37)	$15,2 \pm 1,17^{***\wedge}$	$0,13 \pm 0,02$ *	$857,7 \pm 145,11^{**\wedge}$

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

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

Подводя итоги по исследованию показателей цитокинов IL-4, IFN- γ и их связи с выработкой IgE при тяжелой БА следует отметить, что изменения уровня изучаемых параметров, по-видимому, отражают состояние иммунной системы, характерные для каждого клинико-патогенетического варианта заболевания. Если динамику БА рассматривать с точки зрения взаимодействия эффекторных звеньев иммунной системы, то участие IL-4, IFN- γ в патологических процессах, во-многом, определяет и главенствующую роль IL-4 в развитии БА. Содержание данных антагонистических цитокинов определяется функциональными особенностями их клеток-продуцентов.

У всех больных тяжелой БА содержание IL-4 было повышено. Поскольку основными продуцентами IL-4 при аллергическом воспалении являются Th2, то полученные данные свидетельствуют о повышенной функциональной активности или увеличении содержания данных клеток. Согласно литературным данным, IL-4 по многим биологическим свойствам является цитокином, альтернативным IFN- γ [41, 57, 111]. При формировании преимущественно гуморального иммунного ответа В-лимфоциты выполняют функции антигенпредставляющих клеток для Th2. При этом активация В-лимфоцитов Т-хелперами через TCR-распознавание комплекса, антигенный пептид+HLA II и при участии костимулирующих молекул CD40L/Cd40, ведет к повышению экспрессии на В-лимфоцитах IL-4R. Местная продукция IL-4 Th2-клетками ведет к сильной клональной пролиферации и экспансии активированных В-клеток. Под влиянием IL-4 образовавшийся клон может дифференцироваться и созревать в IgE-синтезирующие клетки. Способность IL-4 ингибировать все γ -IFN-индуцибельные свойства макрофагов может быть опосредована через супрессию транскрипции генов. Синергистами IL-4 в подавлении γ -IFN-индуцибельных свойств макрофагов являются и другие противовоспалительные цитокины: IL-3, IL-13, IL-10, TGF β [73].

IL-4, IL-3 и IL-10 участвуют в усилении пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов, в их защите от апоптоза,

индуцируют экспрессию на них молекул HLAII, и проявляют противоположный эффект в отношении IFN- γ . Продукция, с одной стороны TNF, IFN- γ , - β , а с другой - IL-4, IL-10 обеспечивают взаимный антагонизм Th1 и Th2 [86].

Учитывая антагонизм IL-4 и IFN- γ и высокую концентрацию противовоспалительного цитокина, мы посчитали возможным и информативным, учитывать корреляционную связь данных цитокинов и сопоставить их с концентрацией IgE. По величине соотношения цитокинов IL-4 и IFN- γ можно судить о степени активности Th2. Между этими величинами и уровнем IgE прослеживается высокая прямая коррелятивная зависимость.

Наиболее выраженный дисбаланс в функционировании Th2 и Th1 (сдвиг в сторону преобладания активности Th2 и подавления Th1) определяется при АБА, который проявляется гиперпродукцией IL-4 и снижением уровня IFN- γ .

Результатом такого дисбаланса является высокий уровень сывороточного IgE. Высокий уровень IgE характерен для больных БА с семейной отягощенностью, тогда как у больных БА с стероидозависимостью, он снижен.

Анализ продукции спонтанных противо- и провоспалительных цитокинов, их соотношений и изменения уровня IgE при БА подтверждает гетерогенность механизмов формирования клинко-патогенетических вариантов данного заболевания.

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

Глава IV.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ADRB2 ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Одной из новых и перспективных направлений медицины является расшифровка механизмов генетической детерминации, особенностей гомеостаза организма и его реактивности в ответ на воздействие патогенных факторов, способствующее качественно изменить уровень современной диагностики и терапии. На сегодняшний день с развитием молекулярной генетики и в связи с установлением генетической последовательности генома человека открыты новые возможности изучения генетических основ мультифакториальных заболеваний.

По современным представлениям, ген ADRB2 относится к одному из генов-кандидатов предрасположенности к БА [178]. Неоднородность результатов по данным литературы [11, 26, 200] предполагает необходимость проведения исследований в каждой популяции с целью формирования выводов для конкретной этнической группы с подтверждением наличия взаимосвязи полиморфизма гена ADRB2 и фенотипа БА. Учитывая данные о возможном участии исследуемого гена в патогенетических механизмах, представляются перспективными целенаправленные исследования по изучению генетического субстрата иммунных процессов с учетом генетически обусловленных факторов предрасположенности к БА в узбекской популяции.

Особенности распределения аллелей и генотипов Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 у больных бронхиальной астмой

С целью поиска ассоциации Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 с фенотипом заболевания были исследованы больные БА в популяционной и семейной выборках. Нами изучено распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса гена ADRB2 у больных БА и здоровых лиц узбекской популяции.

На основании генотипирования и анализа Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 среди 47 здоровых лиц и 60 больных БА

в узбекской популяции были выявлены следующие различия (рис. 4.1).

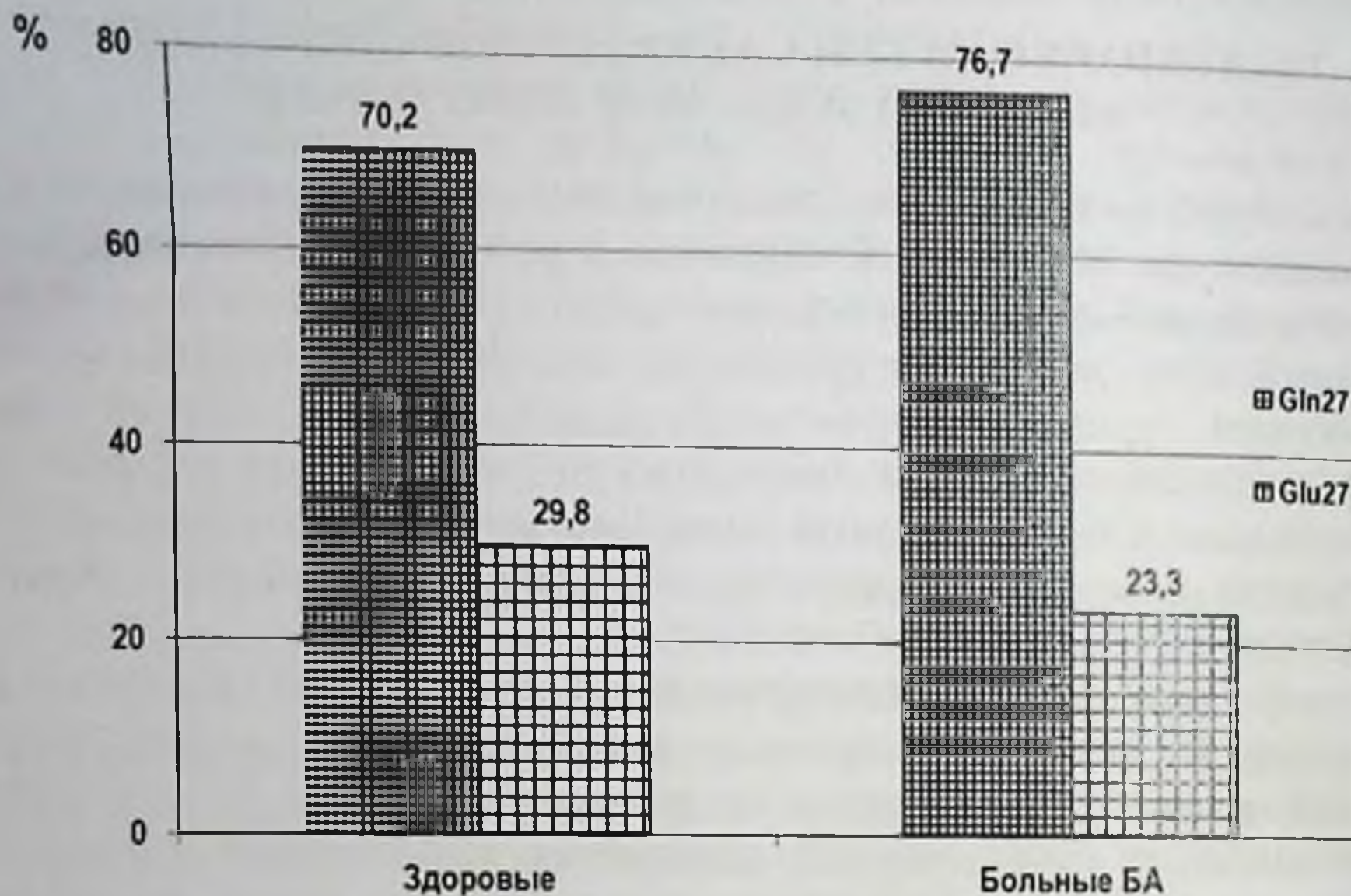


Рис. 4.1. Частота распространенности аллелей Gln27Glu полиморфного маркера гена ADRB2 в узбекской популяции

Установлено, что частота Gln27-аллеля в группе здоровых лиц составляла 70,2% и Glu27-аллеля - 29,8%, тогда как в общей группе больных БА аллель Gln27 выявлялась чаще на 6,5% и составила 76,7% (92 случая), а аллель Glu27 - 23,3% (28 случая).

При изучении распределения частот генотипов полиморфного маркера гена ADRB2 у здоровых лиц генотип Gln27Gln определен в 44,6% случаев, Gln27Glu - 51%, а Glu27Glu - 4,4%.

На основании генотипирования 60 больных БА было выявлено следующее деление генотипов изучаемого гена: Gln27Gln - в 56,7%, Gln27Glu - в 40%, Glu27Glu - в 3,3% (рис. 4.2).

Таким образом, между группой здоровых и общей группой больных БА выявлены некоторые различия в распределении частот генотипов. Преобладание Gln27Gln генотипа в группе больных (> на 12,1%) происходило за счет уменьшения частоты Gln27Glu (< 11%) и Glu27Glu (< 1,1%).

Вышеописанные данные соответствовали теоретическому расчету частот генотипов и аллелей по Харди-Вайнбергу.

Принимая во внимание значительное разнообразие клинического течения БА, представляло интерес исследовать зависимость клинических особенностей течения БА от полиморфизма исследуемого гена. В связи этим мы проанализировали распределение полиморфных вариантов гена ADRB2 у больных БА в зависимости от клинико-патогенетического фенотипа заболевания.

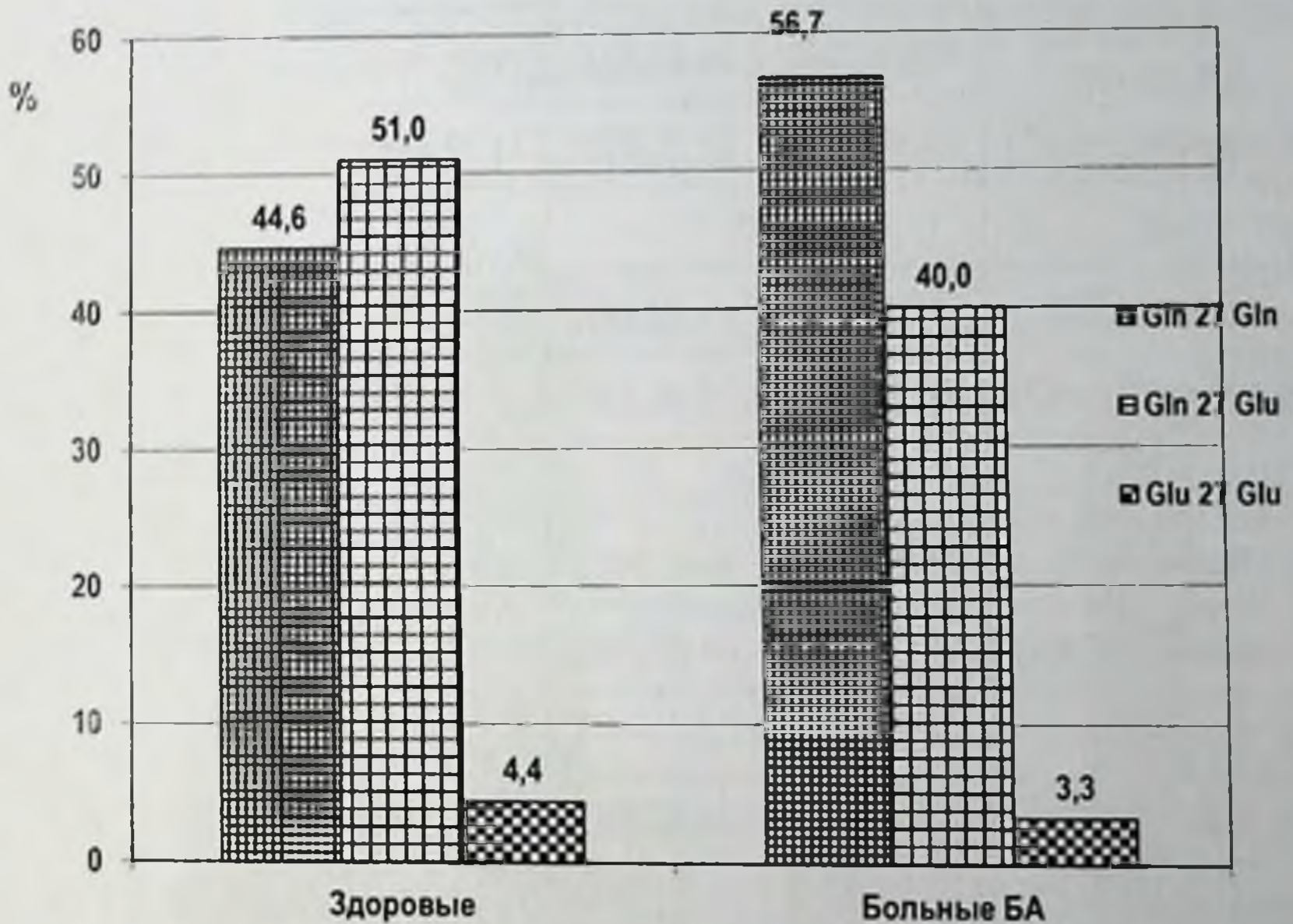


Рис. 4.2. Частота распространенности генотипов Gln27Glu полиморфного маркера гена ADRB2 у больных БА в узбекской популяции

В таблице 4.1. представлены результаты проведенного анализа частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма Gln27Glu гена ADRB2 среди пациентов в зависимости от клинических вариантов патологического процесса.

При отсутствии достоверных различий по частоте аллелей Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 между группой здоровых лиц и общей группы больных БА выявлено, что аллель Gln27 в группе больных АБА встречается достоверно чаще, чем в группе

практически здоровых лиц (86% по сравнению с 70,2% соответственно, $\chi^2 = 4,2$, $P < 0,05$).

