

КОНЦЕНТРАЦИИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ И ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ИХ КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

О.В. Матющенко

Кафедра педиатрии

УО «Витебский государственный медицинский университет»

В статье приведены результаты клинико-иммунологического обследования 50 детей с аллергической бронхиальной астмой до и после лечения, включающего ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), аутосеротерапию и гипобарическую адаптацию. Определены концентрации IgA, IgM, IgG, IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α и их корреляционные взаимоотношения. Обнаружены достоверные различия до и после лечения ИГКС в концентрациях IgA ($n=18$; $p=0,025$), при аутосеротерапии – в концентрациях общего IgE ($n=23$; $p=0,023$). При прохождении курса гипобарической адаптации ($n=9$) не было получено достоверных различий в группах на момент завершения лечебных сеансов, однако не отмечалось и повышенный уровень ИЛ-6 и ФНО- α .

Ключевые слова: иммуноглобулины, цитокины, бронхиальная астма, лечение.

This article presents the results of clinical and immunological survey of 50 children with allergic bronchial asthma before and after treatment, including inhaled corticosteroids, autoserum therapy and hypobaric adaptation. Serum concentrations of IgA, IgM, IgG, IgE, IL-4, IL-6 and TNF- α and their correlative relationships have been determined. We have revealed significant difference in serum IgA levels before and after therapy including inhaled corticosteroids ($n=18$; $p=0,025$) and in total IgE levels before and after autoserum therapy ($n=23$; $p=0,023$). During the course of hypobaric adaptation ($n=9$) we have indicated neither significant differences in groups at the time of completion of treatment there were no significant differences in groups by the end of therapy, however there was no increase in inflammatory cytokines' levels (IL-6 and TNF- α) either.

Key words: immunoglobulins, cytokines, asthma, treatment.

Бронхиальная астма – это хроническое заболевание дыхательных путей, в основе которого лежит местное воспаление, а также сопутствующее повышение гиперреактивности бронхов. В клинической картине заболевания отмечаются повторные эпизоды одышки, свистящих хрипов, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Данные клинические проявления болезни, как правило, связаны с распространенной бронхиальной обструкцией, которая изменяется по своей выраженности и часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения [3, 4, 12].

В настоящее время основными целями терапии БА у детей является достижение и поддержание контроля над симптомами болезни. Неадекватное лечение БА у детей приводит к неконтролируемому течению заболевания с сохранением воспалительных изменений в бронхах, персистенцией бронхиальной обструкции и частому использованию бронхолитиков.

Противовоспалительная терапия играет ключевую роль в базисном лечении БА. На сегодняшний день считается, что ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются препаратами первой линии для лечения БА (независимо от возраста), а также наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для лечения персистирующей БА независимо от степени тяжести [3, 5, 20]. Современные ИГКС в низких дозах не вызывают существенных системных побочных эффектов [14, 17]. Однако после отмены ИГКС у некоторых пациентов в течение недель или месяцев может возникнуть ухудшение состояния [18]. Менее чем в 5% случаев при их регулярном приеме могут возникнуть дисфония и оральная кандидоз [2, 6]. Кроме того, в литературе описаны случаи влияния некоторых ИГКС (будесонид) на замедление скорости роста у детей, принимавших их в низких дозах на протяжении некоторого времени [13, 16]. Тем не менее, рост данных пациентов во взрослом воз-

расте в большинстве случаев не снижен, хотя они достигают его более медленно, чем другие дети [11].

В настоящее время разработан и предложен протокол ступенчатой терапии БА, основной целью которого является предупреждение развития приступов бронхиальной обструкции и снижение их частоты у детей. Многочисленные клинические наблюдения последних лет свидетельствуют о том, что не у всех детей, больных БА, достигается стойкая клинико-лабораторная ремиссия [15], что может быть связано с недостаточной эффективностью фармакотерапии у ряда пациентов, проявлением лекарственной аллергии, формированием резистентности к различным лекарственным препаратам. В связи с этим актуальным остается поиск дополнительных возможностей оптимизации лечения детей с аллергической БА [1]. Например, применение специфической иммунотерапии, а также немедикаментозных методов лечения и реабилитации детей с БА, таких как гипобарическая адаптация, аутосеротерапия.

