

Таким образом, предложенная нами комбинированная диагностика нарушений респираторного теплообмена и холодовой гиперреактивности дыхательных путей в рамках одного исследования с использованием изокапнической гипервентиляции холодным воздухом может иметь большое значение в прогнозировании возникновения и течения хронических неспецифических заболеваний легких, позволяет целенаправленно разрабатывать методы и средства коррекции температурного гомеостаза и бронхиальной реактивности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбенко П.П., Зильбер Н.А., Игнатьева М.Н. Провокационная проба с гипервентиляцией холодным воздухом у больных неспецифическими заболеваниями легких//Пульмонология.-1991.-№4.-С.30-34.
2. Канаев Н.Н. Общие вопросы методики исследования и критерии оценки показателей дыхания//Руководство по клинической физиологии дыхания/Под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева.-Л.: Медицина, 1980.-С.21-36.
3. Заболевания органов дыхания в экстремальных экологических условиях Северо-Востока СССР/Луценко М.Т., Целуйко С.С., Самсонов В.П. и др. - Благовещенск, 1990. - 176 с.
4. Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Диагностика холодовой гиперреактивности дыхательных путей: Методические рекомендации.-Благовещенск, 1998.-8 с.
5. Перельман Ю.М., Прилипко Н.С. Гиперреактивность дыхательных путей при хроническом бронхите//Бюлл. физиол. и патол. дыхания.-1998.-Вып.1.-С.28-34.
6. Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В., Лысак В.А. Научно-исследовательский комплекс для изучения термоэнергетического гомеостаза легких//Бюлл. физиол. и патол. дыхания.-1999.-Вып.3.-С.9-17.
7. Cold air test: a simplified method for airway reactivity//B.K.Assoufi, M.B.Dally, A.J.Newman-Taylor, D.M.Denisson//Bull.Eur.Physiopathol.Respir.-1986.-Vol.22.-P.349-357.
8. Influence of the duration of inhalation of cold dry air on the resulting bronchoconstriction in asthmatic subjects//N.Caire, A.Cartier, H.Ghezzeo, J.L.Malo//Eur.Respir.J.-1989.-Vol.2.-P.741-745.
9. Matran R. Neural control of the airway mucosal vasculature: [Pap.] Brit.Pharmacol.Soc. and Assoc.Fr.Pharmacol. Jt Meet., Lyon 25-27 Apr., 1991//Fundam.Clin.Pharmacol.-1991.-Vol.5, №5.-P.379.
10. McFadden E.R. Respiratory heat and water exchange: physiological and clinical implications//J.Appl.Physiol.: Respirat.Environ.Exercise Physiol.-1983.-Vol.54, №2.-P.331-336.
11. Mečíř P., Hradil B. Provokačné bronchokonstrikčné testy//Stud. Pneumol. Phtiseol. Cechoslov.-1989.-R.49, Č.1-2.-S.77-80.
12. Sant'Ambrogio G., Mathew O.P., Sant'Ambrogio F.B., Fisher J.T. Laryngeal cold receptors//Respir.Physiol.-1985.-Vol.59, №1.-P.35-44.
13. Sant'Ambrogio G., Mathew O.P., Sant'Ambrogio F.B. Characteristics of laryngeal cold receptors//Respir.Physiol.-1988.-Vol.71, №3.-P.287-297.
14. Smith C.M., Anderson S.D. A comparison between the airway response to isocapnic hyperventilation and hypertonic saline in subjects with asthma//Eur.Respir.J.-1989.-Vol.2.-P.36-43.
15. Souhrada M., Souhrada J.F. The direct effect of temperature on airway smooth muscle//Respir.Physiol.-1981.-Vol.44.-P.311-323.
16. Toremalm N.G. Factors influencing the mucociliary activity in the respiratory tract//Europ.J.Respir.Dis.-1980.-Vol.61, Suppl.107.-P.41-48.
17. Radial heat and water transport across the airway wall//C.L.Tsai, G.M.Saidel, E.R.McFadden, J.M.Fouke.-J.Appl.Physiol.-1990.-Vol.69, №1.-P.222-231.
18. Van Oostdam J.C., Walker D.C., Knudson K. et al. Effect of breathing dry air on structure and function of airways//J.Appl.Physiol.- 1986.-Vol.61, №1.-P.312-317.