Таблица 4.1

Сопоставление частот аллелей и генотипов Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 в группах больных БА в сравнении со здоровыми лицами

Исследуемые группы	Частота аллелей абс. (отн.)		Частота генотипов абс. (отн.)		
	Gln27	Glu27	Gln27Gln	Gln27Glu	Glu27Glu
Общая группа БА (n=60)	92 (0,767)	28 (0,233)	34 (0,567)	24 (0,4)	2 (0,033)
Здоровые (n=47)	66 (0,702)	28 (0,298)	21 (0,446)	24 (0,51)	2 (0,044)
χ^2	1,9		1,5	1,3	0,06
АБА (n= 22)	38 (0,86)	6 (0,14)	16 (0,73)	6 (0,27)	0
Здоровые (n=47)	66 (0,702)	28 (0,298)	21 (0,446)	24 (0,51)	2 (0,044)
χ^2	4,2		4,7	3,5	
НБА (n=17)	25 (0,735)	9 (0,265)	8 (0,47)	9 (0,53)	0
Здоровые (n=47)	66 (0,702)	28 (0,298)	21 (0,446)	24 (0,51)	2 (0,044)
χ^2	0,1		0,03	0,02	
СБА (n= 21)	29 (0,69)	13 (0,31)	10 (0,48)	9 (0,43)	2 (0,09)
Здоровые (n=47)	66 (0,702)	28 (0,298)	21 (0,446)	24 (0,51)	2 (0,044)
χ^2	0,02		0,05	0,4	0,7

Примечание: χ^2 - критерий различий

Анализ полиморфизма генотипов показал, что в этой подгруппе пациентов с АБА частота гомозиготного варианта Gln27Gln гена существенно превышает показатели контрольной группы здоровых лиц (73% против 44,6%, соответственно, $\chi^2 = 4,7$; $P < 0,05$). В то же время частота гетерозигот Gln27Glu в группе больных АБА была заметно ниже уровня, характерного для здоровой части обследованной популяции лиц (27% по сравнению с 51%,

соответственно, $\chi^2 = 3,5$). Вариантов Glu27Glu гомозиготного генотипа среди больных аллергической формой не наблюдалось.

У больных НБА выявлены следующие значения по частоте полиморфных маркеров: Gln27 аллель – 73,5%, Glu27 – 26,5%; генотип Gln27Gln – 47%, Gln27Glu – 53%, больных с Glu27Glu генотипом не отмечалось. У больных СБА данные показатели, соответственно, составили: 69%, 31% и 48%, 43%, 9%.

Как видно из рис. 4.3, проведенный анализ частоты аллелей в группах больных БА, в зависимости от патогенетических форм показал, что при АБА выявлены существенные отличия от группы здоровых лиц. При НБА и СБА различия в частоте аллелей Gln27 и Glu27, по сравнению с контролем, отсутствовали.

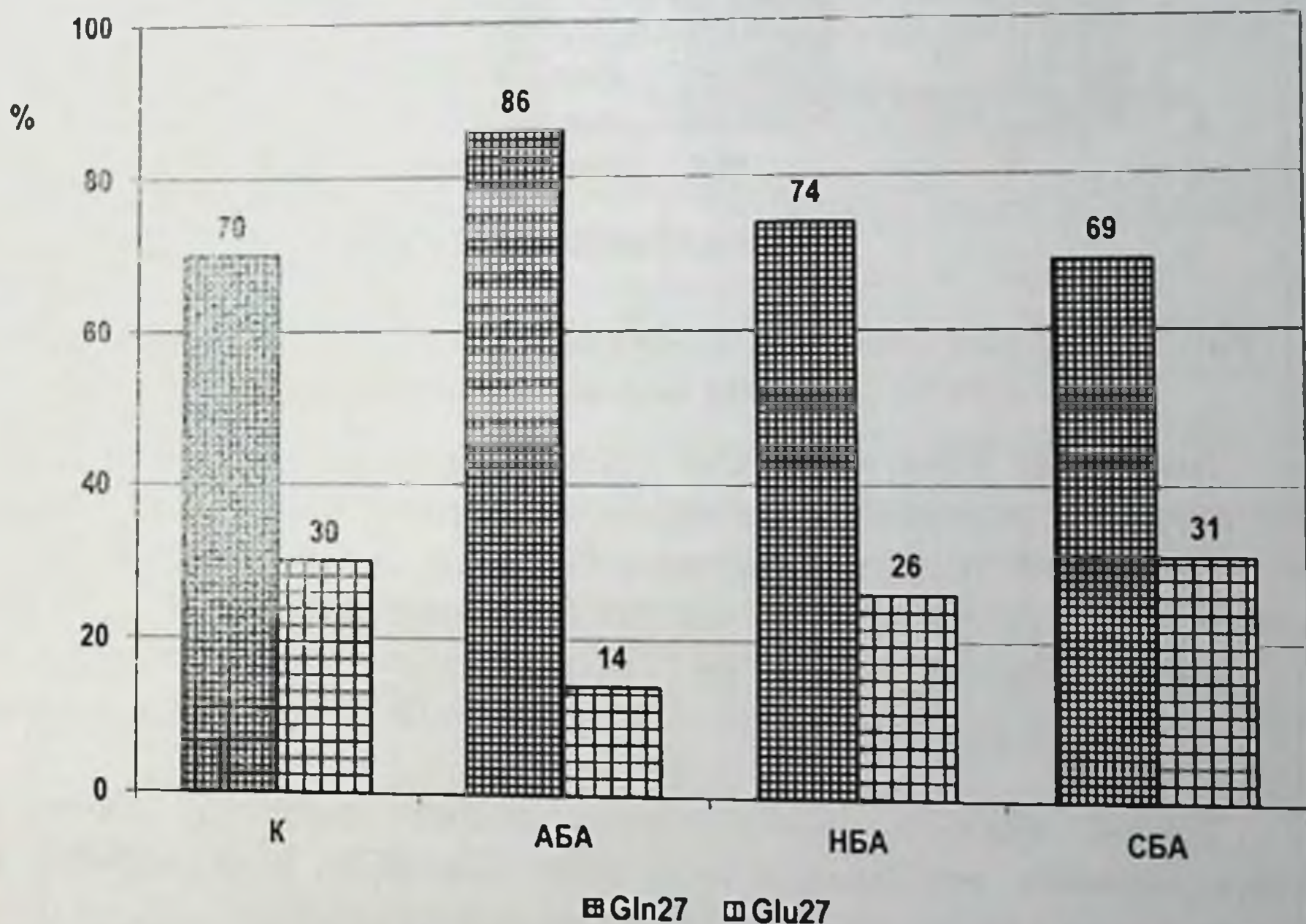


Рис. 4.3. Частота аллелей Gln27 и Glu27 полиморфного маркера гена ADRB2 в группах больных БА и здоровых

Анализ распределения генотипов Gln27Glu полиморфного маркера гена ADRB2 в группе больных АБА, по сравнению со здоровыми, выявил достоверное увеличение частоты Gln27Gln ($P < 0,05$), снижение частоты Gln27Glu ($P > 0,05$) и отсутствие Glu27Glu генотипа (рис. 4.4).

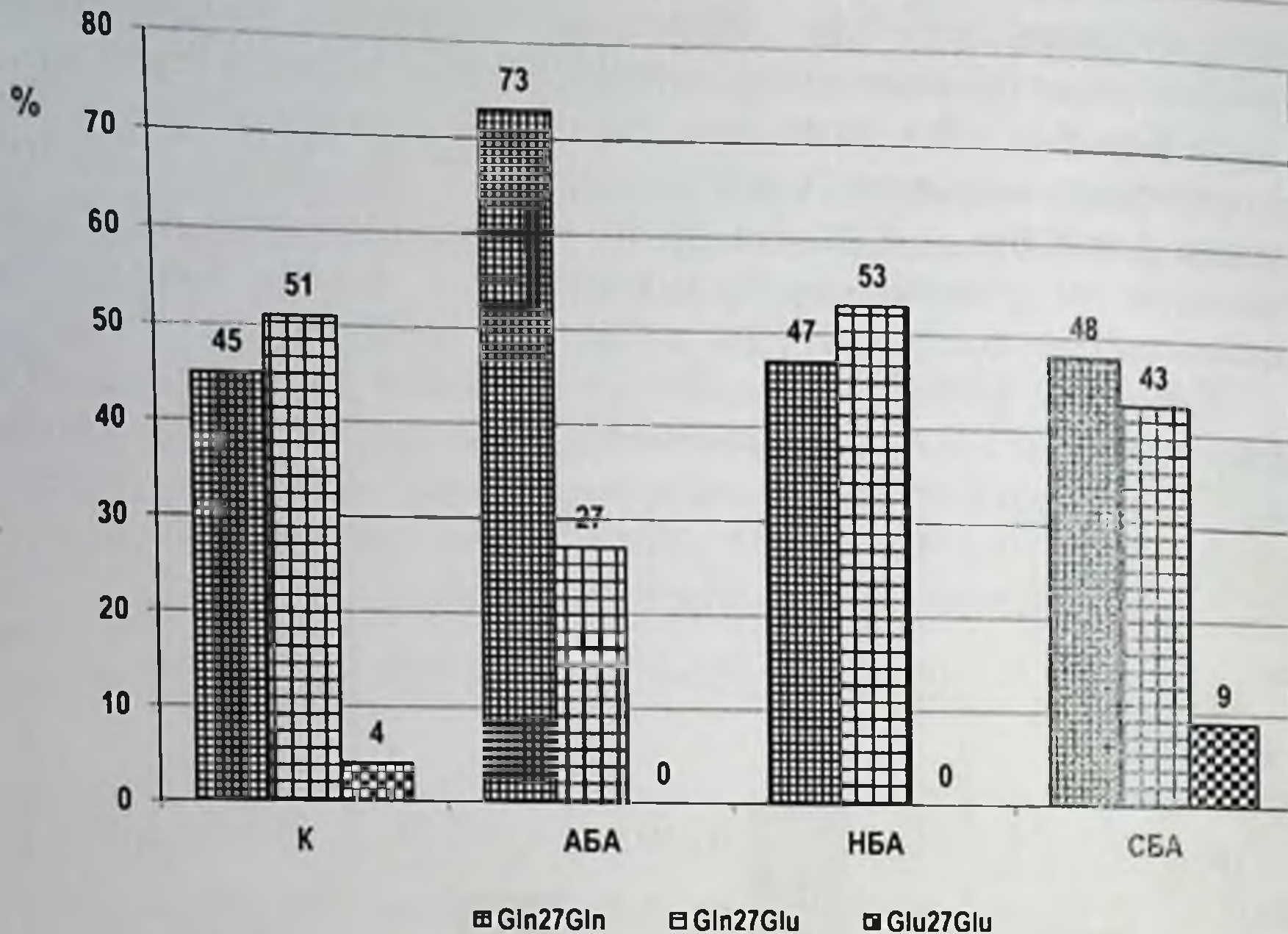


Рис. 4.4. Частота генотипов Gln27Glu полиморфного маркера гена ADRB2 в группах больных БА и здоровых

Хотя при НБА Glu27Glu генотип не определялся, однако, достоверных различий с контрольной группой (здоровая часть популяции) по частоте генотипов Gln27Gln и Gln27Glu не было. Аналогичные результаты по частоте распределения генотипов были в группе больных СБА, но гомозиготный вариант Glu27Glu определялся в два раза чаще, чем в контроле (9% случаев против 4%).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о существовании ассоциации генотипа Gln27Gln гена ADRB2 и носительства аллеля Gln27 с аллергической формой БА.

БА является разнородным заболеванием, поэтому вопросы, касающиеся патогенетических аспектов и ответа на фармакотерапию, являются предметом научных исследований. В связи с этим нами было проведено изучение ассоциации генотипа исследуемого полиморфизма с тяжестью заболевания и СЗ.

Среди генотипированных по Gln27Glu полиморфизму гена ADRB2 тяжелая персистирующая астма обнаружена у 51 больных,

тогда как среднетяжелая - у 9 пациентов. При анализе распределения аллелей Gln27 и Glu27 не было выявлено достоверных различий в группах с тяжелой и среднетяжелой БА (при $\chi^2 = 1,05$). У больных с тяжелой БА ген ADRB2 в гетерозиготном варианте Gln27Glu встречался в 43% случаев, в группе со среднетяжелой БА – в 22%. Частота гомозигот Gln27Gln оказалась меньше, и составила 53% против 78%, а гомозигот Glu27Glu – 4% и 0%, соответственно, при тяжелой и среднетяжелой БА (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Частоты аллелей и генотипов Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 в группах больных БА, в зависимости от тяжести заболевания и стероидозависимости

Исследуемые группы	Частота аллелей, абс. (отн.)		Частота генотипов, абс. (отн.)		
	Gln27	Glu27	Gln27Gln п	Gln27Glu и	Glu27Glu и
Тяжелая БА (n=51)	76 (0,75)	26 (0,25)	27 (0,53)	22 (0,43)	2 (0,04)
БА средней тяжести (n=9)	16 (0,89)	2 (0,11)	7 (0,78)	2 (0,22)	0
χ^2	1,1		1,9	1,6	0
БА без СЗ (n=52)	83 (0,8)	21(0,2)	33 (0,63)	17 (0,33)	2 (0,04)
БА с СЗ (n=8)	9 (0,563)	7 (0,437)	1 (0,125)	7 (0,875)	0
χ^2	3,1		5,4	6,5	0

Среди генотипированных больных БА были 8 пациентов, расцениваемых нами как стероидозависимые. При сопоставлении частоты распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера гена ADRB2 у больных БА с СЗ, по сравнению с больными БА без СЗ аллель Gln27 составил 56,3% против 80%, Glu - 43,7% против 20%; генотип Gln27Gln определен в 12,5% против 63%, Gln27Glu - 87,5% против 33%. Частота генотипа Glu27Glu при БА без СЗ

составляла 4%, тогда как у больных с СЗ БА данный генотип не определялся.

При сопоставлении показателей распределения частот аллелей и генотипов в группах больных тяжелой и среднетяжелой БА статистически значимых различий не определялось (рис. 4.5).

