

Роль мелких дыхательных путей при бронхиальной астме

Н.М. Ненашева

Традиционно **бронхиальная астма** (БА) рассматривалась как заболевание крупных и средних бронхов, однако за последнее время получены убедительные данные, свидетельствующие, что воспалительный процесс при БА захватывает и дистальные отделы нижних **дыхательных путей** (ДП) [1–3]. Действительно, **мелкие дыхательные пути** (МДП) играют важную роль при БА, хотя оценка морфологии и функции МДП *in vivo* представляется в настоящее время очень сложной. Существует лишь небольшое число методов, с помощью которых молекулярные, клеточные, морфологические и физиологические аспекты МДП могут быть оценены в отношении патогенеза, диагностики, фенотипов и терапевтических подходов к БА.

К МДП относят бронхи с внутренним диаметром ≤ 2 мм (или окружностью базальной мембраны ≤ 6 мм). В стенке этих ДП нет хряща, но отмечается значительное количество гладких мышц. Они включают мембранозные и терминальные бронхиолы, которые являются воздухопроводящими структурами, и респираторные бронхиолы, имеющие в своей стенке альвеолы. Термин “дистальный отдел легких” объединяет ДП, начиная с терминальных бронхиол, и примыкающие альвеолы (рис. 1) [4].

В легких человека, по данным разных исследований, содержится от 28 000 до 44 000 бронхиол [5]. Эпителий МДП состоит из цилиндрических, бокаловидных, резервных и базальных клеток, при этом реснитчатых клеток меньше, чем в бронхах более крупного калибра, и они становятся совсем редкими в респираторных бронхиолах. Характерными для бронхиол являются особые эпителиальные клетки – клетки Клара. Стромальные элементы: фиброциты, миоциты, эндотелиальные клетки, макрофаги и другие антигенпредставляющие клетки (дендритные и клетки Лангерганса) имеют приблизительно такую же распространенность в МДП, как и в бронхах среднего и крупного калибра.

Патология МДП при БА

Вовлечение МДП в патологический процесс при БА было выявлено при изучении аутопсийного материала. Гипертрофия гладкомышечной ткани, гиперплазия бокаловидных клеток, слизистые пробки и воспаление присутствуют в крупных и мелких бронхах у больных, умерших от БА [1]. N. Carroll et al. изучали содержание воспалительных клеток

на протяжении всего бронхиального дерева при БА, в том числе в летальных случаях, и выявили увеличение числа лимфоцитов и эозинофилов у больных и легкой, и тяжелой БА по сравнению с контрольной группой. Выраженное воспаление и утолщение стенок наблюдалось как в крупных, так и в мелких бронхах, причем воспалительные клетки были равномерно распределены в проксимальных и дистальных отделах ДП [2, 3]. Такое же равномерное распределение Т-лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов в крупных и мелких бронхах было отмечено в редких случаях острой смерти от БА (вызванных вдыханием соевой пыли), когда летальный исход наступал в течение 1 ч от момента появления первых симптомов [6].

При аутопсийных исследованиях установлено, что воспаление и ремоделирование максимально выражены в наружной части стенки МДП (между гладкомышечным слоем и областью прикрепления альвеол), тогда как в крупных и средних бронхах сильнее поражается ее внутренняя часть (область между базальной мембраной и гладкомышечным слоем) [7–9]. Эта региональная разница выраженности воспаления в проксимальных и дистальных бронхах, возможно, обусловлена разными путями поступления воспалительных клеток и/или различной продукцией цитокинов и хемокинов в этих отделах ДП. Возможно, гладкомышечный слой МДП служит местом избыточного синтеза хемокинов [10].

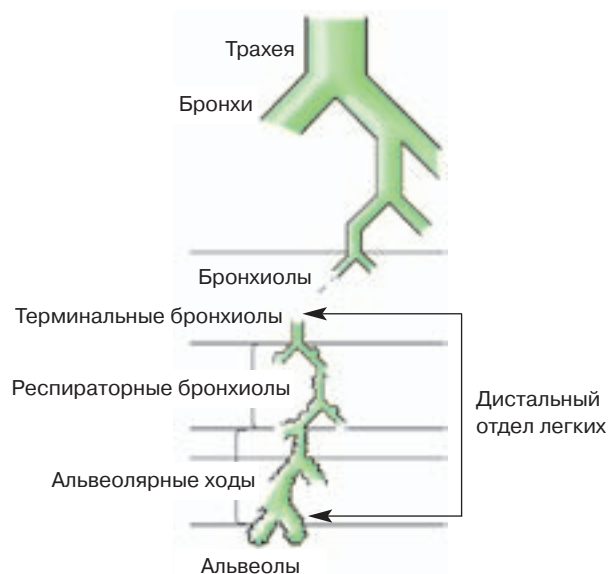


Рис. 1. Строение бронхиального дерева.