УДК 616.248-085:615.357

А.Б.Пирогов, А.Н.Одиреев, М.Т.Луценко, Б.Е.Бабцев

МУКОЦИЛИАРНЫЙ КЛИРЕНС КАК МАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – верифицировать терапевтическую резистентность больных бронхиальной астмой к стандартной базисной терапии ингаляционным глюкокортикостероидом (ингакортом) по данным клинико-функциональных тестов с позиций оценки недостаточности функционирования мукоцилиарного клиренса. У 60 больных бронхиальной астмой в течение 24-нед. исследования проводилась оценка результатов клинико-функционального обследования: изменения в

симптомах астмы и частоты применения β_2 -агонистов, регистрация показателей функции внешнего дыхания и состоятельность активности мукоцилиарной системы. У 14 пациентов (23,3%) к моменту окончания наблюдения отмечен неблагоприятный исход болезни в виде отсутствия положительной динамики со стороны вышеуказанных клинико-функциональных тестов. В данной группе больных бронхиальной астмой установлена терапевтически резистентная форма заболевания. Одной из причин быстропрогрессирующего

течения астмы на фоне программной базисной терапии является стойкая несостоятельность функционирования мукоцилиарного клиренса.

SUMMARY

A.B. Pirogov, A.N. Odireev, M.T. Lutsenko,
B.E. Babtsev

MUCOCILIARY CLEARANCE AS A MARKER OF BASIS THERAPY EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

The purpose of the study was to verify patients resistance to standard basis therapy with inhaled glucocorticosteroid (ingacort). To do this we used clinic and functional tests to assess mucociliary clearance effectiveness. 60 patients with bronchial asthma were tested on changes in asthma symptoms, b2-agonist intake rate, external respiration function indices and mucociliary system activity. In 14 patients (23,3%) positive results as far as the above tests was absent. This group of patients was shown to have resistant form of the disease. On of the reasons for asthma progressing is sustained mucociliary clearance ineffectiveness, even with basis therapy used.

Несмотря на существенные успехи в областях диагностики и патогенетической терапии бронхиальной астмы (БА), число больных с данной патологией неуклонно растет. Лишь у 30% больных БА уровень контроля над заболеванием считается приемлемым согласно основных критериев «хорошей контролируемости» астмы, сформулированных в программе GINA [6]. Увеличивается количество пациентов с трудно контролируемой астмой на фоне применения программных противовоспалительных фармакологических средств [4, 5, 8, 9]. Не случайно, в настоящее время в отечественной и зарубежной литературе довольно активно обсуждается ряд проблем по специфическим механизмам резистентности астмы к ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС), как основным противовоспалительным базисным средствам контроля БА, исходя из теории патогенеза данного заболевания [7]. На важность исследований по ключевым разделам резистентности больных данной категории к терапии (difficult/therapy-resistant) неоднократно указывала рабочая группа Европейского респираторного общества [5]. Так, в соответствии с существующими представлениями [4, 8, 9], снижение эффективности программной базисной терапии БА при использовании стандартных доз ИГКС – «золотого фонда» [6, 7] контроля астмы в той или иной мере обусловлено экзогенными причинами (неадекватная и нерегулярная противоастматическая терапия) или эндогенными факторами (стероидная резистентность первичного или вторичного характера, в результате уменьшения сродства кортикостероидного рецептора к лиганду) или, наконец, может быть рассмотрена за счет проявлений эндогенных механизмов сопутствующей патологии.

К числу последних причин, обуславливающих не-

адекватность терапии или невозможность достижения эффективного контроля симптомов БА, на наш взгляд, можно отнести несостоятельность функционирования мукоцилиарной системы (МЦС) трахеобронхиального дерева. К сожалению, в рутинной клинической практике изучение мукоцилиарного клиренса (МЦК) бронхиального содержимого не находит широкого применения по многим причинам: техническая сложность процедур исследований, высокая стоимость и др. Более того, рассмотрения МЦК у больных БА не входят в число необходимых стандартных диагностических тестов в соответствии с пакетом Международного соглашения «Бронхиальная астма. Глобальная стратегия» [6]. Вероятно, этой ситуацией в определенной степени можно объяснить отсутствие публикаций о вкладе несостоятельности функционирования МЦС в формирование процесса неадекватного ответа пациента с БА на проводимую базисную терапию ИГКС-препаратами.