Большим преимуществом немедикаментозных методов лечения БА является их безвредность при правильно выбранных показаниях и грамотном применении, хорошее сочетание со стандартными схемами лечения, а также возможность уменьшения объема и длительности применения лекарственных препаратов за счет потенцирования лечебных эффектов [6].

Метод аутосеротерапии основан на ежедневном внутривенном введении пациенту собственной сыворотки крови, полученной, как правило, на высоте обострения заболевания. Как известно, сыворотка крови является источником биологически активных веществ, таких, например, как интерлейкины, гистамин, серотонин и др., которые могут количественно изменяться при наличии аллергической патологии, а также в процессе свертывания крови. Введение сыворотки в организм способствует «десенсибилизации» его к соответствующим биоло-

гически активным веществам и оказывает как местный, так и системный иммунокорригирующий эффект [8].

Такая способность организма синтезировать антитела (АТ) к уже имеющимся в сыворотке крови АТ к определенному антигену (АГ), может объясняться идиотип-антиидиопатическим взаимодействием. При формировании иммунного ответа первоначально синтезируются антитела первого поколения, направленные к определенному АГ (идиотипические АТ). Впоследствии к их активным центрам вырабатываются АТ второго поколения (антиидиопатические). Это связано с тем, что АТ к одному и тому же АГ синтезируются разными клоонами лимфоцитов и несколько отличаются друг от друга по строению, а в активных центрах таких АТ находятся уникальные антигенные детерминанты, присущие только данному клону лимфоцитов (идиотипы) [7].

Метод барокамерной гипобарической адаптации основан на создании для организма условий пониженного атмосферного давления и, как следствие этому – пониженного парциального давления кислорода при постоянном процентном соотношении составляющих атмосферного воздуха. Под влиянием гипоксии устраняется избыточная элиминация углекислоты, происходит стимуляция α -адренорецепторов, усиливается мукоцилиарный клиренс, что в комплексе способствует расширению бронхов и улучшению отхождения мокроты, а при сформировавшейся адаптации наблюдаются благоприятные изменения функции внешнего дыхания (ФВД), повышение общей неспецифической устойчивости организма [9].

Цель работы – определить клинико-иммунологическую эффективность применения ИГКС, аутосеротерапии и гипобарической адаптации в лечении аллергической БА у детей и выявить возможные корреляционные взаимоотношения.

Материалы и методы исследования

Обследовано 50 детей с аллергической БА в возрасте от 4 до 14 лет (среди них 32 мальчика и 18 девочек). Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) были изучены концентрации IgA, IgM, IgG, IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови с помощью наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Концентрации IgA, IgM, IgG оценивались в г/л, IgE – в МЕ/мл, а концентрации ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α определяли в пг/мл.

Все обследованные пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от проводимого им лечения. Первую группу составили 18 детей, получавшие ИГКС (серетид – 14 детей, фликсотид – 4 ребенка) в качестве базисной терапии БА, 23 пациента ИГКС не получали, а проходили курс иммунокорригирующей терапии с использованием аутосыворотки. 9 детей прошли курс гипобарической адаптации.

Определение иммуноглобулинов и цитокинов проводилось как до, так и после проведенного лечения. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0.

Серетид и Фликсотид – препараты на основе ингаляционного глюкокортикостероида флутиказона пропионата. Серетид является комбинированным препаратом, наряду с глюкокортикостероидом в его состав входит пролонгированный ингаляционный β_2 -агонист сальметерол. Лечение Фликсотидом проводилось по 1 дозе (50 мкг), Серетидом по 1 дозе (50/100; 25/125) 1-2 раза в день на протяжении 9-16 дней, что определялось временем гос-

питализации в стационаре и индивидуальными особенностями каждого пациента.

Курс аутосеротерапии в стационаре в большинстве случаев составлял 10 дней, применяемая схема включала инъекции по 0,1 – 0,2 – 0,3 мл паравerteбрально на уровне VII шейного позвонка, в области предплечий.