Наталья Михайловна Ненашева – профессор кафедры клинической аллергологии РМАПО.

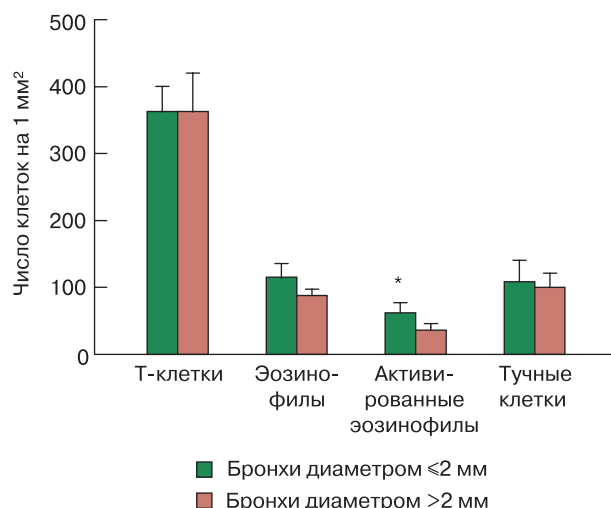


Рис. 2. Содержание воспалительных клеток в слизистой оболочке бронхов разного калибра у больных БА [12]. * Различия достоверны, $p < 0,05$.

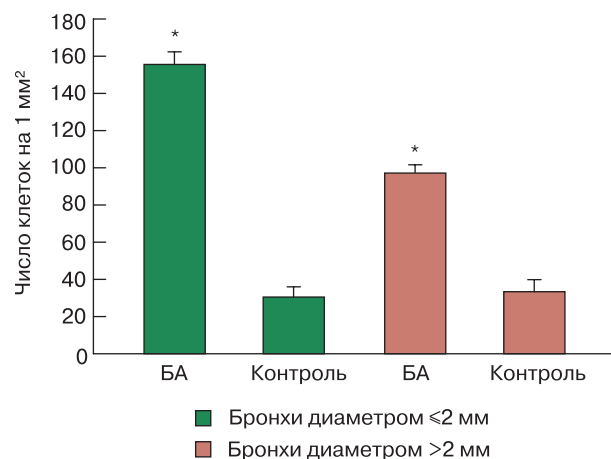


Рис. 3. Содержание клеток, экспрессирующих интерлейкин-5, в слизистой оболочке бронхов разного калибра [15]. * Различия с контрольной группой достоверны, $p < 0,05$.

Некоторые воспалительные и структурные изменения в дистальном отделе легких при фатальной БА распространяются на периваскулярную область и перибронхиальные альвеолы, нарушая нормальное прикрепление альвеол. Это, вероятно, обуславливает функциональные нарушения на этом уровне – экспираторное закрытие ДП с формированием “воздушных ловушек” и снижение эластической дачи легких [11].

Значительно меньше проведено исследований *in vivo* по изучению состояния МДП у больных БА. Несколько таких работ с применением трансбронхиальной биопсии легкого были выполнены в сугубо научных целях и подтвердили вовлечение МДП у пациентов с БА, особенно с тяжелой формой БА [12, 13]. Эти исследования показали, что воспаление, обусловленное экспрессией Th_2 -цитокинов, эозинофилами и тучными клетками, выявляется как в централь-

ных, так и в периферических отделах ДП. Причем у больных тяжелой БА количество активированных эозинофилов было даже выше в МДП (рис. 2), что наводит на мысль о наличии более выраженного воспаления в периферических ДП [14]. На той же когорте пациентов было показано более высокое содержание клеток, экспрессирующих интерлейкины 4 и 5, в МДП у больных БА по сравнению со здоровыми людьми [15]. Клеток, экспрессирующих интерлейкин-5, было больше в мелких, чем в крупных бронхах (рис. 3) [15]. С помощью иммуноцитохимических методов эти клетки были идентифицированы, и оказалось, что более 80% из них принадлежат к $CD3^+$ -клеткам (Т-лимфоцитам).