Между тем, в литературе имеется большое количество сообщений об успешном применении одного из представителей ИГКС – флунизолида («Ингакорт» фирмы «Boehringer Ingelheim», Германия) в качестве основного противоастматического препарата у больных БА. Из большого арсенала ИГКС из соображений клинической эффективности он выгодно отличается по своим фармакокинетическим характеристикам, близким к оптимальным: достаточно высокий общий клиренс, небольшой объем распределения, минимальный период полувыведения, низкое относительное сродство к глюкокортикоидным рецепторам (небольшая вероятность возникновения системных побочных эффектов). В связи с этим ингакорт стал одним из главных препаратов выбора терапии БА в клинике ДНЦ ФПД СО РАМН.

Цель работы: изучение эндогенных факторов резистентности больных БА к стандартной терапии ИГКС – ингакортом по данным клинико-функциональных тестов с позиций оценки недостаточности активности МЦК.

Материал и методы исследования

Под наблюдением в течение 24 недель находилось 60 больных БА (18 мужчин и 42 женщины). Средний возраст пациентов составил $36,7 \pm 3,9$ года. Длительность заболевания от 5 до 20 лет, средняя продолжительность болезни – $14,7 \pm 2,8$ года. Атопическая форма БА была у 11 больных, инфекционно-зависимая у 22, смешанная у 27. В форме средней степени тяжести БА протекала у 44 пациентов, а у 16 больных носила тяжелое течение. Диагностика астмы и оценка ее тяжести осуществлялась согласно критериям GINA [6].

На момент начала исследования (при первичном поступлении пациента в стационар) в ходе выяснения анамнестических данных установлено, что базисная противоастматическая терапия с использованием ИГКС у обследуемых пациентов либо вообще не применялась, либо носила неадекватный и нерегулярный характер из-за отсутствия по тем или иным причинам фармакологических препаратов.

В основной группе больные в течение 24 недель

получали стандартную базисную терапию ингактором, суточная доза которого у стероидозависимых больных колебалась от 1000 до 1500 мкг (средняя величина составила 1305 ± 35 мкг), а при отсутствии такой зависимости суточная доза препарата варьировала в диапазоне 500 – 1000 мкг (средняя величина 826 ± 42 мкг). Ряд больных в период обострения болезни и для поддержания клинической ремиссии заболевания нуждался в назначении системных глюкокортикостероидов (СГКС) в начальной поддерживающей дозе $11,8 \pm 1,6$ мг/сут преднизолон, которая на протяжении 24 недель терапии уменьшалась, и в конце наблюдения составила $3,1 \pm 1,6$ мг/сут. В режиме «по требованию» всем больным оказывалась симптоматическая бронхолитическая терапия комбинированным ингаляционным бронходилататором – беродуалом фирмы «Boehringer Ingelheim», Германия, в количестве 6–10 доз/сут.

Контрольную группу составили 12 человек (средний возраст $32 \pm 1,4$ года), не страдающие острыми или обострениями хронических заболеваний в последние 3 мес. до включения в данную группу.

В ходе лечения больных БА предполагался их перевод с приема СГКС на ИГКС. Объемом обследования пациентов данной категории предусматривалось мониторирование степени адекватности ответа на проводимую базисную терапию ИГКС и СГКС со стороны участников исследования по результатам клиничко-функциональных тестов: клинических симптомов БА и потребности в β_2 -агонистах; показателей функции внешнего дыхания (ФВД) – объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ₁), определяемого с использованием спирометрии – («Erich Jaeger», Германия).

Показатели скорости МЦК определялись по данным динамической ингаляционной пульмоноскографии с ^{99m}Tc -микросферами альбумина из стандартного набора ТСК- 5 фирмы «Cea – Ire – Sorin» (Франция), активностью лиганда 200–250 МБк, с исходным размером ^{99m}Tc частиц 19–50 мкм. Одновременно с изучением скорости эвакуации меченых микросфер из просвета бронхиального дерева анализировалась картина качественных и количественных

параметров накопления и распределения ингалированного радиофармпрепарата (РФП) в центральной зоне легких (проекция 3–4 генерации бронхиального дерева) и в периферических отделах обоих легких. Динамическая пульмоноскография проводилась с помощью γ камеры МВ 9100 – 3101А, (Венгрия).