Адаптацию больных к гипоксии осуществляли с помощью многоместной медицинской вакуумной установки «Урал – Антарес». Основные ее параметры: длина – 9 метров, диаметр – 3 метра, вес – 16000 кг, объем лечебного отсека – 51 м³, количество посадочных мест до 15 человек, максимальная высота подъема 10 000 м. Уникальность данной установки состоит в том, что она является бароклиматической, т.е., кроме имитаций условий высокогорья, имеется возможность моделирования температурных условий (до +50° С) и влажности (до 98%) [10]. Благодаря этому, можно создать экологический оптимум, т.е. стабильные условия, приближенные к тем, что имеются на южном побережье Крыма, при лечении в условиях соляных шахт и т.д. Нахождение пациентов в условиях экологического оптимума в барокамере имеет позитивный эффект на течение БА.

Схема курса гипобароадаптации включала: «ступенчатые подъемы» на высоту 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 метров над уровнем моря. Начиная с пятого, и все последующие сеансы пациенты находились на высоте 3500 метров не менее 1 часа; «подъем» осуществлялся со скоростью 3-5 метров в секунду, «спуск» – 2-3 метра в секунду. Курс лечения состоял из 20 сеансов. Во время прохождения курса учитывалась динамика субъективных и объективных клинических показателей.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 указаны концентрации сывороточных IgA, IgM, IgG, IgE, определенных у детей с аллергической БА до и после соответствующего лечения.

Таблица 1 – Концентрации IgA, IgM, IgG, IgE в сыворотке крови детей с БА до и после лечения (M \pm m)

Метод лечения	Иммуноглобулин	n	Уровень в сыворотке крови до лечения	Уровень в сыворотке крови после лечения
ИГКС	IgA	18	0,99 \pm 0,25	1,30 \pm 0,42
	IgM	18	1,06 \pm 0,25	1,12 \pm 0,25
	IgG	18	6,85 \pm 1,95	5,81 \pm 1,49
	IgE	11	405,45 \pm 183,20	409,55 \pm 173,75
Аутосеротерапия	IgA	23	1,27 \pm 0,32	1,27 \pm 0,35
	IgM	23	1,12 \pm 0,23	1,10 \pm 0,22
	IgG	23	7,78 \pm 2,30	6,17 \pm 1,59
	IgE	23	241,05 \pm 90,55	300,53 \pm 107,95
Гипобарическая адаптация	IgE	9	277,22 \pm 203,32	283,33 \pm 199,76

Примечание: М – медиана, m – границы доверительного интервала, n – количество детей

Концентрации цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α), определенных методом ИФА до и после соответствующего лечения, отражены в таблице 2.

Для определения существующих различий в группах до и после проводимого лечения по изучаемому признаку применялся критерий Вилкоксона для парных сравнений. В результате проведенного обследования было выявлено, что при применении ИГКС в лечении БА у детей наблюдалось достоверное различие групп пациентов до и после лечения по концентрации сывороточного IgA (p= 0,025). Между группами с другими определяе-

Таблица 2 – Концентрации цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови детей с БА до и после лечения (M \pm m)

Метод лечения	Цитокин	n	Уровень в сыворотке крови до лечения	Уровень в сыворотке крови после лечения
ИГКС	ИЛ-4	15	0,76 \pm 0,59	0,68 \pm 0,53
	ИЛ-6	16	14,95 \pm 9,29	16,38 \pm 8,95
	ФНО- α	18	44,46 \pm 33,94	17,93 \pm 13,29
Аутосеротерапия	ИЛ-4	23	2,37 \pm 2,32	2,28 \pm 1,88
	ИЛ-6	23	26,08 \pm 21,13	21,66 \pm 8,83
	ФНО- α	23	25,60 \pm 13,42	32,42 \pm 24,08
Гипобарическая адаптация	ИЛ-4	7	0,16 \pm 0,16	0,06 \pm 0,03
	ИЛ-6	7	0	0
	ФНО- α	9	0	0

Примечание: M – медиана, m – границы доверительного интервала, n – количество детей

мыми иммуноглобулинами и цитокинами достоверных различий не обнаружено ($p > 0,05$). При использовании аутосеротерапии у детей с БА без приема ИГКС было выявлено достоверное различие в группах до и после лечения по общему IgE ($p = 0,023$). Группы по другим показателям различались недостоверно ($p > 0,05$). В случае прохождения детьми курса гипобарической адаптации не было получено достоверных различий в группах на момент завершения лечебных сеансов, однако не отмечалось и повышенный уровень воспалительных цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-6 и ФНО- α).