С помощью эндобронхиальной катетеризации было выявлено, что дистальный отдел легких, включая мелкие бронхи, отнюдь не “спокойная зона”, как предполагали раньше, а активно участвует в формировании бронхиальной гиперреактивности при БА. Экспериментальные исследования на изолированных гладких мышцах дистальных ДП животных и человека, а также исследования *in vivo* у людей продемонстрировали наличие даже более выраженной бронхиальной гиперреактивности МДП по сравнению с крупными ДП в ответ как на неспецифические (ацетилхолин), так и специфические (аллерген) стимулы [16, 17].

МДП и фенотипы БА

БА – гетерогенное заболевание, и хотя подавляющее большинство пациентов имеет фенотип аллергической БА, который характеризуется ранним дебютом, полной обратимостью бронхиальной обструкции и хорошим ответом на ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), однако существует не очень большая (5–10%) часть пациентов с так называемой “трудной” (тяжелой) астмой. Эти пациенты, как правило, рефрактерны к традиционной терапии, имеют высокую частоту обострений, визитов к врачам и госпитализаций. Именно тяжелая БА обуславливает до 50% всех экономических затрат, связанных с заболеванием в целом.

Тяжелая БА тоже неоднородна: среди этих пациентов можно выделить больных с частыми, остро развивающимися обострениями с персистирующей бронхиальной обструкцией, несмотря на адекватную противовоспалительную терапию; пациентов, резистентных к глюкокортикостероидам (ГКС). Анализ маркеров воспаления у больных тяжелой БА позволяет говорить о различных фенотипах БА – эозинофильном и неэозинофильном. Изучение патофизиологических особенностей тяжелой БА, безусловно, будет способствовать оптимизации терапии таких пациентов с целью достижения контроля заболевания.

С помощью трансбронхиальной биопсии, выполнявшейся у пациентов с БА в 4 ч утра и в 16 ч дня, было показано, что у больных с ночными астматическими проявлениями перибронхиальные альвеолы инфильтрированы эозинофилами и Т-хелперами в отличие от пациентов без ночных симптомов, причем альвеолярная эозинофилия у больных с “ночной” БА коррелировала со снижением легочной функции [18]. Это исследование свидетельствует о

вовлечении паренхимы легких в воспалительный процесс при БА. Также у пациентов с ночными симптомами БА было выявлено снижение аффинности рецепторов к ГКС, пролиферации мононуклеарных клеток крови и ответа на ГКС по сравнению с больными, не имеющими ночных симптомов.

Одним из объяснений данных нарушений могут служить результаты исследования количества ГКС-рецепторов (β -изоформы) в клетках ДП у больных фатальной БА [19]. Было установлено, что основными клетками, экспрессирующими эти рецепторы, являются $CD3^+$ -лимфоциты, а в меньшем количестве β -ГКС-рецепторы обнаруживаются на эозинофилах, нейтрофилах и макрофагах. Повышенное содержание клеток с β -ГКС-рецепторами было выявлено у умерших больных именно в МДП. Предполагается, что увеличение количества клеток, экспрессирующих β -ГКС-рецепторы, служит отражением феномена стероидорезистентности или сниженной чувствительности к ГКС, что в конечном счете привело к формированию тяжелой БА у этих пациентов и летальному исходу. Выраженное воспаление в МДП у больных тяжелой стероидорезистентной БА было подтверждено с помощью техники эндобронхиальной и трансbronхиальной биопсии и в исследовании S.E. Wenzel et al. [20]. Таким образом, можно предположить, что фенотип тяжелой БА, характеризующийся высоким риском летального исхода, а также фенотип с персистирующей бронхиальной обструкцией могут быть связаны с выраженным воспалением МДП, их обструкцией и нарушением связи с альвеолами, что приводит к формированию “воздушных ловушек” и нарушению механики дыхания.

Функциональные изменения, демонстрирующие правомерность этого заключения, были выявлены в исследовании, где сравнивались две сопоставимые группы больных тяжелой БА, в одной из которых БА контролировалась, а в другой отмечались частые обострения [21]. Единственное различие в функциональных показателях между группами заключалось в том, что объем закрытия легких и емкость закрытия легких у больных с трудноконтролируемой БА были больше, чем у пациентов со стабильной БА, причем это различие сохранялось даже в период стабилизации клинического состояния пациентов. Объем и емкость закрытия легких являются специфическими показателями функции мелких бронхов, а их увеличение у больных с повторными обострениями БА указывает на раннее закрытие ДП в процессе выдоха и на персистирование патологии мелких бронхов даже в периоды относительного контроля заболевания. Вероятно, патология мелких бронхов индуцирует раннее закрытие ДП, приводя к развитию гиперинфляции во время обострения БА, что является ключевым фактором патогенеза астматического приступа с летальным исходом.