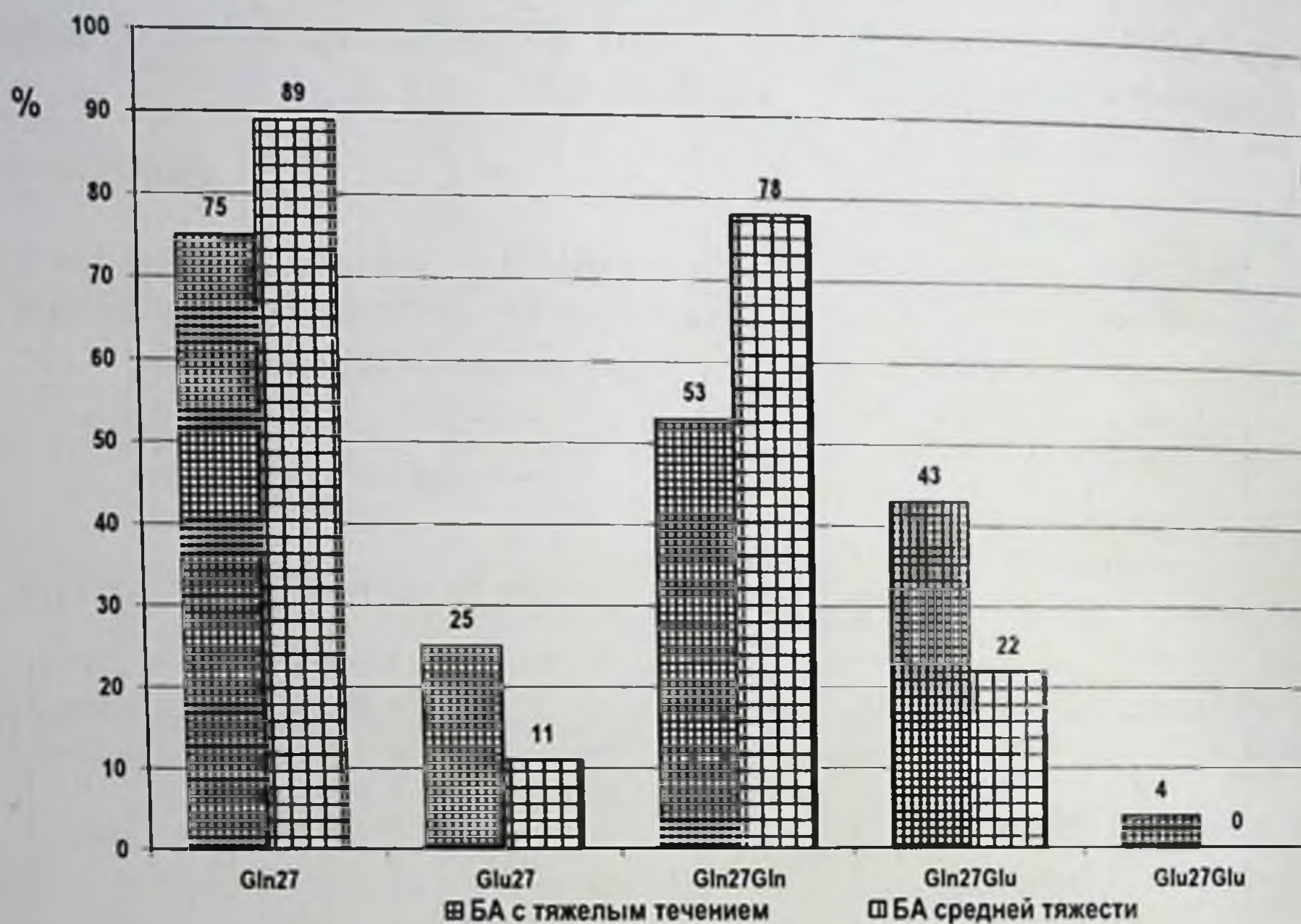


Рис. 4.5. Распределение частот аллелей и генотипов Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 в группах больных БА в зависимости от тяжести заболевания

Частота встречаемости пациентов с носительством гомозиготного генотипа Gln27Gln среди стероидозависимых была достоверно ниже (12,5% против 63%, $\chi^2=5,4$ при $P<0,01$), тогда как с носительством гетерозиготного Gln27Glu - достоверно выше, чем в группе больных БА без СЗ (87,5% против 33%, $\chi^2=6,5$ при $P<0,01$) (рис. 4.6).

Следовательно, в узбекской популяции гетерозиготный генотип Gln27Glu гена ADRB2 при тяжелом течении БА имеет тенденцию к накоплению по сравнению среднетяжелой БА. Значительное преобладание данного генотипа характерно среди больных БА со сформировавшейся СЗ по сравнению с группой пациентов БА без СЗ

($P < 0,01$). Однако по сравнению с показателями группы здоровых по данным значениям достоверных различий не отмечается.

Таким образом, суммируя результаты проведенных исследований, можно отметить преобладание Gln27Gln генотипа гена ADRB2 и отсутствие значимых различий по частоте аллелей Gln27 и Glu27 гена ADRB2 у больных БА общей группы по сравнению со здоровыми. Отмечается ассоциация генотипа Gln27Gln гена ADRB2 и носительства аллеля Gln27 с АБА.

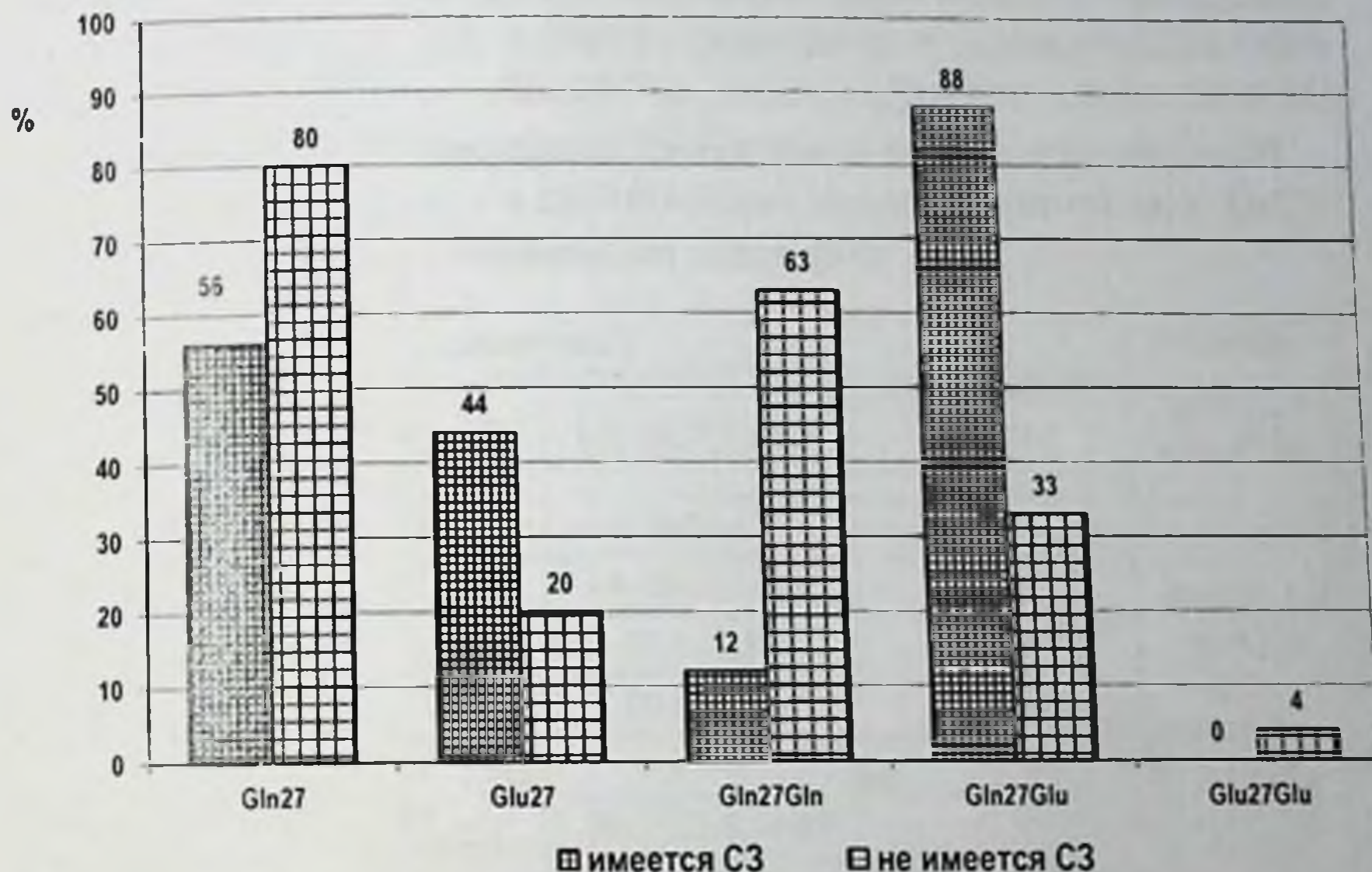


Рис. 4.6. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма Gln27Glu гена ADRB2 среди больных БА в связи с наличием стероидозависимости

Исследование ассоциации Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 с цитокинопродукцией и уровнем IgE у больных БА в зависимости от клинических особенностей течения заболевания

Мультифакторный характер БА предполагает определенную генетическую детерминированность функций патогенетически важных звеньев, связанных с обеспечением поддержания целостности генома и функции иммунной системы.

Как известно, в формировании БА большое значение придается иммунологическим механизмам. В этой связи представлялось

важным изучить особенности продукции общего IgE и некоторых цитокинов у больных в зависимости от генотипов полиморфизма Gln27Glu гена ADRB2.

Как отмечалось выше, в общей группе больных тяжелой БА уровень IgE значительно превышал показатели группы практически здоровых лиц и составлял $770,9 \pm 124,32$ нг/мл против $221,5 \pm 65,67$ нг/мл в контроле. Средний уровень IgE в подгруппе пациентов с Gln27Gln полиморфизмом оказался достоверно выше, чем в подгруппе с генотипом Gln27Glu ($996,9 \pm 186,49$ нг/мл против $453,7 \pm 125,59$ нг/мл, $P < 0,05$) (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Иммунологические показатели в зависимости от генотипов Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 в группах больных БА и здоровых индивидов

Группы	Показатели (нг/мл)	Генотипы		P ₁₋₂
		Gln 27Gln (1)	Gln27Glu (2)	
БА общая группа		n=26	n=18	
	IgE	996,9±186,49	453,7±125,59	<0,05
	IL-4	14,2±1,31	14,0±1,87	>0,05
	IFN-γ	0,13±0,02	0,13±0,018	>0,05
АБА		n=11	n=6	
	IgE	1664,2±293,29	338,4±121,33	<0,001
	IL-4	17,5±1,83	13,8±2,59	>0,05
	IFN-γ	0,06±0,01	0,09±0,02	>0,05
НБА		n=6	n=5	
	IgE	176,8±36,78	293,6±61,8	>0,05
	IL-4	8,98±1,64	12,9±2,85	>0,05
	IFN-γ	0,27±0,04	0,18±0,05	>0,05
СБА		n=9	n=7	
	IgE	728,1±221,1	666,9±300,11	>0,05
	IL-4	13,5±2,29	15,1±4,05	>0,05
	IFN-γ	0,12±0,03	0,12±0,02	>0,05

Примечание: P - достоверность различий между группами

Анализ изменения IgE при различных патогенетических формах БА показал, что при АБА уровень IgE достигал наивысших значений в подгруппе больных с Gln27Gln полиморфным вариантом, превышая в четыре раза уровень IgE в подгруппе сравнения пациентов с Gln27Glu генотипом ($1664,2 \pm 293,29$ нг/мл против $338,4 \pm 121,33$ нг/мл; $P < 0,001$).

Наиболее низкие показатели уровня общего IgE зарегистрированы среди больных с неаллергической формой БА. При этом в сыворотке крови пациентов как с НБА, так и СБА, среднее содержание IgE в подгруппах по принадлежности к тому или иному генотипу Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 достоверно не отличалось (рис. 4.7).

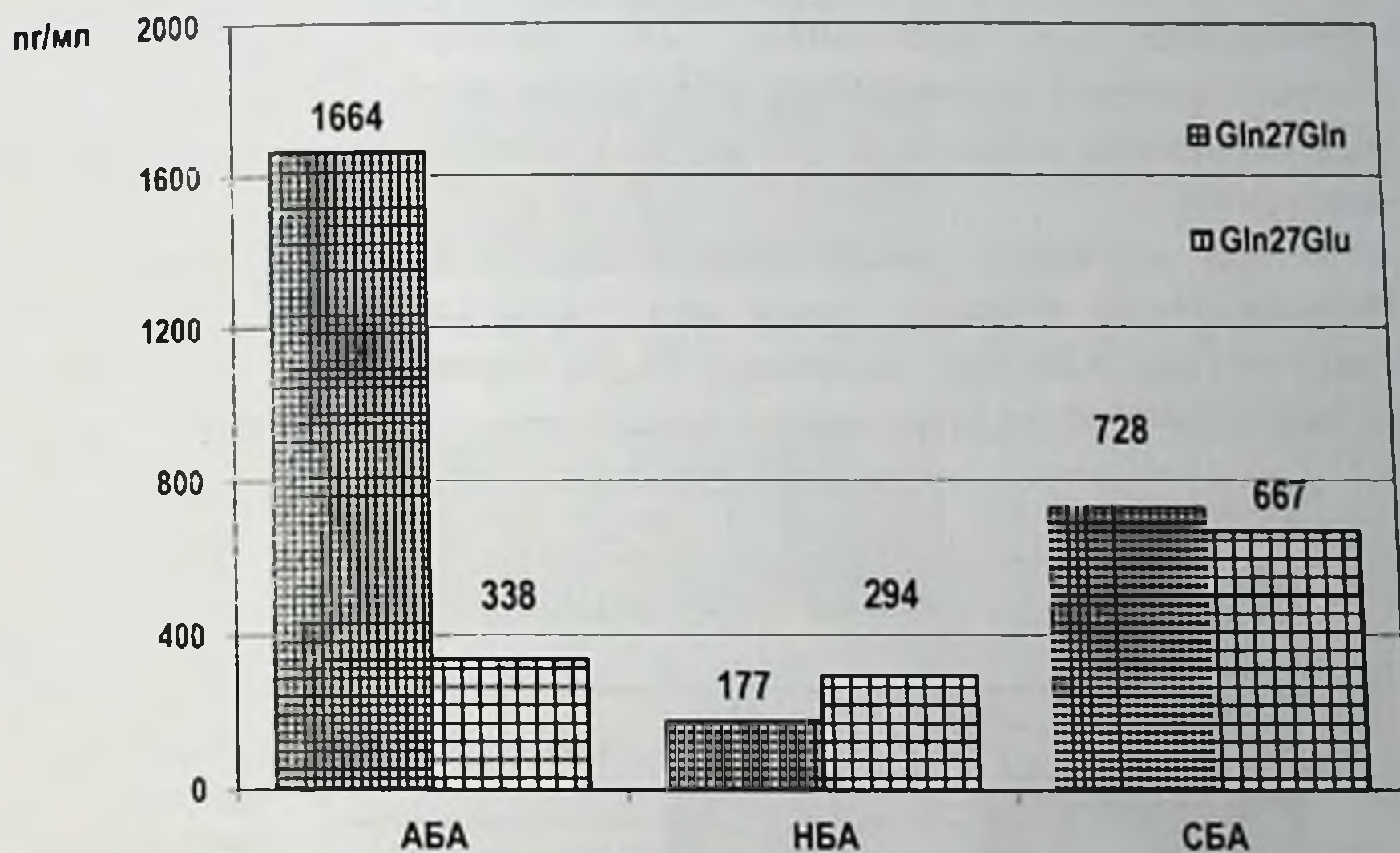


Рис. 4.7. Уровень IgE у больных БА Gln27Gln и Gln27Glu генотипами

При анализе уровня противо- и провоспалительных цитокинов (IL-4 и IFN- γ), как отмечалось в главе 4, уровень IL-4 в сыворотке крови пациентов БА значительно превышал значения контрольной группы ($14,2 \pm 1,05$ против $5,2 \pm 1,69$ нг/мл, $P < 0,001$). Уровень IFN- γ оказался почти в два раза сниженным ($0,13 \pm 0,014$ нг/мл в сравнении с $0,28 \pm 0,08$ нг/мл в контроле, $P < 0,05$). Однако, при сопоставлении уровней IL-4 и IFN- γ в подгруппах больных АБА, НБА и СБА с

учетом принадлежности к тому или иному генотипу, достоверных различий не было выявлено.