Относительно низкие уровни ИЛ-4 в сыворотке крови детей с БА могут быть обусловлены клиническим течением заболевания, учитывая тот факт, что большинство обследованных детей имели персистирующую БА легкой степени тяжести и находились в состоянии полной или частичной ремиссии.

В ходе проведенного исследования были также выявлены возможные корреляционные взаимоотношения определяемых показателей (таблица 3).

Таблица 3 – Уровни корреляции между IgA, IgM, IgG, IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α у детей с БА

Метод лечения	Иммуноглобулин	Кол-во человек (n)	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность различий (p)
ИГКС	IgA ДЛ / IgA ПЛ	18	+0,6501	$p = 0,003$
	IgA ПЛ / IgM ПЛ	18	+0,5070	$p = 0,032$
	IgM ДЛ / IgM ПЛ	18	+0,7009	$p = 0,001$
	IgM ДЛ / IgA ПЛ	18	+0,5026	$p = 0,034$
	IgG ДЛ / IgG ПЛ	18	+0,5336	$p = 0,023$
	IgE ДЛ / IgE ПЛ	11	+0,7335	$p = 0,010$
	ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-4 ПЛ	18	+0,6613	$p = 0,003$
	ИЛ-6 ДЛ / IgM ПЛ	18	-0,5010	$p = 0,034$
Аутосеротерапия	IgA ДЛ / IgA ПЛ	23	+0,7157	$p < 0,001$
	IgA ДЛ / IgM ДЛ	22	+0,4614	$p = 0,031$
	IgA ДЛ / IgM ПЛ	22	+0,6844	$p < 0,001$
	IgM ДЛ / IgM ПЛ	22	+0,6890	$p < 0,001$
	IgM ДЛ / IgG ПЛ	22	+0,4600	$p = 0,031$
	IgG ДЛ / IgG ПЛ	23	+0,4476	$p = 0,032$
	IgE ДЛ / IgE ПЛ	19	+0,8406	$p < 0,001$
	IgE ДЛ / ИЛ-4 ПЛ	19	+0,5549	$p = 0,014$
	IgE ПЛ / ИЛ-4 ПЛ	19	+0,5342	$p = 0,018$
	ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-4 ПЛ	23	+0,8378	$p < 0,001$
	ИЛ-4 ДЛ / ФНО- α ПЛ	23	+0,5553	$p = 0,006$
	ИЛ-6 ДЛ / ФНО- α ДЛ	23	+0,4537	$p = 0,030$
ИЛ-6 ПЛ / ФНО- α ПЛ	23	+0,4280	$p = 0,042$	
Гипобарическая адаптация	IgE ДЛ / IgE ПЛ	9	+0,9667	$p < 0,001$
	IgE ДЛ / ИЛ-4 ДЛ	7	-0,8785	$p = 0,009$
	ИЛ-4 ДЛ / IgE ПЛ	7	-0,8233	$p = 0,023$

Примечание: ДЛ – до лечения, ПЛ – после лечения

В группе детей, принимавших ИГКС ($n = 18$), умеренная корреляция была выявлена до лечения (ДЛ) и после лечения (ПЛ) между однородными иммуноглобулинами: IgA ДЛ и IgA ПЛ ($r = 0,6501$; $p = 0,003$), IgM ДЛ и IgM ПЛ ($r = 0,7009$; $p = 0,001$), IgG ДЛ и IgG ПЛ ($r = 0,5336$; $p = 0,023$), IgE ДЛ и IgE ПЛ ($n = 11$; $r = 0,7335$; $p = 0,010$). Коэффициент корреляции между ИЛ-4 ДЛ и ИЛ-4 ПЛ составил $r = 0,6613$, $p = 0,003$. Кроме того, была выявлена умеренная корреляционная зависимость между IgA ПЛ и IgM ПЛ ($r = 0,5070$; $p = 0,032$), IgM ДЛ и IgA ПЛ ($r = 0,5026$; $p = 0,034$). Обратная корреляционная зависимость наблюдалась между ИЛ-6 ДЛ и IgM ПЛ ($r = -0,5010$; $p = 0,034$).