Результаты и обсуждение

Анализ клиничко-функциональных проявлений БА по вышеуказанным показателям за 24-нед. курс базисной терапии показал наличие довольно выраженных отличий в адекватности реакций со стороны пациентов на лечение. Так, из общего числа обследованных лиц (60) у 46 (76,7%) по критериям E. Vatan [2, 3] установлено благоприятное течение астмы (1-я группа больных). Напротив, у других 14 пациентов (23,3%) отмечен неблагоприятный исход болезни в виде отсутствия динамики изменений исходных показателей клинической характеристики (2-я группа больных). Зафиксированные статистически значимые отличия ($p < 0,05$) в клинических симптомах по рассмотренным параметрам (число приступов удушья, потребность в β_2 -агонистах, вариабельность величин ОФВ₁) между больными данных групп приведены в таблице 1.

К указанным в таблице 1 данным следует добавить, что у больных 1-й группы с хорошо контролируемым течением астмы не возникало показаний к госпитализации, коррекция лечения осуществлялась в амбулаторных условиях. В течение этого периода сохранялась клиническая ремиссия БА. Принципиально иной была картина течения БА на фоне стандартной терапии ИГКС у больных 2-й группы с признаками стероидной резистентности. Проявления БА у них отличались частыми и тяжелыми рецидивами, необходимостью увеличения дозы постоянно принимаемых стероидов в период обострения, включения в арсенал медикаментозных средств муколитических и мукорегулирующих препаратов (ацетилцистеин, амброксол, бромгексин) с целью улучшения цилиарной активности мерцательного эпителия и реологических свойств бронхиального секрета, а так же, в некоторых случаях, добавления внутривенной гормональной

Таблица 1

Сравнительная характеристика клиничко-функциональных показателей БА в процессе 12 и 24 недельного мониторирования

Показатели	Исходные		12 недель		24 недели	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Приступы удушья днем, число/сут	$3,7 \pm 0,9$	$7,2 \pm 1,3^*$	$1,6 \pm 0,1^{**}$	$5,4 \pm 1,4$	$0,4 \pm 0,1^{***}$	$4,0 \pm 0,9$
Приступы удушья ночью и/или рано утром, число/сут	$0,8 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,2^*$	$0,1 \pm 0,0^{**}$	$0,9 \pm 0,2$	$0,06 \pm 0,0^{***}$	$0,7 \pm 0,2$
Потребность в β_2 -агонистах, число/сут	$3,9 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,6^*$	$1,1 \pm 0,1^{**}$	$3,9 \pm 0,8$	$0,4 \pm 0,0^{***}$	$3,0 \pm 0,9$
Вариабельность ОФВ ₁ , %	$31,4 \pm 6,6$	$51,8 \pm 7,8^*$	$12,6 \pm 4,4^{**}$	$43,3 \pm 8,9$	$7,1 \pm 1,2^{***}$	$36,5 \pm 9,7$

Примечание: здесь и в табл. 2: * – $p < 0,05$ для 1-й группы по сравнению со 2-й по исходным показателям; ** – $p < 0,05$ для 1-й группы по сравнению со 2-й через 12 недель; *** – $p < 0,05$ для 1-й группы по сравнению со 2-й через 24 недели.

терапии. У 4 из 12 больных этой группы оставалась потребность в постоянном приеме СГКС (средняя доза после 24-недельного лечения составила $5,3 \pm 0,3$ мг преднизолона, начальная – $12,3 \pm 0,3$ мг. Остальные 8 пациентов нуждались в назначении коротких курсов СГКС (7-14 дней) в дозе, не превышающей 15 мг преднизолона. Только 3 больных с быстропрогрессирующим течением БА получали базисную противовоспалительную терапию ингактором без СГКС. В то же время, из 9 пациентов со стероидозависимой астмой с адекватным ответом на стандартные дозы базисной терапии ингактором, 3-е были полностью переведены на ИГКС по окончании 12-недельного курса терапии и 6 больных – по завершению 24-недельного лечения.

Таким образом, у исследованных больных БА среднетяжелого и тяжелого течения, включая и стероидозависимую форму астмы, на различных этапах наблюдений за реакцией на предложенную патогенетическую базисную терапию зарегистрированы разные варианты ответа с различной динамикой клинико-функциональных показателей. Указанный факт послужил отправным моментом для проведения ретроспективного анализа показателей активности функционирования МЦС на фоне терапии у рассматриваемых больных 1-й и 2-й групп для выяснения роли организации мукоцилиарного барьера в достижении контроля симптомов БА. Как известно, именно системе функционирования МЦК отводится важное место в структуре сложных механизмов патофизиологических и полипатогенетических воспалительных явлений в бронхиальном дереве у больных БА, от интенсивности проявлений которых в конечном счете зависит эффективность функционирования дыхательной системы в целом [1].