С целью изучения генетических основ в развитии БА нами проведено исследование уровня продукции IgE и цитокинов IL-4 и IFN- γ в группе больных БА с семейным накоплением данного заболевания и учетом Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2.

В настоящее время имеются достаточно убедительные данные, свидетельствующие о семейной агрегации БА. Поэтому представлялось интересным провести анализ генеалогических особенностей заболеваемости в семьях больных БА с учетом выявленного характера полиморфизма гена ADRB2.

Среди исследованных по Gln27Glu полиморфизму гена ADRB2 60 больных узбекской национальности пациенты с семейной отягощенностью составили 19 человек. Представлялось целесообразным изучение распределения заболеваемости БА среди родственников пациентов с семейной отягощенностью по данной патологии.

При изучении распределения частот генотипов изучаемого полиморфного маркера среди лиц с семейным накоплением БА генотип Gln27Gln был выявлен в 73,3% случаев, Gln27Glu – 26,3%, а Glu27Glu – отсутствовал (рис. 4.8).

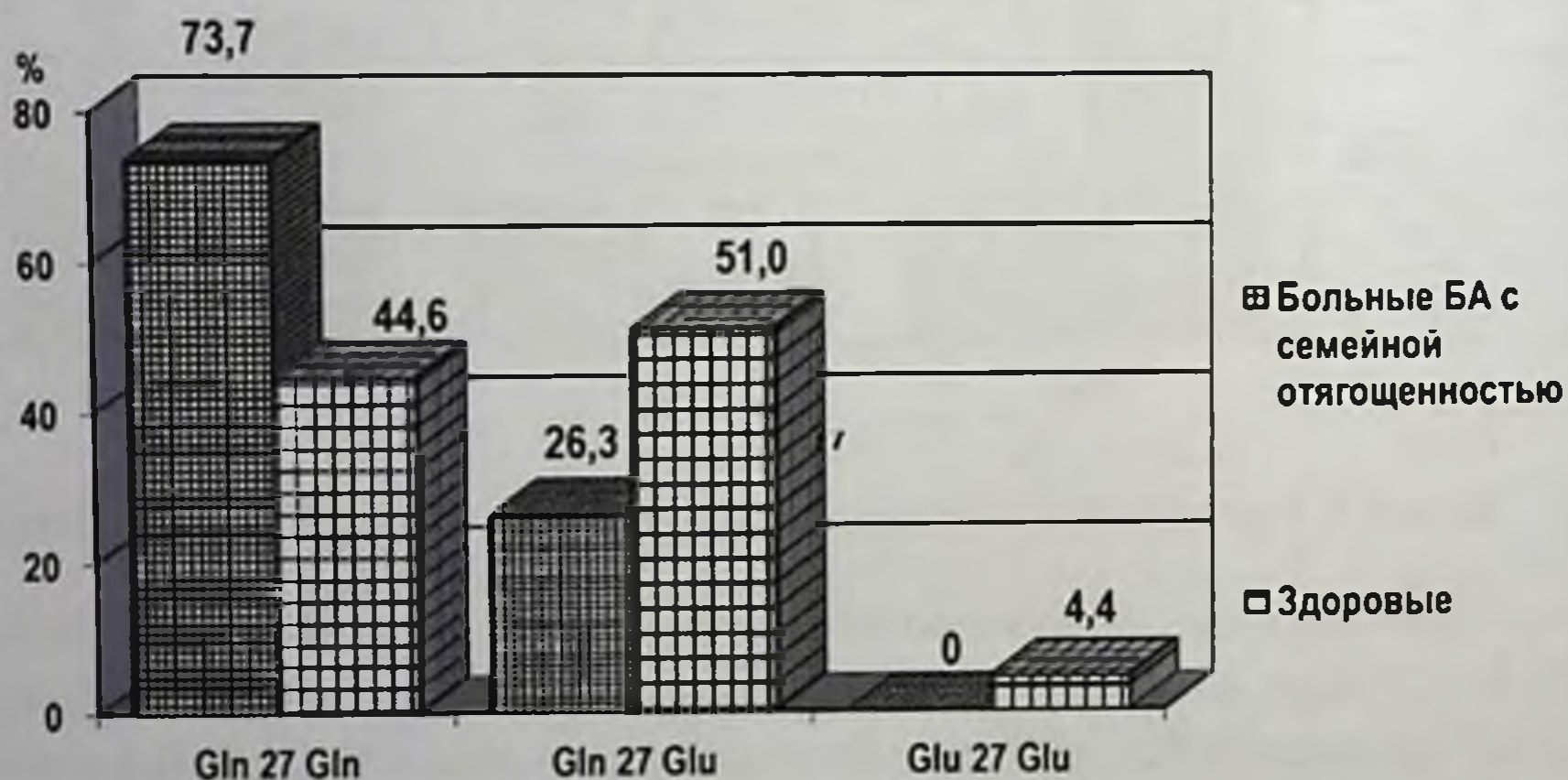


Рис. 4.8. Частота генотипов Gln27Glu-полиморфизма гена ADRB2 в группах больных БА с семейной отягощенностью

При сравнении с группой здоровых лиц, где генотип Gln27Gln определен в 44,6% случаев, Gln27Glu - 51%, а Glu27Glu - 4,4%, становится очевидной достоверность различия встречаемости генотипа Gln27Gln между здоровыми и пациентами с семейной предрасположенностью к БА ($\chi^2=3,9$; $P<0,05$).

Затем нами было рассмотрена встречаемость БА среди родственников пациентов с семейной отягощенностью по астме с учетом полиморфизма исследуемого гена. При исследовании семейной частоты встречаемости БА выявлено, что у пробандов с Gln27Gln и Gln27Glu генотипами родители страдали БА в 78,6% и 40% соответственно ($\chi^2 = 1,0$, $P>0,05$), причем генотип Gln27Glu встречался исключительно у матерей (рис. 4.9).

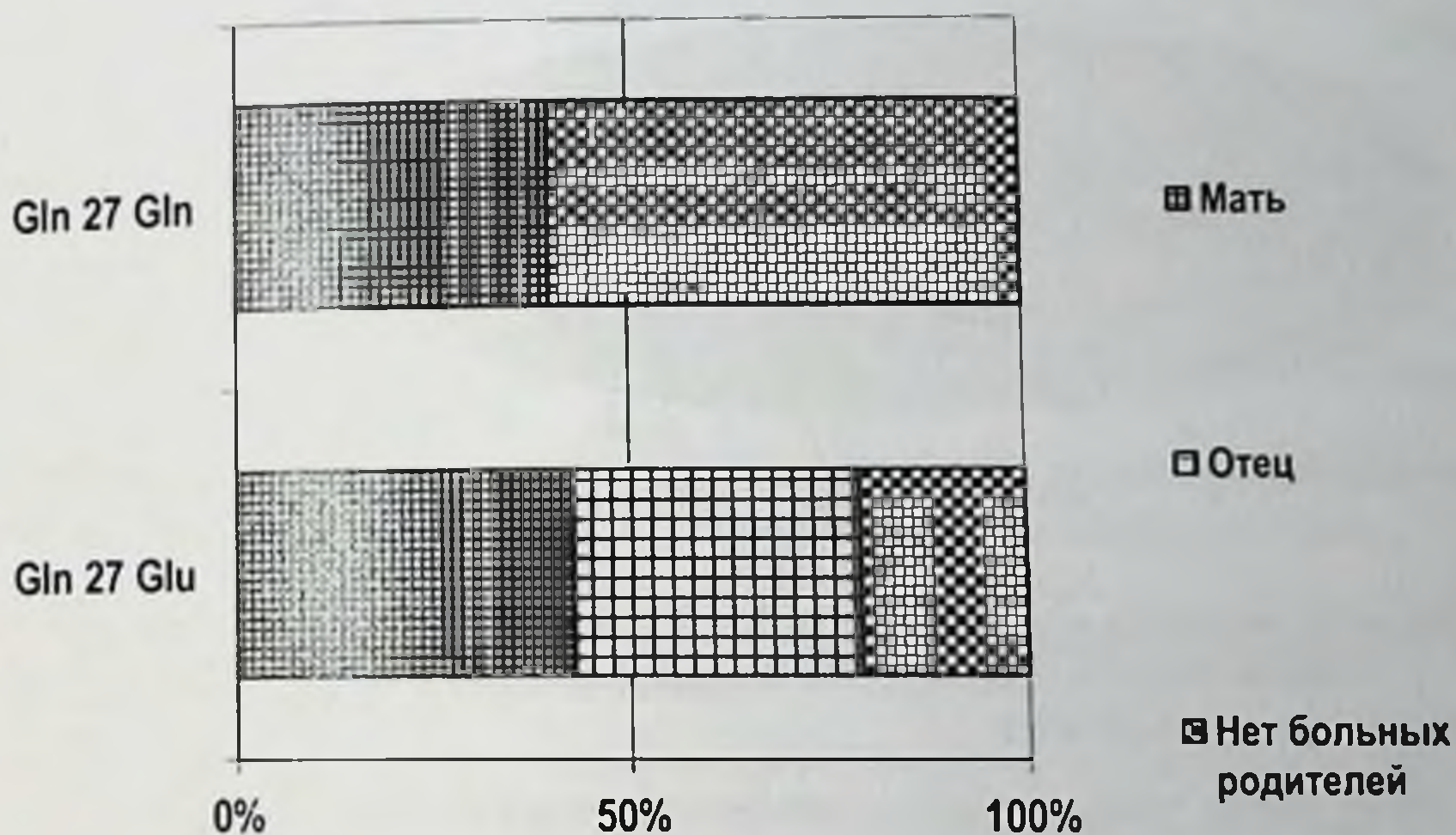
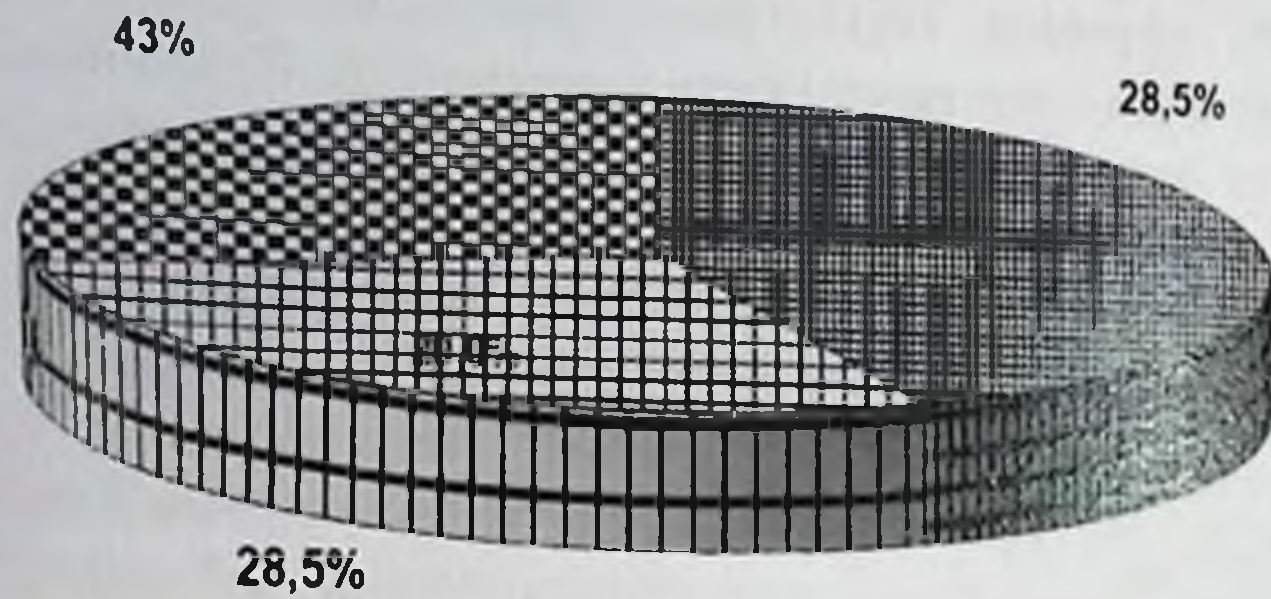


Рис. 4.9. Встречаемость БА среди родителей пробандов с учетом Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2

Интересно отметить, что хотя частоты встречаемости БА у sibсов в семьях пробандов с Gln27Gln генотипом и пробандов с Gln27Glu генотипом существенно не различались (57% против 60%), однако, наблюдалось повышенное накопление заболеваемости среди sibсов мужского пола (в 28,5% против 40% в группе больных БА с Gln27Glu генотипом) (рис. 4.10).

Сибсы пробандов с Gln27Gln генотипом



Сибсы пробандов с Gln27Glu генотипом

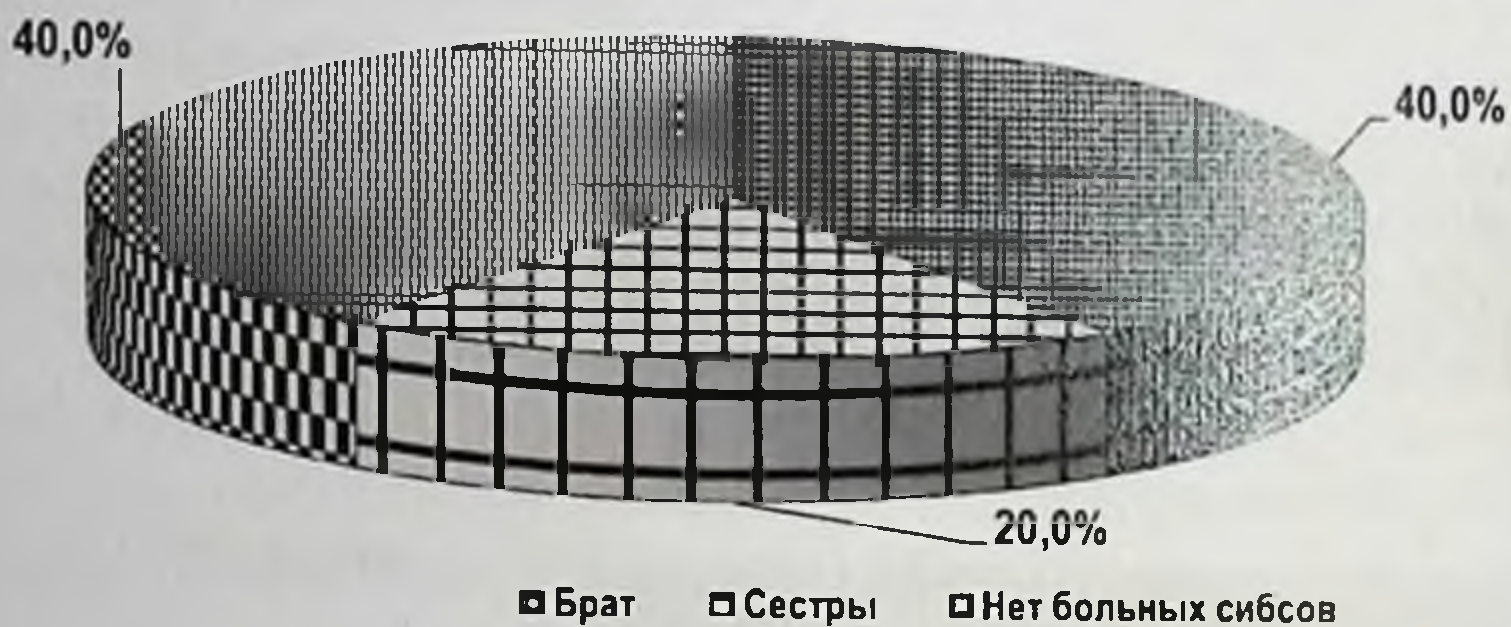


Рис. 4.10. Частота встречаемости БА у сибсов в семьях пробандов в зависимости от Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2

Вместе с тем, следует отметить отсутствие статистически значимых различий между семьями, не имеющими и имеющими больных детей в группе пробандов с Gln27Gln и с Gln27Glu генотипами, составляющими, соответственно, 86% и 14%; 80% и 20%. Однако при Gln27Glu генотипе БА наблюдалась только у лиц женского пола (рис. 4.11).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о повышенной частоте встречаемости БА у родителей пробандов с Gln27Gln по сравнению с группой пробандов с Gln27Glu генотипом, тогда как среди сибсов и детей пробандов со сравнимыми генотипами существенных различий в накоплении семейных случаев БА не выявлено. Однако следует отметить отсутствие

заболеваемости БА среди лиц мужского пола (отец, сын) при Gln27Glu генотипе среди родителей и детей (табл. 4.4).

