Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА “НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ

ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМЕНІ Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”

## На правах рукопису

### Москаленко Світлана Михайлівна

**УДК: 616.248 − 085 − 036.8.001.5**

**ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ В ПОКРАЩАННІ КОНТРОЛЮ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ТЯЖКУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ**

14.01.27 - пульмонологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник

Яшина Людмила Олександрівна

доктор медичних наук, професор

**Київ-2008**ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів 4

ВСТУП 6

Актуальність теми...................................................................................................6

Зв`язок роботи з науковими програмами, планами, темами...............................8

Задачі дослідження..................................................................................................9

# Наукова новизна отриманих результатів............................................................10

Практичне значення отриманих результатів......................................................11

Обсяг і структура дисертації................................................................................13

РОЗДІЛ 1. Особливості етіології, патогенезу, клінічного перебігу та підходів

до лікування тяжкої персистуючої бронхіальної астми....................................14

(огляд літератури)

РОЗДІЛ 2. Клінічна характеристика, методи обстеження та лікування

хворих .30

2.1. Загальна характеристика хворих 30

2.2. Методи обстеження: 34

 2.2.1. Клінічні методи дослідження......................................................................34

 2.2.2. Інструментальні методи дослідження.................................... ........37

 2.2.3. Лабораторні методи дослідження.....................................................41

2.3. Досліджувані режими лікування 48

2.4. Статистичні методи дослідження 49

РОЗДІЛ 3. Клінічна ефективність комплексного лікування тяжкої бронхіальної астми................................................................................................51

3.1. Динаміка клінічних проявів у хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму 51

3.2.Оцінка клінічної ефективності комплексного лікування хворих на тяжку бронхіальну астму..................................................................................................61

3.3. Динаміка ПОШвид у хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму 64

РОЗДІЛ 4. Функціональна ефективність комплексного лікування хворих на тяжку бронхіальну астму.................................................................. 67

4.1. Динаміка показників функції зовнішнього дихання у хворих при різних схемах лікування…………………………………………………………………67

4.2. Оцінка функціональної ефективності комплексного лікування хворих на тяжку бронхіальну астму........................................................................................81

4.3. Вплив досліджуваних схем лікування на силу дихальних м´язів у хворих на тяжку бронхіальну астму........................................................................................84

4.4. Вплив досліджуваних схем лікування на переносимость фізичного навантаження...........................................................................................................89

РОЗДІЛ 5. Імунологічна ефективність комплексного лікування хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму………………………………………………..94

5.1. Стан місцевого імунітету хворих на тяжку БА та вплив на нього 2-тижневої терапії фліксотидом ..........................................................................................….94

5.2. Динаміка імунологічних показників при різних методах лікування у хворих на тяжку БА….........................................................................................................100

5.3. Визначення вмісту відновленого глутатіону в еритроцитах крові хворих на тяжку БА при різних схемах лікування ….........................................................125

ЗАКЛЮЧЕННЯ (АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ) ………..130

ВИСНОВКИ 145

Практичні рекомендації 147

Список використаних літературних джерел 148

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

Амф – альвеолярні макрофаги,

АР – алергічний риніт,

БА – бронхіальна астма,

ВФ – відсоток фагоцитозу,

Г/л – грам/літр,

Еф – еозинофіли,

ІL (1β, 2, 4,6, 8) – інтерлейкін (1β, 2, 4, 6, 8),

Лф – лімфоцити,

мкг – мікрограм,

НГ – нейтрофільні гранулоцити,

Нф – нейтрофіли,

НСТ-тест – тест відновлення нітросинього тетразолія,

ОФВ1  – об'єм форсованого видиху за 1 сек.,

ПЕГ – поліетиленгліколь,

Пкг/мл – пікограм/мілілітр,

ПОШвид. – пікова об’ємна швидкість видиху,

у.о – умовні одиниці,

#### ЦІК – циркулюючі імунні комплекси,

ЦХП – цитохімічний показник,

ФЗД – функція зовнішнього дихання,

ФНОά – фактор некрозу пухлини ά,

ФЧ – фагоцитарне число,

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень;

#### CD (3, 4, 8, 16, 22) – кластер диференціювання (Т-клітин: хелперів, супресорів, нормальних кілерів, В-клітин),

ERV – резервний об`єм видиху,

ІgЕ (А, G, M) – імуноглобулін Е (А, G, M),

IC – ємність вдиху;

ITGV – внутрішньогрудний газовий об´єм,

FEF 75, 50, 25  – миттєві об´ємні швидкості на рівні 75, 50, 25 % ЖЕЛ,

FEV1  – об´єм форсованого видиху за 1 секунду,

FEV1/VCmax  – показник Тифно,

FVC – форсована ємність легень,

FEF25 – максимальна об`ємна швидкість видиху на рівні 25 % FVC,

FEF50  – максимальна об`ємна швидкість видиху на рівні 50 % FVC,

FEF75  – максимальна об`ємна швидкість видиху на рівні 75 % FVC,

MMEF – миттєві об´ємні швидкості на рівні 75-25 % ЖЕЛ,

n – кількість спостережень,

NK – нормальні кілери,

#### PEF – пікова об´ємна швидкість видиху,

#### PEmax  – максимальний експіраторний тиск,

#### PImax  – максимальний інспіраторний тиск,

#### R tot – загальний бронхіальний опір,

#### RV – залишковий об´єм легень,

#### TLC – загальна ємність легень,

#### Th-1 – T хелпери 1,

#### Th-2 – Т хелпери 2,

**VCmax – максимальна життева ємність легень.**

ВСТУП

***Актуальність теми.*** Ведення хворих із тяжкою персистуючою бронхіальною астмою (БА), на яку припадає біля 10 % випадків захворювання, серед якої відмічена найбільш висока інвалідизація та смертність, залишається особливою проблемою пульмонології [23, 27, 41, 44].