Методы оценки МДП при БА

Функциональные методы

В норме МДП принимают небольшое участие в формировании сопротивления ДП воздушному потоку, ибо суммарная площадь их поперечного сечения намного больше,

чем у центральных ДП. Исследования, выполненные более 30 лет назад, показали, что вклад МДП в общее сопротивление составляет менее 10% [22], поэтому МДП и описывались как “спокойная зона” легких [23]. Однако при obstructивных заболеваниях легких, когда просвет ДП сужается, участие МДП в формировании сопротивления существенно возрастает [24]. У пациентов с легкой БА и нормальными показателями спирометрии периферическое сопротивление было повышено в 7 раз по сравнению со здоровыми людьми, причем оно коррелировало с ответом на метакولين, т.е. с бронхиальной гиперреактивностью [25].

Вместе с тем значительная обструкция МДП может не определяться с помощью обычных функциональных методов. Более чувствительные методы измерения сопротивления периферических ДП, такие как бронхоскопия с использованием клиновидного бронхоскопа и измерение сопротивления при различных объемах легких, не получили распространения из-за технических трудностей.

Измерение легочных объемов может быть наиболее полезным для функциональной оценки МДП при БА. Воспалительная клеточная инфильтрация, отек и сокращение гладких мышц приводят к сужению просвета бронхов, удлинению времени выдоха и преждевременному закрытию ДП, что препятствует опустошению альвеол и приводит к формированию “воздушных ловушек”. Повышение остаточного объема легких (ООЛ), часто наблюдаемое у больных obstructивными заболеваниями, становится результатом преждевременного закрытия ДП и образования “воздушных ловушек”. ООЛ служит наиболее чувствительным параметром среди всех легочных объемов у больных БА, он чаще отклоняется от нормы и последним возвращается к норме в ответ на адекватную терапию [26]. Как правило, при БА увеличивается и общая емкость легких (ОЕЛ), однако на начальных этапах заболевания ОЕЛ может находиться в пределах нормальных значений [27]. Вследствие обычного повышения ОЕЛ у больных с obstructивными заболеваниями, а также из-за большой вариабельности ООЛ более полезным для суждения об увеличении ООЛ может быть отношение ООЛ/ОЕЛ. Это отношение зависит от возраста и пола, поэтому процент от должных значений и верхний лимит нормальных значений являются более точными показателями, чем абсолютные величины легочных объемов [28]. Отношение ООЛ/ОЕЛ увеличивается часто, но чтобы считаться аномальным, оно должно составлять $\geq 150\%$ от должного значения (это справедливо и для ООЛ) [26].

Перед измерением ООЛ и ОЕЛ необходимо измерить функциональную остаточную емкость, которая определяется при бодиплетизмографии либо дилуционным методом с применением инертного газа (метод вымывания азота, метод разведения гелия). Бодиплетизмография более предпочтительна, чем методы разведения, поскольку присутствие “ловушечного” газа ложно занижает объемы, измеренные дилуционным методом, и может привести к неправильному заключению о присутствии вентиляционных нарушений смешанного типа [26].

Однако бодиплетизмография является прерогативой крупных пульмонологических лабораторий, поэтому в отсутствие возможности измерить ООЛ и ОЕЛ некоторые показатели спирометрии могут служить косвенными индикаторами “воздушных ловушек”, т.е. поражения МДП. В частности, в исследовании по изучению тяжелой БА у детей и взрослых было установлено, что жизненная емкость легких и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), выраженные в процентах от должных значений, являются показателем наличия “воздушных ловушек” и значимо коррелируют с ООЛ/ОЕЛ [28]. У детей ФЖЕЛ (в процентах от должной) хуже коррелировала с ООЛ/ОЕЛ, возможно вследствие неточности уравнений должных величин.

Качественным признаком гетерогенности легочной вентиляции, повышения сопротивления ДП и преждевременного их закрытия (всё это характеристики поражения МДП) является изменение формы кривой “поток–объем”, когда нисходящее колено кривой приобретает вогнутую форму вследствие нарушения линейного снижения скорости потока. Нарушение линейности этой части кривой служит характерной чертой обструктивных нарушений и предполагает наличие бронхиальной обструкции, даже если объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ и их отношение не выходят за пределы нормальных значений [27].