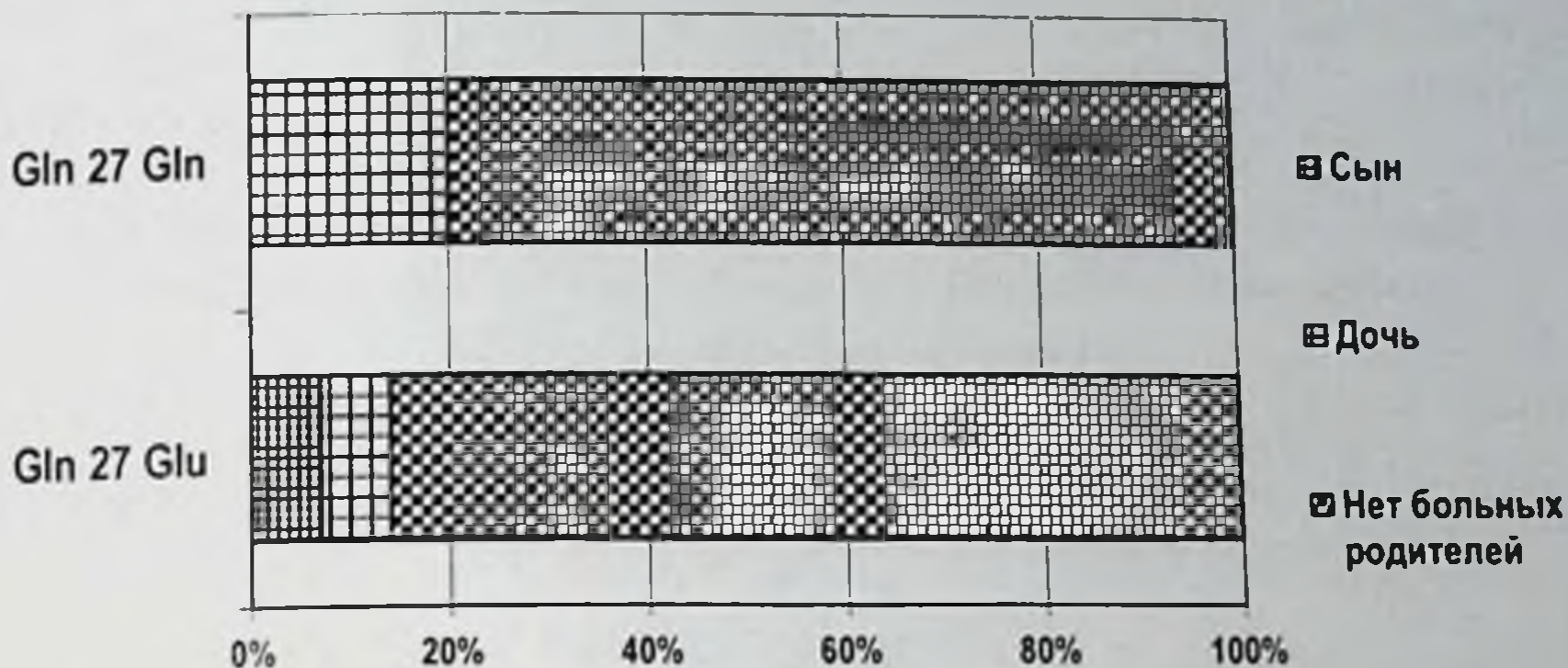


Рис. 4.11. БА среди детей пробандов с учетом Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2

Таблица 4.4

Распределение частот генотипов Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 у больных БА с семейной отягощенностью

№	Родственники пробанда	Частота генотипов, %				
		Gln27Gln		Gln27Glu		
1.	Больные БА, у которых отмечается БА среди родителей	отец	36	79	-	40
		мать	43		40	
2.	Больные БА среди сибсов пробандов	брат	28,5	57	40	60
		сестра	28,5		20	
3.	Больные БА среди детей пробандов	сын	7	14	-	20
		дочь	7		20	

Важной особенностью полученных результатов является выявленный факт значительного преобладания у пробандов с семейной отягощенностью Gln27Gln генотипа ($P < 0,05$).

С целью уточнения иммунологических аспектов генетически опосредованной предрасположенности к заболеванию у больных БА с семейной отягощенностью проведена оценка иммунного статуса в оппозитных группах.

Таблица 4.5

Общий IgE и цитокины IL-4, IFN- γ (пг/мл) у больных БА с семейной отягощенностью в зависимости от Gln27Glu- полиморфизма гена ADRB2

№	Подгруппы обследованных по генотипу	IgE	IL-4	IFN- γ
1.	Gln27Gln (n=14)	1230,7 \pm 314,31	16,4 \pm 1,85	0,11 \pm 0,02
2.	Gln27Glu (n=5)	396,4 \pm 81,26	12,3 \pm 3,23	0,13 \pm 0,04
	P ₁₋₂	<0,05	>0,05	>0,05

Как видно по табл. 4.5 уровень IgE в подгруппе больных с генотипом Gln27Gln в период обострения болезни составлял 1230,7 \pm 314,31 пг/мл, тогда как в подгруппе с генотипом Gln27Glu - 396,4 \pm 81,26 пг/мл (P<0,05). По уровню противо- и провоспалительного цитокинов в данных подгруппах достоверных различий не найдено.

Таким образом, у больных с семейной отягощенностью БА выявлена ассоциация характерного для БА генотипа Gln27Gln с гиперпродукцией IgE, что указывает на патогенетические механизмы развития заболевания (рис. 4.12).

Таким образом, при анализе иммунологических показателей больных БА в зависимости от полиморфизма гена ADRB2 выявлены некоторые различия распределения аллелей и генотипов. Так, у пациентов в общей группе больных БА, больных АБА, а также у пациентов с семейной агрегацией болезни, имеющих преимущественно генотип Gln27Gln, установлена ассоциация данного генотипа с гиперпродукцией IgE.

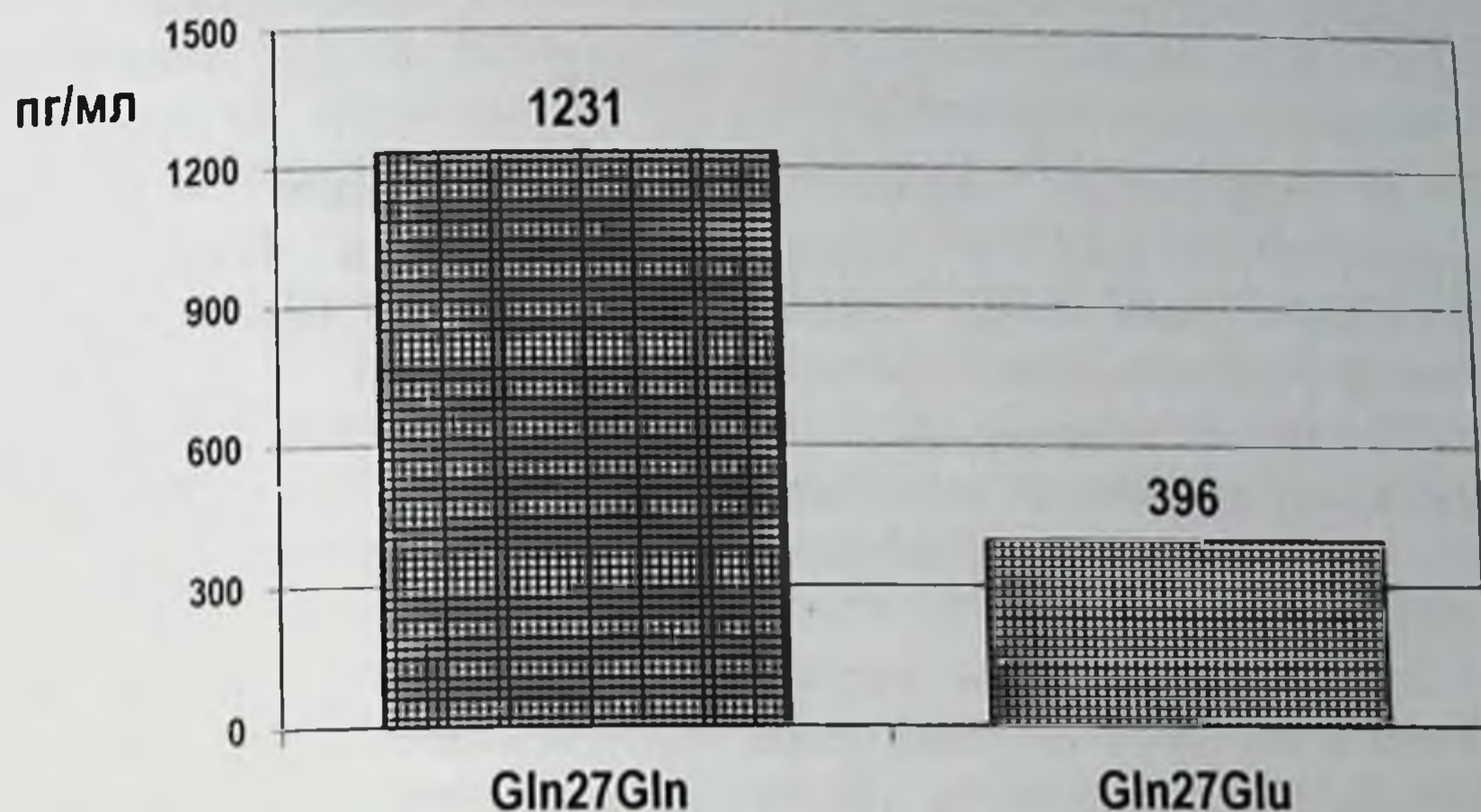


Рис. 4.12. Уровень IgE у больных БА с Gln27Gln и Gln27Glu генотипами при семейной отягощенности

Результаты проведенного исследования в сыворотке крови уровня IgE и цитокинов-антагонистов IL-4 и IFN- γ , продуцентами которых являются Th2 и Th1, при патогенетических формах БА, а именно АБА, НБА и СБА, во взаимосвязи с полиморфизмом гена ADRB2 свидетельствуют о многовариантности характера иммунологической недостаточности при БА. Это также отражает связь иммунологических дефектов с клиническим и генетическим полиморфизмом исследуемой патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время среди заболеваний, играющих существенную роль в патологии человека и оказывающих выраженное негативное влияние на медико-социальный статус общества, важное место занимает БА.

Согласно современным представлениям, БА относят к мультифакториальным заболеваниям, в развитии которых играют роль генетические, иммунные нарушения и влияние факторов окружающей среды.

За последние годы медицинская наука добилась больших успехов в изучении БА. Благодаря работам в области медицинской генетики, иммунологии и аллергологии сделаны заметные шаги вперед в изучении патогенеза БА. Внедрение новых революционных технологий в сфере медицинской генетики в конце XX века, среди которых, безусловно, одно из основных мест занимает ПЦР, позволило изучать патогенез ряда заболеваний и, в частности, БА на качественно новом уровне.

БА – генетически детерминированное атопическое заболевание. В хромосомном наборе больных БА выявлены дефекты, не только способствующие повышенной выработке IgE, но и отвечающие за дефекты реагирования ADRB2 на нейромедиаторы [7]. В этом случае используется подход с выделением так называемых генов предрасположенности к БА, перестройки последовательности структуры которых определяют изменения экспрессии, строения, функциональную активность кодируемых ими белков, ферментов, рецепторов, связанных с развитием БА.

Механизмы патогенеза БА включают в себя взаимодействие иммунологического и воспалительного компонентов, особенности которых определяют реакцию на ксеногенные раздражители и выход в патологическое состояние. Механизм воспаления при классической атопической БА вовлекает Th2 тип клеток и эозинофилы, как основные эффекторные клетки. В патогенезе инфекционно-зависимой формы БА наряду с IgE-опосредуемым механизмом играют роль клеточно-опосредуемые реакции по типу гиперчувствительности замедленного типа к аллергенам микробного происхождения [11,17,42,74].

Аллергическое воспаление - результат дисбаланса продукции цитокинов Th1- и Th2-лимфоцитами, участвующих в различных реакциях на патогены. В процессе формирования и регуляции интенсивности воспалительного процесса определенный интерес представляет соотношение противовоспалительных и провоспалительных цитокинов, продуцируемых как Th1- (IL-2, IFN γ и TNF- α), так и Th2- (IL-4, IL-6), дисбаланс которых в пользу последних, может приводить к нарушению адекватного течения воспалительного ответа. Практически все описанные группы цитокинов участвуют в аллергических реакциях, которые лежат в основе формирования воспалительного процесса, в том числе и при респираторной аллергии [17].

Неоднородность патогенеза БА указывает на необходимость анализа особенностей эндогенной регуляции межклеточных взаимодействий, осуществляемой цитокинами, которые являются регуляторами, как антигенспецифического иммунного ответа, так и неспецифических воспалительных процессов. Изучение особенностей развития воспаления при различных клинко-патогенетических вариантах БА с точки зрения эндогенной регуляции межклеточных взаимодействий, формирующих механизмы иммунного реагирования, позволит установить новые дифференциально-диагностические критерии заболевания.

В связи с вышеизложенным целью нашей работы явилось изучение ассоциации полиморфизма гена ADRB2 с различными формами БА во взаимосвязи с особенностями иммунного гомеостаза в популяции лиц узбекской национальности и оценить вклад наследственно обусловленных механизмов в патогенезе заболевания.