В группе детей, получавших аутосеротерапию ($n = 23$), умеренная корреляционная взаимосвязь получена между IgA ДЛ и IgA ПЛ ($r = 0,7157$; $p < 0,001$), IgM ДЛ и IgM ПЛ ($n = 22$; $r = 0,6890$; $p < 0,001$), IgG ДЛ и IgG ПЛ ($r = 0,4476$; $p = 0,032$), IgA ДЛ и IgM ДЛ ($n = 22$; $r = 0,4614$; $p = 0,031$), IgA ДЛ и IgM ПЛ ($n = 22$; $r = 0,6844$; $p < 0,001$), IgM ДЛ и IgG ПЛ ($n = 22$; $r = 0,4600$; $p = 0,031$), IgE ДЛ и ИЛ-4 ПЛ ($n = 19$; $r = 0,5549$; $p = 0,014$), IgE ПЛ и ИЛ-4 ПЛ ($n = 19$; $r = 0,5342$; $p = 0,018$), ИЛ-4 ДЛ и ФНО- α ПЛ ($r = 0,5553$; $p = 0,006$), ИЛ-6 ДЛ и ФНО- α ДЛ ($r = 0,4537$; $p = 0,030$), ИЛ-6 ПЛ и ФНО- α ПЛ ($r = 0,4280$; $p = 0,042$). Высокий уровень корреляции определялся между IgE ДЛ и IgE ПЛ ($n = 19$; $r = 0,8406$; $p < 0,001$), а также между ИЛ-4 ДЛ и ИЛ-4 ПЛ ($n = 23$; $r = 0,8378$; $p < 0,001$).

При прохождении курса гипобарической адаптации выявлена высокая корреляция между IgE ДЛ и IgE ПЛ ($n = 9$; $r = 0,9667$; $p < 0,001$). Обратная корреляционная зависимость наблюдалась между IgE ДЛ и ИЛ-4 ДЛ ($n = 7$; $r = -0,8775$; $p = 0,009$), ИЛ-4 ДЛ и IgE ПЛ ($n = 7$; $r = -0,8233$; $p = 0,023$).

Корреляционные взаимоотношения IgE и ИЛ-4 могут объясняться их первоначальной взаимосвязью, учитывая тот факт, что в основные функции ИЛ-4 входят стимулирование пролиферации В-лимфоцитов на раннем этапе их дифференцировки и способность активации синтеза антител класса IgE.

Умеренная корреляция между двумя классами цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α) как до, так и после проведенного лечения, включавшего аутосеротерапию, вероятно, также связана с их функциями. Так, например, одной из функций ФНО- α является инициирование секреции ИЛ-6.

Концентрация сывороточного IgA в некоторой степени влияет и на состояние местного иммунитета, учитывая тот факт, что некоторые мономерные молекулы IgA способны проникать из сыворотки крови в слизистые оболочки при развитии в них воспалительного процесса. В слизистых оболочках под влиянием преимущественно секреторного IgA наблюдается активация эозинофилов, что в свою очередь способствует повышению секреции ИЛ-4. Поэтому недостаточность секреторного IgA и нарушение продукции IgA в сыворотке крови в комплексе формируют фактор риска для возникновения атопии у детей [19].

Заключение

Исходя из полученных в ходе исследования результатов можно сформулировать следующие **выводы**:

1. Концентрации сывороточного IgA достоверно различаются до и после лечения детей с БА, принимавших ИГКС ($n = 18$; $p = 0,025$), что открывает определенные возможности для коррекции иммунного дисбаланса Th1/Th2 у этой группы пациентов при использовании данного метода лечения.

2. Не обнаружено достоверных различий в концентрациях IgM, IgG, IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α у детей с БА до

и после стационарного лечения, включавшего ИГКС (n=18; p>0,05).

3. В группе детей с БА, получавших курс иммунокорригирующей терапии аутоывороткой, отмечаются достоверные различия в концентрациях общего IgE до и после лечения (n=23; p= 0,023), что может объясняться идиотип-антиидиопатическим взаимодействием. По другим показателям группы различаются недостоверно (p>0,05).

4. При прохождении курса гипобарической адаптации (n=9) не было получено достоверных различий в группах на момент завершения лечебных сеансов, однако не отмечалось и повышенный уровень воспалительных цитокинов в сыворотке крови детей (ИЛ-6 и ФНО- α).

5. Высокий уровень корреляции определяется между IgE до и после прохождении курса гипобарической адаптации (n=9; r=0,9667; p<0,001).

6. У детей с аллергической БА, получавших ИГКС, отмечается умеренная корреляция в пределах собственной группы между IgA, IgM, IgG, IgE, ИЛ-4 до и после лечения (p<0,05).