Еще одним неинвазивным методом, позволяющим измерить сопротивление ДП, является импульсная осциллометрия. Суть метода заключается в том, что в ДП пациента при обычном дыхании подается поток воздуха с осцилляциями (низкоамплитудными импульсами) частотой от 5 до 35 Гц, а в выдыхаемом воздухе измеряется давление и поток. Математический анализ позволяет выделить отраженные колебания, рассчитать общее сопротивление, а также определить изменение сопротивления на разных уровнях, т.е. выявить локализацию обструкции (проксимальная или дистальная). Этот метод не требует усилий от пациента и может выполняться у детей и у больных с тяжелой обструкцией, в том числе находящихся в отделении интенсивной терапии. К его недостаткам относятся невысокая воспроизводимость параметров, широкий диапазон нормальных значений, занижение сопротивления при снижении эластичности легких и грудной клетки. Метод импульсной осциллометрии, безусловно, перспективен для оценки механики дыхания, но по чувствительности он не может конкурировать со спирометрией [27].

Методы лучевой диагностики

Развитие этих методов позволило непосредственно оценить состояние МДП при обструктивных заболеваниях легких. Методы лучевой диагностики включают компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР), магнитно-резонансную томографию с ингаляцией гиперполяризованного гелия, позитронно-эмиссионную томографию и фотонно-эмиссионную томосцинтиграфию (последние два метода находятся в стадии экспериментального применения).

КТВР – неинвазивный метод, позволяющий оценить анатомические детали бронхиального дерева, включая бронхи диаметром >2 мм. Таким образом, данный метод не может дать непосредственной оценки МДП, но позволяет количественно оценить “воздушные ловушки” и гетерогенность легочной вентиляции [29]. Количественные параметры КТВР коррелируют с функциональными показателями и могут быть полезны для оценки патофизиологических особенностей БА и терапевтического эффекта. Применение данного метода в рутинной практике ограничивает лучевая нагрузка.

Этого ограничения не имеет магнитно-резонансная томография с ингаляцией гиперполяризованного гелия, которую можно безопасно повторять в динамике. Метод позволяет количественно оценить вентиляционную и перфузионную гетерогенность легочной ткани, а при сочетании с бронхолитическим или бронхопровокационным тестом оценить динамику этой гетерогенности [30]. Однако поляризация газа – технически сложный процесс, и лишь несколько центров в мире могут использовать этот метод.

Методы оценки биомаркеров

В последние годы активно разрабатываются методы оценки биомаркеров воспаления в ДП при БА, к которым относятся определение оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOex), определение метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха и исследование клеточного состава и медиаторов в индуцированной мокроте.

В многочисленных исследованиях было показано, что уровень NOex у больных БА значительно повышен по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с другими заболеваниями легких, что обусловлено повышенной экспрессией индуцибельной NO-синтазы в эпителиальных клетках ДП в ответ на воздействие провоспалительных цитокинов [31]. В ряде исследований продемонстрирована высокая информативность определения NOex, сравнимая с информативностью таких методов, как исследование бронхоальвеолярного лаважа и бронхиальной биопсии, традиционно считающихся “золотым стандартом” в оценке воспаления в ДП.

Обычная техника измерения NOex с помощью одного постоянного респираторного потока не позволяет дифференцировать источник повышенной продукции NO: проксимальные или дистальные отделы респираторного тракта. Однако техника измерения NOex при множественных экспираторных потоках позволяет оценить альвеолярную фракцию NO, которая служит маркером воспаления в дистальном отделе легких [32]. В ряде исследований было обнаружено повышение альвеолярной фракции NOex у больных тяжелой БА и у пациентов с ночными симптомами БА [33, 34]. У детей с клиническими проявлениями БА альвеолярная фракция NOex была выше, чем у детей без симптомов БА [35]. Кроме того, в результате 8-недельного лечения больных БА флутиказона пропионатом (ФП) происхо-