Для уменьшения гетерогенности выборок, на наш взгляд, целесообразно было отдельно рассматривать разные формы БА. В исследование включены АБА (реагинзависимая), неаллергическая и смешанная БА (опосредованная иммунными и неиммунными механизмами). В первую группу вошли 31 больных АБА, во вторую – 24 пациентов НБА и третью группу составили 28 больных с СБА.

По результатам клинко-лабораторных исследований установлено, что БА имеет некоторые особенности клинического течения, которые определены на основании лабораторно-функциональных показателей.

Иммунологические исследования показали, что при БА Т-клеточный дефицит сочетается с нарушением процесса

иммунорегуляции (изменение ИРИ), более выраженным при тяжелой БА, что имеет взаимосвязь с клиническим вариантом заболевания. С учетом патогенетических вариантов для АБА было характерным повышение количества Т-хелперов по сравнению с НБА ($P < 0,05$) и ИРИ при сопоставлении с СБА и НБА ($P < 0,05$ и $P < 0,01$, соответственно).

В результате исследования уровней сывороточных цитокинов и IgE установлены их особенности в зависимости от клинко-патогенетического варианта БА. Для АБА было характерным высокий уровень IgE, превышавший уровень контроля в 5,4 раза и уровень при НБА – в 5,2 раза ($P < 0,001$). Уровень IgE при СБА также почти в три раза превышал контрольные значения группы практически здоровых лиц ($P < 0,05$).

В целом, в общей выборке больных БА уровни IL-4 и IgE значительно превышали (в 2,7 и в 3,5 раза, соответственно) аналогичные показатели контрольной группы ($P < 0,01$), тогда как содержание IFN- γ было в два раза ниже контроля ($P < 0,05$).

При сопоставлении уровня исследуемых параметров при различных патогенетических формах БА наиболее выраженные различия с контролем были характерны для группы больных, страдающих АБА. При этом следует отметить, что трехкратное повышение уровня IL-4 среди пациентов с АБА сопровождалось четырехкратным снижением содержания IFN- γ до показателей, равных $0,07 \pm 0,01$ пг/мл.

Повышенный уровень IL-4 отмечался и в исследованных контингентах больных, страдающих СБА и НБА (при $P < 0,01$ и $P < 0,05$ по сравнению с группой практически здоровых лиц). При этом, характерным оказалось то, что если у больных СБА уровень IFN- γ , по сравнению с нормой, был снижен, в среднем, в 2,5 раза, то при НБА его значение находилось на уровне параметров исследованной группы практически здоровых лиц.

Наиболее выраженный дисбаланс в функционировании Th2 и Th1 был определен при АБА на основании гиперпродукции IL-4 и снижения содержания IFN- γ при высоком уровне сывороточного IgE. Высокий уровень IgE был особенно характерен для группы больных БА с семейной отягощенностью, тогда как у больных БА с СЗ, он напротив, оказался сниженным.

Полученные данные раскрывают иммунологические особенности формирования БА, связанные с дисбалансом в функционировании Т-хелперов (Th2 и Th1) на фоне Т-клеточного иммунодефицита и повышенной активности В-лимфоцитов. Анализ спонтанных противо- и провоспалительных цитокинов, их соотношений и изменения уровня IgE при БА подтверждает разнохарактерность механизмов формирования клинко-патогенетических вариантов данного заболевания.

При корреляционном анализе выявлено наличие положительной зависимости между параметрами IgE и IL-4 в общей группе больных БА и при АБА ($r=0,67$, $P<0,01$). Корреляционная связь проявлялась несколько слабее при НБА ($r=0,33$; $P<0,05$). Между параметрами IFN- γ и IgE в общей группе больных БА и при АБА была выявлена отрицательная взаимосвязь ($r=-0,40$; $P<0,05$ и $r=-0,44$; $P<0,05$, соответственно).

Таким образом, проведенные иммунологические исследования указывают на дисбаланс уровней IL-4, IFN- γ и IgE у больных с тяжелым течением БА, степень которого зависит от патогенетического варианта заболевания, и отчетливость которого более выражена у пациентов с АБА.

Полученные результаты совпадают с исследованиями, в которых отмечались повышение уровня IL-4 при обострении БА и снижение IFN- γ - показателя превалирования клеточного звена [11,17,47]. Однако есть и противоречивые данные о том, что у больных БА в фазу обострения происходит активация обеих альтернативных субпопуляций Т-хелперов [33,57]. По-видимому, повышение уровня IFN- γ у больных при ассоциации БА с оппортунистической флорой можно объяснить повышением активности Th1 типа и их цитокинов, играющих важное значение в защите от бактериальной и вирусной агрессии [12,32,34].

За последнее десятилетие приложены огромные усилия по изучению этиологии и патогенеза БА. Многочисленными зарубежными и отечественными исследователями было показано, что в основе возникновения БА лежат сложные взаимодействия генетических и средовых факторов [38,46]. С развитием молекулярно-генетических технологий открылись широкие возможности для формализации генетической компоненты подверженности БА. В настоящее время накоплено значительное число данных о вовлечении различных полиморфных генов в

формирование предрасположенности к мультифакториальной патологии. Однако, несмотря на достигнутые успехи мирового научного сообщества в области изучения генома человека и в разработке высокоразрешающих методов анализа ДНК, по-прежнему, известно относительно небольшое число генов, которые в совокупности только частично объясняют некоторые звенья патогенеза БА.

Открытие генетического полиморфизма как основа предрасположенности к БА определило молекулярные механизмы развития заболевания на уровне ДНК. Поиск SNR - важная задача геномики человека. Исследователи приходят к мнению, что SNR должны стать ключевым элементом поиска причинно значимых генов, участвующих в развитии заболевания. В настоящее время показано, что в патогенезе БА участвуют многочисленные гены, причем в различных этнических группах эти гены могут быть разными.

Молекулярно-генетические работы, посвященные изучению БА в Узбекистане, немногочисленны и затрагивают в основном исследования полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков при данном заболевании [10]. К одним из основных предрасполагающих генетических факторов БА относится полиморфизм гена ADRB2.

В связи этим, следующей нашей задачей явилось изучение Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 в популяционной и семейной выборках больных БА.

При анализе Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 среди здоровых лиц установлено, что частота Gln27 аллеля в популяции лиц узбекской национальности составляет 70,2%, Glu27 - 29,8%, частота генотипа Gln27Gln находилась на уровне 44,6%, Gln27Glu - 51%, Glu27Glu - 4,4%.

У 60 больных БА в результате генотипирования было выявлено следующее распределение полиморфного маркера гена ADRB2: Gln27Gln – генотип был выявлен у 56,7% больных, Gln27Glu генотип – у 40%, Glu27Glu генотип у 3,3% ($\chi^2=40,2$; $P<0,001$). При этом Gln27 аллель выявлена в 76,7% случаев, а Glu27 аллель - в 23,3% случаев ($\chi^2=66,15$; $P<0,001$).

Анализируя вышеизложенное, можно заключить, что выраженное на-копление Gln27 аллеля, как и преобладание Gln27Gln генотипа у больных БА, сопоставимо с результатами, представленными в работах ученых, исследовавших различные популяции лиц, проживающих в Мексике, Китае, Кыргызстане и

Израиле [16,108,113,123]. Преобладание в группе контроля Gln27 аллеля и тенденция к накоплению Gln27Glu генотипа приближается к таковому в популяциях Новой Зеландии, Великобритании, Исландии [69,77,80] (табл.).

Таблица

Частота распределения аллелей и генотипов Gln27Glu полиморфизма больных БА и группы контроля в различных популяциях

Первый автор, год [источник]	Обследованная популяция	группы	Число обследованных	Аллели		Генотип		
				Gln %	Glu %	Gln/Gln %	Gln/Glu %	Glu/Glu %
Santillan, 2003 г. [113]	Мексика	БА	303	88	12	79,5	17,5	3
		К	604	80	20	63,7	33,3	3
Wang, 2001 г. [123]	Китай	БА	128	92	8	84,3	15	0,7
		К	136	91	9	83	16,3	0,7
Holloway, 2000 г. [80]	Новая Зеландия	БА	153	87	13	32	50	18
		К	91	59	41	38	41	21
Dewar, 1998 г. [69]	Великобритания	БА	119	49	51	27,8	42,8	29,4
		К	511	53	47	26	53	21
Reihnsaus, 1993 г. [105]	Огайо, США	БА	51	39	61	25,5	51	23,5
		К	56	51	49	30	41	29
Hakonarson, 2001 г. [77]	Исландия	БА	324	55	45	28,4	53,4	18,2
		К	199	52	48	24	56	20
Shachor, 2003 г. [108]	Израиль, еврейская, арабская	БА	72	73	27	53	40	7
		К	109	69	31	46	46	8
Васьковский Н.В., 2006 г. [7]	Россия, славяне (русские, украинцы)	БА	41	38	62	31,7	12,2	56,1
		К	57	33	67	21,8	10,5	61,4
Куренкеева А.К., 2006г. [16]	Кыргызстан	БА	100	73,5	26,5	55	37	8
Настоящее исследование	Узбекистан	БА	60	76,7	23,3	56,7	40	3,3
		К	47	70,2	29,8	44,6	51	4,4

Примечание: К – контрольная группа

Полученные нами результаты иммуногенетических исследований свидетельствуют о повышенной частоте встречаемости БА у родителей пробандов с Gln27Gln генотипом против Gln27Glu, тогда как среди sibсов и детей пробандов со сравнимыми генотипами существенных различий в накоплении семейных случаев БА не выявлено.

В результате проведенных исследований выявлено преобладание Gln27Gln генотипа гена ADRB2 и отсутствие значимых различий по частоте аллелей Gln27 и Glu27 гена ADRB2 у больных БА по сравнению со здоровой частью популяции, в которой преобладал Gln27Glu генотип. Важной особенностью выявленных фактов является то, что они демонстрируют ассоциацию генотипа Gln27Gln с предрасположенностью к заболеванию у больных БА с семейной отягощенностью ($P < 0,05$).

Выявленные существенные различия в распределении генотипов и частот встречаемости вариантных аллелей между патогенетическими группами больных БА свидетельствуют о значимости изучаемого гена в патогенезе клинических форм БА, а также указывают на неоднородность генетически опосредованных механизмов развития патологического процесса в легких при изучаемом заболевании. Это позволяет объяснить хотя бы частично неоднозначность результатов проводившихся ранее генетических исследований. Полученные нами данные свидетельствуют об ассоциации Gln27Gln-генотипа гена ADRB2 и носительства Gln27 аллеля с риском развития БА аллергического генеза.

Представлялось значимым изучение зависимости исследуемого генетического полиморфизма при БА от степени тяжести заболевания. Среди обследованных тяжелое течение БА зафиксировано у 51 больного, течение средней тяжести у 9 пациентов. При анализе распределения аллелей и генотипов гена ADRB2 обнаружено, что у больных с тяжелым течением заболевания ген ADRB2 в гетерозиготном варианте встречался в 43% случаев, тогда как в сравниваемой группе пациентов со средней степенью тяжести патологического процесса - в 22%.

У части больных БА тяжелого течения нами регистрировалась СЗ (прием системных кортикостероидов в дозе более 5 мг/сут свыше 6 месяцев [16]). Оказалось, что среди пациентов, расцениваемых нами как стероидозависимые, частота встречаемости генотипа

Gln27Glu (87,5%) значительно превышала показатели больных без стероидозависимости (33%) ($\chi^2=6,54$; $P<0,05$).

Таким образом, генотип Gln27Glu гена ADRB2 имеет тенденцию накопления у пациентов с тяжелым течением БА в узбекской популяции со значительным преобладанием при сочетании тяжелого течения с гормонозависимостью.

Данные об ассоциации иммунологических показателей с Gln27Glu полиморфизмом гена ADRB2 весьма скудные и ограничиваются изучением уровня IgE [76]. Следует отметить, что в исследованиях Куренкеева А. К. с соавт. [16] показано, что носительство генотипа Gln27Gln у больных БА кыргызской национальности сопряжено с гиперпродукцией IgE.

Учитывая роль цитокинов в развитии аллергического воспаления, нами изучалась ассоциация аллелей и генотипов полиморфного ДНК-локуса гена ADRB2 с уровнями IL-4, IFN- γ и IgE при различных патогенетических вариантах БА у больных с тяжелым персистирующим течением.

При анализе иммунологических показателей больных БА в зависимости от полиморфизма гена ADRB2 выявлены некоторые различия распределения аллелей и генотипов. Так, у пациентов в общей группе БА, больных АБА, а также у больных с семейной агрегацией болезни, имеющих преимущественно генотип Gln27Gln, установлена ассоциация данного генотипа с гиперпродукцией IgE.

Результаты проведенного исследования в сыворотке крови уровня IgE и цитокинов-антагонистов IL-4 и IFN- γ , продуцентами которых являются Th2 и Th1, при патогенетических формах БА, а именно АБА, НБА и СБА, во взаимосвязи с полиморфизмом гена ADRB2 свидетельствует о многовариантности характера иммунологической недостаточности при БА. Это также отражает связь иммунологических дефектов с клиническим и генетическим полиморфизмом исследуемой патологии, т.е. свидетельствует о генетической детерминированности патогенетических форм БА.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено существенное изменение параметров иммунного статуса у больных БА в стадии обострения заболевания: на фоне дисиммуноглобулинемии классов А, М, G и количественного дефицита циркулирующих в периферической крови Т-лимфоцитов, субпопуляций Т-хелперов и Т-супрессоров отмечается гиперпродукция IgE, выраженность которой имеет взаимосвязь с клиническим вариантом заболевания. Уровень сывороточного IgE у больных АБА более чем в четыре раза превышает средние показатели группы пациентов, страдающих НБА.

2. Сывороточный уровень медиаторов у больных БА с различными формами заболевания характеризуется разнонаправленными изменениями продукции как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов: у больных с АБА и СБА происходит выраженное угнетение продукции IFN- γ , тогда как у больных БА с преимущественно аллергическим механизмом заболевания регистрируется значительное повышение уровня IL-4.

3. При изучении Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 в узбекской популяции выявлено преобладание частоты Gln27Gln генотипа среди больных БА по сравнению со здоровой частью популяции. Степень выраженности ассоциации изученных генетических маркеров варьирует в зависимости от клинко-патогенетического варианта заболевания. Повышенный риск развития аллергической формы БА ассоциирует с аллелью Gln27 и генотипом Gln27Gln полиморфного локуса Gln27Glu гена ADRB2.

4. Установлены выраженные различия уровня содержания общего IgE в сыворотке больных БА в зависимости от вариантов полиморфизма гена ADRB2. Среди пациентов с БА узбекской национальности гиперпродукция IgE ассоциирует с генотипом Gln27Gln.

5. При семейной агрегацией случаев болезни среди пациентов с БА отмечается существенное преобладание Gln27Gln генотипа варианта гена ADRB2, а также значительно повышенный уровень сывороточного IgE, ассоциирующийся с данным генотипом.