7. Высокая степень корреляционной зависимости до и после лечения, включающего аутосеротерапию, выявляется в группах IgE общего (n=19; r=0,8406; p<0,001), а также ИЛ-4 (n=23; r=0,8378; p<0,001).

8. ИЛ-6 и ФНО- α коррелируют между собой до и после лечения, включающего аутосеротерапию, однако в пределах собственной группы между ними получена недостоверная корреляционная связь (p>0,05), на что, вероятно, могла повлиять сопутствующая патология, сопровождающаяся активацией процесса воспаления у ряда пациентов с БА.

Литература

1. Влияние адаптации к гипоксии на состояние регуляторных систем у детей, больных бронхиальной астмой / М.Н. Воляник [и др.] // Вопросы охраны материнства и детства. – 1991 – №4. – С. 25-28.
2. Волков, И.К. Перспективы использования будесонида в детской респираторной медицине. / И.К. Волков // Педиатрия. Приложение consilium medicum. – 2010. – №1. – С. 80-84.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под редакцией Чучалина А.Г. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2007. – 104 с.
4. Жерносек, В.Ф. Базисная терапия бронхиальной астмы у детей и подростков / В.Ф. Жерносек, Т.П. Дюбкова // Медицинские новости. – 2005. – №9. – С. 39-45.
5. Жерносек, В.Ф. Новая стратегия и тактика контролирующей терапии бронхиальной астмы у детей и подростков / В.Ф. Жерносек, Т.П. Дюбкова // Медицинские новости. – 2007. – №4. – С. 26-31.
6. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд. М.: Атмосфера, 2008. – 108 с.
7. Новиков, Д.К. Клиническая иммунология. / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков // Учебное пособие. – Витебск: ВГМУ. – 2006. – 392 с.
8. Новиков, Д.К. Лекарственная аллергия. / Д.К. Новиков, Ю.В. Сергеев, П.Д. Новиков / М.: Национальная академия микологии, 2001. – С. 222-225.
9. Николаева, А.Г. Прерывистая гипобарическая адаптация в клинической практике / А.Г. Николаева // Вестник ВГМУ. – 2006. – №2 (5). – С. 5-10.
10. Чиркин, А.А. Диагностика, лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний / А.А. Чиркин, В.В. Шваренко, Э.А. Доценко // Минск, 2003. – 390 с.
11. Agertoft L. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. / L. Agertoft, S. Pedersen // The New England Journal of Medicine. – 2000. – Vol. 343. – P. 1064–1069.
12. Alan L. Miller. The etiologies, pathophysiology, and alternative/complementary treatment of asthma / Alan L. Miller // Alternative medicine review. – 2001. – №6 (1). – P. 20 – 47.
13. Allen, D.B. Systemic effects of inhaled corticosteroids in children / DB Allen // Current Opinion in Pediatrics 2004. – Vol. 16. – P. 440–444.
14. Barnes, P.J. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma / P.J. Barnes // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 1998. – V. 102. – №4. – P. 531-538.
15. Bousquet, J. GINA guidelines on asthma and beyond / J. Bousquet, T. J. H. Clark, S. Hurd, et al // Allergy. – 2007. – Vol. 62. – P. 102-112.
16. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial / R.A. Pauwels [et al.] // Lancet 2003. – Vol. 361. – P. 1071–1076.
17. Effects of high-dose inhaled fluticasone propionate on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic patients with severely impaired lung function / D.K. Lee [et al.] // Annals of Allergy, Asthma and Immunology – 2004. – V.93. – № 3. – P. 253-258.
18. Jayasiri, B. Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma / B. Jayasiri, C. Perera // Respiriology. – 2005. – Vol. 10. – P. 385-388.
19. Mucosal Immunity in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Role for Immunoglobulin A / Charles Pilette [et al.] // The Proceedings of the American Thoracic Society. – 2004. Vol. 1. – P. 125-135.
20. Paul, M. O'Byrne. Obstructive Lung Disease from Conception to Old Age Differences in the Treatment of Adults and Children with Asthma. / M. Paul O'Byrne // The Proceedings of the American Thoracic Society. – 2009. – Vol. 6. – P. 720-723.

Поступила 24.03.2011