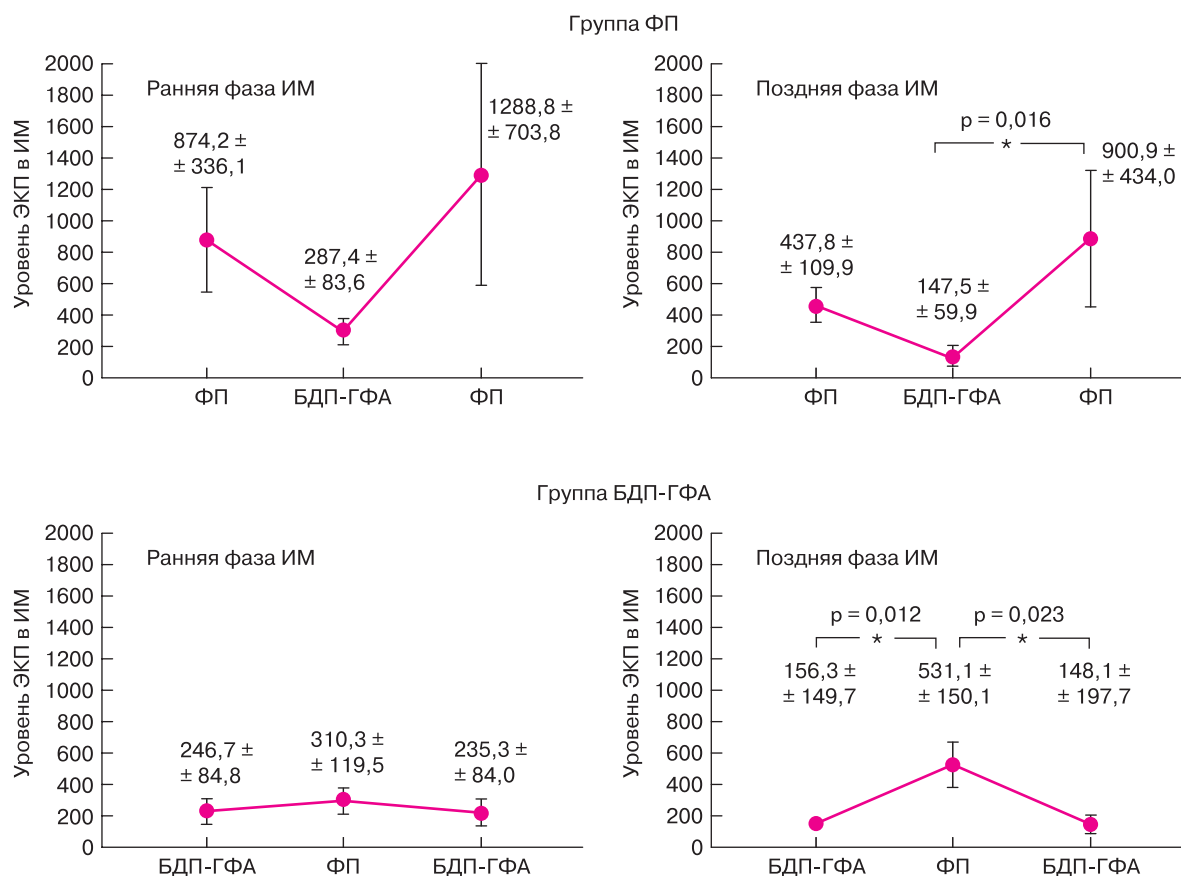


Рис. 4. Уровень эозинофильного катионного протеина (ЭКП) в индуцированной мокроте (ИМ) ранней и поздней фазы у больных БА в процессе лечения экстрамелкодисперсным БДП-ГФА и флутиказона пропионатом, исследование с перекрестным дизайном [47].

дило снижение бронхиальной, но не альвеолярной фракции NOex [36], тогда как при применении экстрамелкодисперсного ИГКС циклесонида у больных среднетяжелой и тяжелой БА достоверно снижалась и альвеолярная фракция NOex [37].

Таким образом, на сегодняшний день в обычной практике большинства врачей пока не существует методов, позволяющих достоверно оценить состояние МДП при БА. Однако косвенно судить об интенсивности воспаления в дистальном отделе легких возможно на основании формы кривой “поток–объем” и ФЖЕЛ (которая служит индикатором “воздушных ловушек” у взрослых больных БА), причем особенно полезно оценить динамику этих параметров до и после применения бронходилататоров.

Значение МДП для терапии БА

Приведенные данные убедительно свидетельствуют об участии в патогенезе БА дистального отдела легких, включая МДП, но вместе с тем клиническое значение этого факта остается пока до конца не понятным и активно изучается [38]. ИГКС в виде монотерапии или в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия составляют основу эффективной фармакотерапии БА, однако у некоторых пациентов (как правило, с тяжелой БА) не удается достичь

оптимального контроля заболевания даже при использовании высоких доз этих препаратов. Возможно, у этих пациентов ингаляционные препараты не достигают дистального отдела легких и воспаление в мелких бронхах персистирует, приводя к раннему закрытию ДП и образованию “воздушных ловушек”.