6. Установленное существование особенностей продукции общего IgE у больных БА в зависимости от генотипов полиморфизма Gln27Glu гена ADRB2 указывает на важную роль ассоциированного с Gln27Gln генотипом наследственно обусловленного уровня IgE в реализации механизмов генетической предрасположенности к развитию БА.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленные особенности сывороточного спектра иммунорегуляторных медиаторов и уровня продукции IgE при различных вариантах БА могут использоваться для дифференциального диагноза и оптимизации выбора индивидуальных методов терапии.

2. У лиц с отягощенным анамнезом с целью прогнозирования риска развития аллергической формы БА и организации мер донозологической профилактики рекомендуется применение генотипирования по Gln27Glu полиморфизму гена ADRB2 с целью организации превентивных мероприятий по устранению модифицируемых факторов бронхолегочной патологии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С. Н., Чучалин А. Г. Симпатомиметики при тяжелом обострении бронхиальной астмы // Российский медицинский журнал. - 2000. - Т.8. -С. 166-173.
2. Авдеева Е. В., Потапов В. И., Павлушенко Е. В. Внутрисемейные факторы риска развития бронхиальной астмы // Пульмонология. - 2003. - №3. - С. 83-88.
3. Аралов Н. Р., Давидьян А. А. Клинико-иммунологические особенности формирования бронхиальной астмы у жителей табаководческого района Узбекистана // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. – Ташкент, 2006. – Выпуск 9, №1-4. - С. 61-64.
4. Арипова Т. У., Ризопулу А. П., Умарова А. А. Цитокины - регуляторы и эффекторы иммунной системы // Методические рекомендации. - Ташкент, 2005. - С. 23.
5. Баранов В. С. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины // СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 528 с.: ил. — ISBN 978-5-94869-084-1.
6. Бочков Н. П. Клиническая генетика. М.: Геотар - мед., 2002. - С. 4 - 51, 201-215, 300-317.
7. Васьковский Н. В., Серебров В. Ю., Фрейдин М. Б. Ассоциация полиморфизма гена β_2 -адренорецептора с атопической бронхиальной астмой // Медицинская генетика. - 2006. - №2. - С. 45-48.
8. Демко И. В., Салмина А. Б., Моргун А. В., Малиновская Н. А. Экспрессия Р-гликопротеина на лимфоцитах периферической крови при тяжелых формах бронхиальной астмы и его роль в определении чувствительности к терапии глюкокортикостероидами // Пульмонология. - 2007. - №3. - С. 41-46.
9. Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме // Пульмонология, 2009. - №4.-С. 96-102.
10. Жмырко Е. В., Ливерко И. В., Мухамедов Р. С., Убайдуллаев С. А., Абдукаримов А. А. Гомозиготность нулевых

аллелей генов глутатион-S-трансфераз как фактор риска развития бронхиальной астмы // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. - 2006. – Выпуск 9, №1-4. -С. 50-56.

11. Ефанов А. А., Паршина О. В., Гусева Т. С. Влияние виферонотерапии на продукцию интерлейкина-4 и γ -интерферона у беременных с бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. - 2002. - Т.4, №2. - С. 175-176.

12. Зенкина Л. В., Смирнова С. В., Козлов В. А. Астматическая триада: особенности местной и системной цитокинопродукции // Медицинская иммунология. - 2004. - Т.6, №3-5. - С. 267-268.

13. Ильина Н. И., Огородова Л. М., Кобьяква О. С. Характеристика цитокинового профиля у пациентов с терапевтически резистентной астмой // Иммунология. - 2003. - №4. - С. 223-226.

14. Карунас А. С., Измайлова А. Р., Загидуллин Ш. З., Хуснутдинова Э. К. Исследование молекулярно-генетических основ предрасположенности к бронхиальной астме в Башкортостане // Медицинская генетика. - 2004. - №6. - С. 284-290.

15. Куделя Л. М., Сидорова Л. Д., Сенников С. В., Козлов В. А. Состояние системного и местного иммунитета у больных с поздней астмой // Пульмонология. – 2003. - №5. – С. 24 – 31.

16. Куренкеева А. К., Сооронбаев Т. М., Пак О. А. Гиперреактивность бронхов и ее связь с полиморфизмом гена β_2 -адренорецепторов у больных бронхиальной астмой кыргызской национальности // Пульмонология. - 2006. - №1.- С. 76-80.

17. Латышева Т. В., Варфоломеева М. Н., Удалова В. А. Взаимосвязь дисбаланса Th_1 и Th_2 -лимфоцитов и формы бронхиальной астмы // Иммунология. - 2005. - №3. - С. 164-167.

18. Маркелов М. Л., Шапулин Г. А., Покровский В. И. Технологии биочипов – новые возможности в диагностике болезней человека // Тер. архив.- 2008. - №4. - С. 79-85.

19. Мачарадзе Д. Ш. Дифференциальная диагностика тяжелой бронхиальной астмы у детей // Лечащий врач. - 2002. - №9. - С. 20-24.

20. Мачарадзе Д. Ш. Иммунологический подход к терапии стероид-резистентной астмы // Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 2002. - №7. - С. 3-7.

21. Медуницын Н. В. Цитокины и аллергия // Иммунология. - 1999. - №5. - С. 5-9.

22. Мурашов Э.Г., Столов С.В., Тоголян А.А. Участие иммуновоспалительных механизмов в патогенезе различных вариантов бронхиальной астмы // Вестник Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. – 2015. – том 7, №1. – С. 115-121.

23. Назаров А. А., Убайдуллаев А. М., Рахимова М. Р. Национальная программа // Лечение и профилактика бронхиальной астмы у детей и взрослых.- Ташкент, 1998. - С. 52.

24. Огородова Л. М., Петровский Ф. И., Петровская Ю. А., Кобякова О. С. Сложная астма // Пульмонология. - 2001. - №1. - С. 94-100.

25. Прилуцкий А. С., Малян Э. А., Прилуцкая О. А. Уровень иммуноглобулина Е у здоровых и страдающих аллергическими заболеваниями лиц // Астма та алергія. - 2002. - №1. - С. 17-19.

26. Позднякова Н. GINA-2019: обновленные рекомендации. // «Пульмонология, Алергология, Риноларингология» № 2 (47), 2019 г. С. 10 – 12.

27. Райкис Б. Н., Гогугева М. Н. Современные взгляды на иммунологические механизмы формирования и течения бронхиальной астмы у взрослых // Аллергология. - 2006.- №3.- С. 47-50.

28. Рябова Л. В., Зурочка А. В. Различия каскада цитокинов у больных бронхиальной астмой в зависимости от стадии течения заболевания // Медицинская иммунология. – 2007. - Т.9, №4-5. - С. 493-498.

29. Саркисян Л. К. Генетика бронхиальной астмы // Вестник РУДН, Серия Медиана. - 2003. – Т.24, №5. - С. 47-49.

30. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. - 2004. - Т.3, №2. - С. 16-22.

31. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. Медицинский академический журнал. 2013;13(3):18-41.
32. Смирнова Я. А., Шапорова Н. Л., Трофимов В. И. Эффективность вакцинотерапии рибомунилом у больных бронхиальной астмой // Аллергология. - 2006. - №4. - С. 37-39.
33. Смирнова С. В., Зенкина Л. В., Кадричева С. Г. Роль некоторых цитокинов в патогенезе бронхиальной астмы // Пульмонология: 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. - СПб., 2003. - С. 138.
34. Собченко С. А., Счетчикова О. С., Яковлева Н. В. Обострение неаллергической поздней астмы, индуцированное респираторной инфекцией // Пульмонология. - 2005. - №1. - С. 53-57.
35. Сорокина Л.Н., Иванов В.А., Минеев В.Н., Лим В.В., Трофимов В.И. Особенности цитокинового спектра у больных неаллергической бронхиальной астмой в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа // Медицинская иммунология. 2017, Т. 19, № 3, С. 313-318.
36. Убайдуллаев А. М., Ливерко И. В. Бронхиальная астма в регионе Центральной Азии: диагностика, профилактика и лечение // Узбекистон тиббиёт журнали. - 2002. - №4. - С. 11-15.
37. Убайдуллаев А. М., Ливерко И. В., Зоирова Н. И. Новые технологии в повышении эффективности лечения бронхиальной астмы. - Ташкент, 2003. - С. 55.
38. Убайдуллаев А. М. Наследственность при бронхиальной астме // Medical express. Медицинские новости центральной Азии. - 2002. – Т.9, №7. - С. 32-33.
39. Тоталян А. А. Иммуноглобулин Е. Структура, продукция, биологические эффекты и диагностическое использование // Аллергология. - 1998. - №2. - С. 4-7.
40. Турдибеков Х.И., Умарова А.А., Хантова Н.М., Арипова Т.У., Петрова Т.А. Изучение сывороточного уровня иммунорегуляторных медиаторов при различных вариантах бронхиальной астмы с тяжелым течением // Иммунология. – Москва, 2008. - № 6. - С. 354-356.

41. Хаитов Р. М., Игнатьева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология. – М.: Медицина, 2000. – 429 с.
42. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. - 2001. - №5. - С. 4–8.
43. Хаитова Н.М., Турдибеков Х.И., Умарова А.А. Продукция IgE и цитокиновый профиль у больных бронхиальной астмой в узбекской популяции в связи с Gln27Glu полиморфизмом гена β_2 -адренорецептора // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2008. - №3. - С. 34-38.
44. Хаитова Н.М., Зиядуллаев Ш.Х., Турдибеков Х.И., Бобокулов Ф.О. Диагностическое и прогностическое значение генетических маркеров в выявлении предрасположенности к бронхиальной астме // Патология. – Ташкент, 2008. - №4. - С. 72-73
45. Чучалин А. Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы // Тер. архив. - 2001. - №3. - С. 5-9.
46. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма. Руководство для врачей (формулярная система) // Пульмонология. - 1999. - С. 7-9.
47. Юлдашева И. А. Изучение иммунного статуса и перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой // Иммунология. - 2002. - №2. - С. 107-111.
48. Якимова М. А. Фактор наследственности при бронхиальной астме // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. - 2003. - №1-4. - С. 42-45.
49. Akparova A., Arifova A., Rakhmetkazhi, Bersimbaev I. An investigation of the association between ADRB2 gene polymorphisms and asthma in Kazakh population // 27 February 2020 The Clinical Respiratory Journal ; doi:10.1111/crj.13160.
50. Almomani BA, Al-Eitan LN, Samrah SM, et al. Candidate gene analysis of asthma in a population of Arab descent: A case-control study in Jordan. Per Med. 2017;14(1):51–61.
51. Barnes P. J. Effect of beta-agonists on inflammatory cells // J. Allerg and Clin. Immunol. - 1999. - №2. - P. 7–10.
52. Barnes P.J. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Nat. Rev. Immunol. 2018; 18: 454-466.

53. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). - 2004.
54. Belvisi M. G. Regulation of Inflammatory Cell Function by Corticosteroids // Proceedings of the ATS. November. – 2004. - Vol.1, №3. – P. 207-214.
55. Birbian N., Singh J., Jindal S.K., Singla N.: Association of $\beta(2)$ -adrenergic receptor polymorphisms with asthma in a North Indian population. Lung. 2012, 190 (5): 497-504.
56. Callard R., Gearing A. The Cytokine Facts Book. - London, 1994. - P. 157-162.
57. Che X. W., Zhang Y., Wang H., Wang W. Effect of ligustrazine injection on levels of interleukin-4 and interferon-gamma in patients with bronchial asthma // Chin. J. Integr. Med. – 2008. - Vol.14, №3. – P. 217-220.
58. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // International Journal of COPD 2014;9 963–974
59. Chung K. F., Barnes P. J. Cytokines in asthma // Thorax. – 1999. - Vol.54. – P. 825-857.
60. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. Eur Respir J 2014;43:343-73.
61. Chung L.P., Waterer G., Thompson P.J.: Pharmacogenetics of β_2 adrenergic receptor gene polymorphisms, long-acting β -agonists and asthma. Clin Exp Allergy. 2011, 41 (3): 312-326.
62. Contopolos-Ioanidis D. J., Manoli E. N., Ioanidis J. P. Mettanalysis of the association of beta 2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes // J. Allergy Clin. Immunol. - 2005. - Vol.115, №5. - P. 963-972.
63. Cosic V., Dordevic V., Bjelakovic G. Specificity of cytokine profile and oxidant stress in patients bronchial asthma // Jugoslav. Med. Biochem. – 2006. - Vol.25, №2. – P. 153-159.
64. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. A GINA pocket guide for health professionals. April 2019, v 2.0. Available on the www.ginasthma.org

65. Difficult asthma // Ed. S. Holgate. London: Dunitz Martin LTD. - 1999.

66. Dullaers M., Schuijs M.J., Willart M., Fierens K., Van Moorleghem J., Hammad H., Lambrecht B.N. House dust mite-driven asthma and allergen-specific T cells depend on B cells when the amount of inhaled allergen is limiting // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140: 76-88.e 7.

67. Dzimir N. Regulation of β 2-adrenoceptor signaling in cardiac function and disease // *Pharmacological Reviews.* - 1999. - Vol.51, №3. - P. 465-502.

68. de Paiva, A.C.Z., Marson, F.A.d.L., Ribeiro, J.D. et al. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors. *All Asth Clin Immun* 10. 8 (2014). <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-8>.

69. Dewar J. C., Wheatley A. P., Venn A. β 2adrenoceptor polymorphism are in linkage disequilibrium, but are not associated with asthma in an adult population // *Clin. Exp. Allergy.* - 1998. - Vol. 28. - P. 442-448.

70. Gao J. M., Lin Y. G., Qiu C. C. Association of polymorphism of human beta 2-adrenergic receptor gene and bronchial asthma // *Zhongguo. Yi. Xue. Ke. Xue. Yuan. Xue. Bao.* - 2002. - Vol.24, №6. - P. 626-631.

71. Germer S., Higuchi R. and Higuchi R. High-throughput SNP allele-frequency determination in pooled DNA samples by kinetic PCR // *Genome. Res.* - 2000. - Vol.10. - P. 258-266.

72. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2018 // www.ginasthma.com.

73. Global Initiative for Asthma. GINA 2019. [Электронный ресурс], 05.07.2019. URL: <https://ginasthma.org>.

74. Godar M., Deswarte K., Vergote K., Saunders M., de Haard H., Hammad H., Blanchetot C., Lambrecht B.N. A bispecific antibody strategy to target multiple type 2 cytokines in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 142: 1185-1193.e 4

75. Goseva Z., Djorcev A., Dokic C. Interleukin-4 (IL-4) and interleukin-5 (IL-5) in asthmatic patients // Abstract of 22 EAACI Congress. - 2003. - P. 135.

76. Guerra S., Graves P. E., Morgan W. J. Relation of beta2-adrenoceptor polymorphisms at codons 16 and 27 to persistence of asthma symptoms after the onset of puberty // Chest. – 2005. - Vol.128, №2. – P. 609-617.

77. Hakonarson H., Bjornsdottir U. S., Ostermann E. Allelic frequencies and patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for asthma and atopy in Iceland // Am J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. - Vol.164. – P. 2036–2044.