При тщательном анализе данных пульмоносцин

тиграфических картин «поведения» ингалированных частиц РФП на уровне бронхиального дерева удалось установить, что больные БА 2-й группы отличаются по сравнению с 1-й группой не только статистически значимыми ($p < 0,05$) низкими показателями скорости МЦК бронхиального содержимого, но и по ряду других исследованных качественных и количественных параметров сцинтиграфических изображений легких, а именно: по характеру фиксации меченого микроальбумина в отдельных областях легких и по степени неравномерного распределения радиоактивного аэрозоля (НРРА) на уровне бронхиального дерева (табл. 2).

Так, у больных 2-й группы зафиксировано преимущественное содержание ингалированных частиц (СИЧ) в центральной области бронхолегочных структур (СИЧ-центр) за счет выраженного ($p < 0,05$) уменьшения их количества на периферии легких (СИЧ-периферия). Эти изменения в 89,7% случаев регистрировались на пульмоносцинтиграммах в сочетании с диффузно негетогенным распределением в легких РФП в виде отдельных областей гипер- и/или гипопериферии меченого микроальбумина. На этом фоне у рассматриваемых больных в основном (в 78,0% случаев) определялась II – III степень НРРА по использованным критериям, представленным в таблице 3, а I степень НРРА встречалась лишь в единичных случаях (9,6%).

Обращает на себя внимание и тот факт, что практически у всех пациентов с неконтролируемым течением астмы признаки диффузного и негетогенного отложения РФП в бронхиальной системе прослеживались в течение 12-недельного наблюдения и к окончанию 24 недель терапии.

В свою очередь, сцинтиграфические изображения контрастирования активностей фиксированного аэрозоля ^{99m}Tc -микроальбумина в зонах, охватывающих все

Таблица 2
Характеристика поступления, распределения и элиминации ингалированного аэрозоля ^{99m}Tc -микроальбумина на уровне бронхиального дерева у больных БА

Группы больных	СИЧ, %		Степень НРРА, %			МЦК, % за час
	Центральная зона	Периферическая зона	I	II	III	
1-я	$64,2 \pm 2,8^*$ $56,6 \pm 2,3^{***}$	$34,6 \pm 2,1^*$ $44,7 \pm 2,8^{***}$	$5,6$ 84,4	$63,8$ 15,6	$30,6$ –	$22,3 \pm 2,4^*$ $40,8 \pm 2,7^{***}$
2-я	$72,3 \pm 2,4$ $67,0 \pm 2,7$	$26,8 \pm 1,8$ $32,6 \pm 3,2$	$4,9$ 12,5	$57,4$ 55,1	$37,7$ 32,4	$13,9 \pm 3,0$ $30,6 \pm 3,1$
Контрольная	$58,7 \pm 1,9$	$39,1 \pm 1,7$	88,7	11,3	–	$47,1 \pm 2,0$

Примечание: в числителе показатели до начала лечения больных, в знаменателе – через 24 нед. терапии.

Таблица 3
Качественные и количественные критерии степеней негетогенности распределения радиоактивного аэрозоля в легких

Степень мукоцилиарной недостаточности	Критерии, определяющие степень НРРА
I	Нечетко выраженное снижение (в пределах 20-25%) интенсивности сцинтиграфического изображения легких. Границы легких определяются отчетливо
II	Умеренно выраженное снижение (в пределах 26-50%) интенсивности сцинтиграфического изображения легких. Границы легких «сужены»
III	Резко выраженное снижение (в пределах 51-75%) интенсивности сцинтиграфического изображения легких. Границы легких «сужены и размыты»

легкое или его отдельные области (центр – периферия) у больных с хорошо контролируемой астмой в ходе базисной терапии заболевания были подтверждены динамическим изменением положительного характера. У большей части этих пациентов (в 75,3% случаев) довольно рано, уже на этапе 12 недель лечения, по мере улучшения клинко-функциональных показателей БА снижались признаки неравномерного распределения РФП в бронхиальной системе, границы легких приобретали отчетливые контуры на фоне гомогенного отложения меченых микрочастиц альбумина. Указанный эффект по динамическому улучшению пульмоноскринграфической картины у больных 1-й группы прослеживался и на момент окончания исследования.