В этом контексте представляет интерес и активно исследуется в настоящее время возможность повлиять на воспаление в МДП с помощью экстрамелкодисперсных форм ИГКС, содержащих в качестве пропеллента гидрофторалканы (ГФА). Размер частиц лекарственного препарата в дозированном аэрозольном ингаляторе (ДАИ) с пропеллентом ГФА значительно меньше (средний аэродинамический диаметр 1–2 мкм), чем во фреонсодержащих ДАИ, благодаря чему увеличивается доля препарата, доставляемого в периферические отделы легких [39–41]. При исследовании экстрамелкодисперсного беклометазона дипропионата (БДП) на основе ГФА оказалось, что клинический эффект и улучшение легочной функции у больных БА достигаются при использовании в 2,5 раза меньшей дозы по сравнению с БДП во фреонсодержащем ДАИ [42]. При этом эффективность экстрамелкодисперсного БДП была еще выше, если учитывались функциональные параметры, характеризующие мелкие ДП. Уве-



Первая экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация для эффективного контроля бронхиальной астмы



- ▶ Достижение высокой легочной депозиции в центральных и периферических респираторных путях^{1, 2}
- ▶ Эффективное улучшение ФВД* и контроля над симптомами бронхиальной астмы¹
- ▶ Более быстрое начало действия по сравнению с фиксированной комбинацией салметерол/флутиказон³

* ФВД – функция внешнего дыхания

1 Paggiaro et al. Expert Rev. Resp. Med. 2008; 2(2):161-166

2 Mariotti et al. Poster presented at AIPO 2007

3 Papi A, Paggiaro P, Nicolini G et al. Allergy 2007; 62 (10):1182-1188

Chiesi
Люди, идеи, инновации

ООО «Къези фармасьютикалс» 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 1, тел. (495) 967-12-12, факс (495) 967-12-11, www.chiesi.ru

Даже напротив, терапия экстрамелкодисперсной комбинацией БДП/формотерол привела к увеличению уровня эндогенного кортизола у больных по сравнению с пациентами, лечившимися фреонсодержащим БДП и формотеролом [45, 49]. Эти данные привели к представлению о том, что благодаря воздействию на МДП у больных БА клинический эффект экстрамелкодисперсных ИГКС достигается при использовании меньших доз и сопровождается меньшим риском нежелательных эффектов.

Несколько предварительных исследований было посвящено изучению сравнительного влияния экстрамелкодисперсных и обычных форм ИГКС на воспаление у больных БА, в том числе в МДП [46, 47]. Выявлено более значимое влияние экстрамелкодисперсного БДП по сравнению с флутиказона пропионатом на эозинофильное воспаление (количество эозинофилов и уровень эозинофильного катионного протеина в индуцированной мокроте, собранной в раннюю и позднюю фазы индукции, рис. 4) [47]. Считается, что образцы поздней фазы поступают из МДП и могут отражать интенсивность воспаления в них.

В более раннем исследовании аналогичный результат был продемонстрирован с помощью КТВР [48]. В недавнем крупном международном исследовании (проводившемся в том числе в нескольких российских центрах) экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация БДП и формотерола в виде ДАИ с пропеллентом ГФА (Фостер) показала значимо более высокую эффективность в отношении достижения контроля БА по срав-

нению с экстрамелкодисперсным БДП/ГФА не привело к усилению нежелательных эффектов в виде супрессии эндогенной секреции кортизола как при применении БДП/ГФА в качестве монотерапии, так и при терапии комбинированным препаратом БДП/формотерол (Фостер) [43, 44].

нению с неэкстрамелкодисперсным БДП и формотеролом в виде отдельных ингаляторов [49]. При этом доза БДП в группе фиксированной комбинации была в 2,5 раза меньше, чем при использовании отдельного ингалятора.