78. Hall I. P., Blakey J. D., Al Balushi K. A. Beta2-adrenoceptor polymorphisms and asthma from childhood to middle age in the British 1958 birth cohort: a genetic association study // Lancet. – 2006. - Vol.26, №368. – P. 771-779.

79. Hizawa N: Beta-2 adrenergic receptor genetic polymorphisms and asthma. J Clin Pharm Ther. 2009, 34 (6): 631-643.

80. Holloway J. W., Dunbar P. R., Riley G. A. Association of β 2-adrenoceptor polymorphisms with severe asthma // Clin. Exp. Allergy. – 2000. - Vol.30, №8. - P. 1097-1200.

81. Isaza C, Sepulveda-Arias JC, Agudelo BI, Arciniegas W, Henao J, et al. (2012) beta(2) -adrenoreceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic schoolchildren from Colombia and their relationship to treatment response. Pediatr Pulmonol 47: 848–855.

82. Isogai S., Athiviraham A., Fraser R. S. Interferon-gamma-dependent inhibition of late allergic airway responses and eosinophilia by CD8+ gammadelta T cells // Immunology. – 2007. - Vol.122, №2. – P. 230-238.

83. Joachim R.A., Noga O., Sagach V. Correlation between immune and neuronal parameters and stress perception in allergic asthmatics // Clin. Exp. Allergy. – 2008. - Vol.38, №2. – P. 283-290.

84. Joos L., Weir T. D., Connett J. E. Polymorphisms in the beta2 adrenergic receptor and bronchodilator response, bronchial hyperresponsiveness, and rate of decline in lung function in smokers // Thorax. – 2003. - Vol.58, №8. – P. 703-707.

85. Karam RA, Sabbah NA, Zidan HE, Rahman HM: Association between genetic polymorphisms of beta2 adrenergic receptors and nocturnal asthma in Egyptian children. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013, 23 (4): 262-266.
86. Kips J. C. Cytokines in asthma // *Eur. Respir. J.* – 2001. - Vol.18, №34. – P. 24-33.
87. Kukreti R., Bhatnagar P., B-Rao C. Beta(2)-adrenergic receptor polymorphisms and response to salbutamol among Indian asthmatics // *Pharmacogenomics.* – 2005. - Vol.6, №4. – P. 399-410.
88. Lambrecht B., Hammad H., Fahy J. The Cytokines of Asthma // *Immunity.* 2019; 50. 975-991.
89. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma // *Nat. Immunol.* 2015; 16: 45-56.
90. Liggett S. B. Polymorphisms of the β 2-adrenergic receptor and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 156–162.
91. Loza M. J., Foster S., Peters S. P., Penn R. B. Beta-agonists modulate T-cell functions via direct actions on type 1 and type 2 cells // *Blood.* – 2006. - Vol.107, №5. – P. 2052–2060.
92. Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth BJ: Influence of β (2)-adrenergic receptor polymorphism on methacholine hyperresponsiveness in asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013, 110 (3): 161-164.
93. Martin A. C., Zhang G., Rueter K. Beta2-adrenoceptor polymorphisms predict response to beta2-agonists in children with acute asthma // *J. Asthma.* – 2008. - Vol.45, №5. – P. 383-388.
94. Matheson MC, Ellis JA, Raven J, Johns DP, Walters EH, Abramson MJ: Beta2-adrenergic receptor polymorphisms are associated with asthma and COPD in adults. *J Hum Genet.* 2006, 51 (11): 943-951.
95. Meyers A. D. Genetics of asthma and allergy: What have we learned? *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2010; 126: 439–446.
96. Migita O., Noguchi E., Jian Z. ADRB2 polymorphisms and asthma susceptibility: transmission disequilibrium test and meta-analysis // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2004. - Vol.134, №2. – P. 150-157.
97. Mirrahimova M.H. and Khalmatova B.T. "Prevalence and risk factors of bronchial asthma in children living in the industrial zones of

Tashkent region" Central Asian Journal of Medicine: Vol. 2018 : Iss. 4 ,
Article 7.

98. Mishra J. K., Rashid Parvez, Usha, Girish Singh. An immunological study of bronchial asthma with special reference to interleukin-4, interferon- γ and immunoglobulin E // The Journal of Community Health Management. 2015; 02(1), 47-50.

99. National asthma education and prevention program. Expert panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute // National. Institutes of Health publ. no 97 – 4051. Bethesda. MD. - 1997.

100. Neffen H. E. Asthma prevalence and risk factor in Latin America // Current. Allergy. Clinical. Immunol. – 2007. - Vol.20, №1. – P. 8-10.

101. Nicholson P. J., Cullinan P., Taylor A. J., Burge P. S., Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma // Occup. Environ. Med. – 2005. - Vol.62, №5. – P. 290-299.

102. Nieuwenhuizen N., Herbert D. R., Lopata A. L., Brombacher F. CD4+ T cell-specific deletion of IL-4 receptor alpha prevents ovalbumin-induced anaphylaxis by an IFN-gamma-dependent mechanism // J. Immunol. – 2007. - Vol.179, №5. – P. 2758-2765.

103. Paul W. // Blood. - 1991. - Vol.77. - P. 1859.

104. Purello-D'Ambrosio F., Gangemi S., Merendino R. A., Guarneri F., Ricciardi L. J. Effect of fluticasone propionate on interleukin-12 and interferon-gamma production in patients affected by allergic bronchial asthma // Investig. Allergol. Clin. Immunol. - 1999. - Vol.9, №4. – P. 262-267.

105. Reihnsaus E., Innis M., MacIntyre N., Liggett S. B. Mutations in the gene encoding for the beta 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 1993. - Vol.8. – P. 334–349.

106. Reed C. Abnormal autonomic mechanisms in asthma // J. Allerg. Clin. Immunol. – 1974; 54 (1): 34–41.

107. Renauld J. New insights into the role of cytokines in asthma // Clin Pathol. – 2001. - Vol.54, №8. – P. 577–589.

108. Shachor J., Chana Z., Varsano S. Genetic polymorphisms of the beta-2 adrenergic receptor in Israelis with severe asthma compared to non-asthmatic Israelis // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2003. - Vol.5. – P. 821–824.
109. Shannon J., Ernst P., Yamauchi Y. Differences in airway cytokine profile in severe asthma compared to moderate asthma // *Chest.* – 2008. - Vol.133, №2. – P. 420-426.
110. Silverman E. K., Kwiatkowski D. J., Sylvia J. S. Family-based association analysis of beta2-adrenergic receptor polymorphisms in the childhood asthma management program // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2003. - Vol.112, №5. – P. 870-876.
111. Smith-Norowitz T. A., Silverberg J., Norowitz K. Two distinct T cell subsets, CD4+ and CD8+CD60+, and their cytokines are required for in vitro induction of human ragweed-specific memory IgE responses // *J. Immunol.* – 2008. - Vol.181, №7. – P. 4761-4769.
112. Snapper C., Finkelman F., Paul W. // *Immunol. Rev.* - 1988. - Vol.102. - P. 51.
113. Santillan A. A., Camargo C. A. Jr., Ramirez-Rivera A. Association between beta2-adrenoceptor polymorphisms and asthma diagnosis among Mexican adults // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2003. - Vol.112. – P. 1095–1100.
114. Szentivanyi A. The β_2 - adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma // *J. Allergy.* - 1968. - Vol.42. - P. 203-232.
115. Thakkinstian A., McEvoy M., Minelli C. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between β_2 -Adrenoceptor Polymorphisms and Asthma: A HuGE Review // *American Journal of Epidemiology.* – 2005. - Vol.162, №3. – P. 201-211.
116. Thomsen M., Nordestgaard B. G., Sethi A. A., Tybjaerg J., Hansen A., Dahl M. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms, asthma and COPD: two large population(based studies. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 558–566.
117. Todo-Bom A., Mota Pinto A., Alves V., Rosa M. T cell phenotypes in immunosenescence and in allergic asthma // *Abstract of 22 EAACI Congress.* -2003. - P. 115.

118. Turdibekov Kh.I., Holliiev R.H., Ziyadullaev Sh.Kh. Systemic cytokinoproduction in patients Bronchial asthma depending on the clinyko-pathogenetic phenotype of the disease. International journal of Pharmaceutical Research/ Jan. – Mar 2020/ Vol 12 / Issue 1/ P. 1222 – 1225.
119. Turdibekov Kh.I., Holliiev R.H., Ziyadullaev Sh.Kh. Significance of β 2-adrenoreceptor gene polymorphism molecular geneyc mechanisms of formation of bronchial asthma. International journal of Pharmaceutical Research/ Jan. – Mar 2020/ Vol 12 / Issue 1/ P. 1243 – 1249.
120. Ulbrecht M., Hergeth M. K., Wist M. Association of β 2-adrenoreceptor variants with bronchial hyperresponsiveness // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. - Vol.161. - P. 469-474.
121. Wadsworth S., Sin D., Dorscheid D. Clinical update on the use of biomarkers of airway inflammation in the management of asthma // J. Asthma Allergy. 2011; 4: 77-86.
122. Waltraund E., Marcus J., von Mutins E. The Asthma Epidemic // N. Engl. J. – 2006. - Vol.335. – P. 2226-2235.
123. Wang Z., Chen C., Niu T. Association of asthma with β 2-adrenergic receptor gene polymorphism and cigarette smoking // Am J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. - Vol.163. – P. 1404–1409.
124. Weir T. D., Mallek N., Sandford A. J. β 2- adrenergic receptor haplotypes in mild, moderate and fatal/near fatal asthma // Am J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. - Vol.158, №3. - P. 787-878.
125. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // Nat. Med. 2012; 18: 716-725.
126. Wiesch D. G., Meyers D. A., Bleecker E. R. Genetics of asthma // J. Allergy. Clin. Immunol. – 1999. - Vol.104, №5. – P. 895-901.
127. Wilson A. M., Gray R. D., Hall I. P., Lipworth B. J. The effect of beta2-adrenoceptor haplotypes on bronchial hyper-responsiveness in patients with asthma // Allergy. – 2006. - Vol.61, №2. – P. 254-259.
128. Woszczek G, Borowiec M, Ptasinska A, Kosinski S, Pawliczak R, Kowalski ML: Beta2-ADR haplotypes/polymorphisms associate with bronchodilator response and total IgE in grass allergy. Allergy. 2005, 60 (11): 1412-1417.

129. Xie H., Cheng Y., Huo Y., Huang G., Su J. (2014) Association between β 2-Adrenoceptor Gene Polymorphisms and Asthma Risk: An Updated Meta-Analysis. PLoS ONE 9(7): e101861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101861>.

130. Yin K., Zhang X., Qiu Y. Association between beta2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and nocturnal asthmatic patients of Chinese Han nationality // Respiration. – 2006. - Vol.73, №4. – P. 464-467.

131. Yu X., Wang L.W., He Q., Khan K., Chen X.Y., Li J. Correlation study on β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms and asthma susceptibility: evidence based on 57 case-control studies// Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 May; 23(9):3908-3925.

132. Zhang Y.Q., Zhu K.R. The C79G Polymorphism of the β 2-Adrenergic Receptor Gene, ADRB2, and Susceptibility to Pediatric Asthma: Meta-Analysis from Review of the Literature // Med Sci Monit. 2019 May 30;25:4005-4013. doi: 10.12659/MSM.913780.

133. Zhao S., Zhang, W. & Nie, X. Association of β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms (rs1042713, rs1042714, rs1042711) with asthma risk: a systematic review and updated meta-analysis. BMC Pulm Med 19, 202 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0962-z>.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБА	- аллергическая бронхиальная астма
АР	- аллергический ринит
АРЛТ	- антагонисты рецепторов лейкотриена
АСИТ	- аллерген-специфическая иммунотерапия
БА	- бронхиальная астма
ГКС	- глюкокортикостероиды
ГМ-КСФ	- колониобразующий фактор роста гранулоцитов-макрофагов
ДБА	- β_2 -агонисты длительного действия
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ИКС	- ингаляционные кортикостеронды
ИФА	- иммуноферментный анализ
КБА	- β_2 -агонисты короткого действия
МОС	- максимальная объемная скорость
НБА	- неаллергическая бронхиальная астма
ОБО	- обратимость бронхиальной обструкции
ОФВ₁	- объем форсированного выдоха за первую секунду
п.п.	- пара нуклеотидов

Турдибеков Хусан Ибрагимович

ПСВ	- пиковая скорость выдоха
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
СБА	- смешанная бронхиальная астма
СЗ	- стероидозависимость
ТБА	- тяжелая бронхиальная астма
ФВД	- функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
ADRB2	- β_2 -адренорецептор
GINA	- Global Initiative for Asthma
Gln27Glu	- замена на 27 позиции глутамина на глутамат
IL	- интерлейкин
Ig	- иммуноглобулин
IFN-γ	- интерферон- γ
SNR	- полиморфизм по одному нуклеотиду

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава I. РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.....	5
Итоги и перспективы клинических и иммунологических исследований при бронхиальной астме	5
Клиника, диагностика и лечение бронхиальной астмы, ключевые положения.....	5
Современные аспекты иммунологических механизмов в развитии бронхиальной астмы.....	18
Генетические аспекты бронхиальной астмы	31
Молекулярно-генетические основы формирования бронхиальной астмы	33
Современные представления о роли гена	35
Глава II. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО- ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ИССЛЕДУЕМОМ КОНТИНГЕНТЕ БОЛЬНЫХ ..	42
Характеристика клинического течения бронхиальной астмы у обследованных больных	42
Параметры иммунного статуса у больных бронхиальной астмой различного клинического течения.....	51
Глава III. ПАРАМЕТРЫ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СВЯЗИ С ОСОБЕННОСТЯМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	58

Характеристика цитокинового профиля и его корреляционная связь с продукцией IgE у больных бронхиальной астмой в зависимости от патогенетической формы заболевания.....	58
Уровень цитокинов и иммуноглобулина E при бронхиальной астме с семейной отягощенностью и стероидозависимостью	63
Глава IV. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ADRB2 ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ...	67
Особенности распределения аллелей и генотипов Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 у больных бронхиальной астмой	67
Исследование ассоциации Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 с цитокинопродукцией и уровнем IgE у больных БА в зависимости от клинических особенностей течения заболевания	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
ВЫВОДЫ	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	93
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	107

ТУРДИБЕКОВ ХУСАН ИБРАГИМОВИЧ

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

Монография

ИЗДАТЕЛЬСТВО “TIBBIYOT KO'ZGUSI”

Ответственный редактор — Дилдора ТУРДИЕВА

Корректор — Олим РАХИМОВ

Технический редактор — Акмал КЕЛДИЯРОВ

Дизайн и верстка — Шахбоз МУСТАФАЕВ

Отпечатано в типографии “TIBBIYOT KO'ZGUSI” 140100.

г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.

Подписано в печать 27.01.2021 **Протокол 6**

Формат 60x84^{1/16}. Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 6.51

Тираж: 500 экз. Заказ № 310 / 23.07.2021

Тел/факс: 0(366)2335415. e-mail: samgmi@mail.ru, www.sammi.uz