Итак, в результате выполненного настоящего исследования установлена различная реакция пациентов, страдающих БА, на стандартную базисную терапию. Выявлено сравнительно высокое (24,6%) число больных БА, резистентных к лечению ИГКС-ингактором. Неконтролируемость астмы в виде длительного сохранения симптомов болезни на фоне программной терапии по представленным результатам исследований скорости МЦК у больных БА предрасполагает несостоятельность функционирования местной защиты респираторного тракта от повреждающих проявлений аспирированных с воздухом бактерий и продуктов метаболизма, частиц немикробного происхождения органической или химической природы. В такой ситуации изменения МЦК бронхиального содержимого у больных БА инициируют и поддерживают формирование активного неспецифического воспалительного процесса в нижних дыхательных путях, усугубляя клиническую картину течения болезни, несмотря на проводимую патогенетическую терапию астмы. Другими словами, в группе больных с быстро прогрессирующим течением БА доказанное наличие стойкой мукоцилиарной недостаточности, вероятно, является одной из причин невозможности достижения контроля симптомов заболевания. К такому утверждению следует добавить, что низкие стартовые (до начала лечения) показатели МЦК у больных БА и отсутствие картины восстановления активности МЦК на фоне стандартной терапии ИГКС являются факторами риска неблагоприятного исхода астмы, формирования вторичных терапевтически резистентных форм болезни.

Мы считаем, что у пациентов с низким контролем БА указанные нарушения скорости МЦК имеют многофакторный характер: они могут быть связаны либо с генетически детерминированными и фенотипически обусловленными дискриническими нарушениями (автоматизма, энергетическое истощение и др.) ресничек мерцательного эпителия, либо вследствие изменений (и, возможно, обратимых) реологических свойств бронхиального секрета (нарушение в слоях «гель» и «золь» при увеличении количества вязкой мокроты) в результате частых обострений бронхолегочного воспалительного процесса на фоне присое-

динения агрессивной инфекции. Такое утверждение требует обоснования и дальнейшего осмысления полученных результатов.

Рекомендуемая нами к использованию информация дополнительного диагностического комплекса отдельных и совмещенных признаков пульмоноскринграфической картины (интенсивности и глубины проникновения ингалированных частиц ^{99m}Tc -микросфер альбумина на различных уровнях бронхиального дерева, характера распределения аэрозоля и, наконец, скорости элиминации препарата из респираторного тракта), которая не входит в стандартный набор приемов для контроля астмы, по представленным данным способствует расширению арсенала клинко-диагностических методов в оценке эффективности патогенетической терапии БА.

Выводы

1. В группе пациентов БА среднетяжелого и тяжелого течения, получающих стандартную базисную терапию в полном объеме, на момент завершения исследования (24-недельный мониторинг) в 24,6% случаев выявлена терапевтически резистентная форма астмы.
2. Одной из причин быстро прогрессирующего течения БА на фоне программной базисной терапии является стойкая несостоятельность функционирования мукоцилиарной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: В 2 т.-М.: Агар, 1997.
2. Bateman E.D. Simplifying asthma treatment.- Berlin, 1999.-1255 p.
3. Bateman E.D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study//Eur. Respir. J.-2001.-Vol.17.-P.589-595.
4. Corrigan C.J., Brown P.H., Barnes N.S. et al. Glucocorticoid resistance in chronic asthma: Glucocorticoid pharmacokinetics, glucocorticoid receptor characteristics, and inhibition on peripheral blood T-cell proliferation by glucocorticoids in vitro//Am. Rev. Respir. Dis.-1991.-Vol.144.-P.1016.
5. Difficult/therapy resistant asthma. ERS Task Force on difficult/therapy resistant asthma//Eur. Respir. J.-1999.-Vol.13.-P.1198.
6. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Publ. № 95 – 3659. Washington: National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health.-Jeneva, 1995.-P.1-176.
7. International consensus report on the diagnosis and treatment of asthma//Eur. Respir. J.-1992.-Vol.5.-P.601-642.
8. Leung D.Y., Spahn J.D., Szeffler S.J. Immunologic basis and management of steroid-resistant asthma // Clin. Chest. Med.-1997.-Vol.18, № 3.-P.611-625.
9. Leung D.Y., de Castro M., Szeffler S.J., Chrousos G.P. Mechanisms of glucocorticoid-resistant asthma// Ann. N.Y. Acad. Sci.-1998.-Vol.840.-P.735-746.