Заключение

Подводя итоги, можно сделать несколько выводов:

- мелкие дыхательные пути играют важную роль в патогенезе БА, внося существенный вклад в нарушение функции дыхания;
- особенно значима роль воспаления в МДП при тяжелой БА;
- прямые методы для оценки состояния МДП при БА пока дорогостоящи и труднодоступны;
- форма кривой “поток–объем” и ФЖЕЛ позволяют косвенно судить о состоянии МДП, причем наиболее полезно оценивать их динамику до и после назначения бронходилататоров;
- влиять на воспаление в дистальном отделе легких при БА возможно с помощью экстрамелкодисперсных препаратов ИГКС и ИГКС/ β_2 -агонистов длительного действия, клинический эффект которых достигается с использованием меньших доз ИГКС и сопровождается сниженным риском нежелательных эффектов.

Список литературы

1. Saetta M. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1991. V. 143. P. 138.
2. Carroll N. et al. // Eur. Respir. J. 1997. V. 10. P. 292.
3. Carroll N. et al. // Eur. Respir. J. 1996. V. 9. P. 709.
4. Colby T.V. // Am. J. Clin. Pathol. 1998. V. 109. P. 101.
5. Weibel E.R. Morphometry of the Human Lung. Berlin; Göttingen; Heidelberg, 1963.
6. Synek M. et al. // Eur. Respir. J. 1996. V. 9. P. 54.
7. Haley K.J. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 158. P. 565.
8. de Magalhaes Simoes S. et al. // Clin. Exp. Allergy. 2005. V. 35. P. 602.
9. Dolhnikoff M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. V. 123. P. 1090.
10. Tulic M. et al. // Respir. Res. 2001. V. 2. P. 333.
11. Mauad T. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 857.
12. Hamid Q.A. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1997. V. 100. P. 44.
13. Balzar S. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 20. P. 254.
14. Hamid Q.A. // Respir. Med. 1997. V. 91. Suppl. A. P. 11.
15. Minshall E.M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1998. V. 101. P. 386.
16. Mitchell H.W. et al. // Eur. Respir. J. 1998. V. 12. P. 1053.
17. Ellis J.L. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994. V. 150. P. 717.
18. Kraft M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 159. P. 228.
19. Christodoulou P. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. V. 106. P. 479.
20. Wenzel S.E. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 156. P. 737.
21. in't Veen J.C. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 1902.
22. Macklem P.T., Mead J. // J. Appl. Physiol. 1967. V. 22. P. 395.
23. Mead J. et al. // J. Appl. Physiol. 1970. V. 28. P. 596.
24. Baraldo S. et al. // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2003. V. 24. P. 465.
25. Wagner E.M. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1990. V. 141. P. 584.
26. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Легочные функциональные тесты в диагностике бронхиальной астмы. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2008.
27. Айсанов З.Р. и др. // Респираторная медицина / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2007.
28. Sorkness R.L. et al. // J. Appl. Physiol. 2008. V. 104. P. 394.
29. de Jong P.A. et al. // Eur. Respir. J. 2005. V. 26. P. 140.
30. Sames S. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. V. 111. P. 1205.
31. Ненашева Н.М. // Рос. аллергол. журн. 2010. № 1. С. 26.
32. Tsoukias N.M., George S.C. // J. Appl. Physiol. 1998. V. 85. P. 653.
33. van Veen I.H. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 27. P. 951.
34. Lehtimäki L. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 20. P. 841.
35. Mahut B. et al. // Chest. 2004. V. 125. P. 1012.
36. Lehtimäki L. et al. // Eur. Respir. J. 2001. V. 18. P. 635.
37. Cohen J. et al. // Eur. Respir. J. 2008. V. 31. P. 1213.
38. Contoli M. et al. // Allergy. 2010. V. 65. P. 141.
39. Leach C.L. et al. // Chest. 2002. V. 122. P. 510.
40. Holz O. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2004. V. 17. P. 233.
41. Haussermann S. et al. // J. Aerosol. Med. 2007. V. 20. P. 331.
42. Busse W.W. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 104. P. 1215.
43. Van Schayck C.P., Donnell D. // Int. J. Clin. Pract. 2004. V. 58. P. 678.
44. Papi A. et al. // Allergy. 2007. V. 62. P. 1182.
45. Ohbayashi H. // Respiration. 2007. V. 74. P. 146.
46. Hauber H.P. et al. // Can. Respir. J. 2006. V. 13. P. 73.
47. Ohbayashi H., Adachi M. // Allergol. Int. 2008. V. 57. P. 1.
48. Goldin J.G. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 104. P. 258.
49. Huchon G. et al. // Respir. Med. 2009. V. 103. P. 41. ●



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” — периодическое учебное издание РГМУ

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” — 60 руб., на один номер — 30 руб.

Подписной индекс 20832