Причини, що приводять до тяжкого перебігу астми різноманітні: це й помилки в діагностиці, неадекватно призначене лікування, запізно розпочата терапія, необгрунтоване призначення бронхолітиків швидкої дії в монотерапії, системних кортикостероїдів, депо-препаратів без нагальної потреби, відсутність адекватного контролю з боку медичного персоналу, неадекватно підібраний інгаляційний пристрій, неправильне володіння хворим технікою інгаляції, низький комплаенс та інші [41, 44, 56].

Патофізиологічний процес розвитку тяжкої бронхіальної астми складний і об’єднує ряд механізмів: прогресуючого запалення дихальних шляхів; гіперреактивність бронхів, яка может бути пов’язана, із запаленням і гіперреактивністью гладкої мускулатури бронхів; розвиток фіксованої бронхообструкції, як наслідок ремоделювания дихальних шляхів [41, 44, 118].

Тяжка бронхіальна астма проявляється неконтрольованим перебігом, незважаючи на призначення адекватної ступеню тяжкості терапії, низькою легеневою функцією, високою денною варіабельністю ПОШвид., тяжкими клінічними проявами, частими загостреннями і звертаннями за невідкладною допомогою, частими госпіталізаціями, обмеженням життєвого стилю та погіршенням якості життя, із-за БА призводить до значних економічних витрат, як пацієнта та його родини, так і суспільства [4, 35, 47, 146].

Для лікування тяжкої астми на сьогоднішній день рекомендується декілька альтернативних режимів, відображених в національних та міжнародних стандартах [12, 25, 41, 87, 149].

Альтернативні режими включають: високі дози інгаляційних кортикостероїдів (ІКС), комбінована терапія середніми-високими дозами ІКС у поєднанні з пролонгованими β2-агоністами, можливо в одній лікарській формі, інші комбінації (IKC та пролонговані β2-агоністи + теофілін пролонгованої дії, або модифікатор лейкотриєнів, або + анти IgE) [12, 24. 25, 40, 41, 87, 149].

У разі необхідності при тяжкій БА з частими загостреннями довготривало призначають глюкокортикостероїди системної дії, при їх низькій ефективності − спаринг-терапію (метотрексат, циклоспорин А, препарати золота), але при цьому існує значний ризик виникнення виражених системних ефектів [12, 43, 49, 87].

Але, не зважаючи на впровадження у практику сучасних принципів лікування бронхіальної астми, досягти контрольованого перебігу захворювання над цією хворобою вдається не в усіх хворих. Не дивлячись на значний обсяг терапії, у частини хворих зберігаються часті денні та нічні симптоми, що виникають у будь-який тиждень, і у будь-який час можуть розвинутись тяжкі загострення [42; 43; 148].

У хворих на тяжку БА в результаті довготривалого перебігу захворювання з часом розвиваються органічні зміни, що призводять до часткової або повністю незворотньої бронхообструкції; спостерігається підвищення впливу парасимпатичної частини вегетативної нервової системи; в індукованому харкотинні підвищується вміст як еозинофілів, так і нейтрофілів [41, 80, 146].

Тому до комплексної терапії цього контингенту хворих патогенетично обгрунтованим може бути додавання схем, що застосовуються в лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), зокрема, планова терапія холінолітиками, ефективність яких доведена даними доказової медицини [30, 55, 62, 134].

Відома дія холінолітиків, зокрема пролонгованої дії – тіотропіуму броміду, яка спрямована на один із механізмів патогенезу даних захворювань – бронхоконстрикцію, шляхом інгібіруючого впливу на М3-рецептори, що призводить до розслаблення гладкої мускулатури бронхів, і, як результат, пригнічення активності n. vagus [18, 51, 54, 67, 121].

При тяжкій БА, особливо у курців, створюються умови для розвитку оксидантного стреса, який відіграє важливу роль в розвитку та підтриманні запального процесу при БА за рахунок активації прозапальних медіаторів [123, 139]. Також, при оксидантному стресі в умовах запалення різко знижується рівень глутатіону в клітинах організму (в нормі глутатіон пригнічує продукцію медіаторів запалення, перешкоджає прямому пошкодженню легеневої тканини вільними радикалами) [71].

Тому, обгрунтованим є включення в комплексну терапію тяжкої БА
N-ацетилцистеїна, донатора і активатора синтезу глутатіону. Ефективність
N-ацетилцистеїну в дозі 600 мг якої була доведена в міжнародних порівняльних дослідженнях у хворих на ХОЗЛ [73] та проявлялась зменшенням інтенсивності кашлю, задишки, підвищенням фізичної активності, покращанням динаміки показників функції зовнішнього дихання (ФЗД).

Також, N-ацетілцистеїн може підсилювати протизапальний ефект глюкокортикостероїдів [57, 73, 138].

Таким чином, розробка нових ефективних методів лікування тяжкої БА, використання препаратів цих груп, може стати ефективним доповненням до рекомендованої базисної терапії та покращати контроль захворювання.

***Зв’язок з науковими програмами, планами, темами.*** Дисертація виконувалась в рамках науково-дослідних робіт ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Академії медичних наук України”: “Оптимізувати діагностику і лікування хворих на бронхіальну астму на рівні первинної та спеціалізованої ланок медичної допомоги в Україні” (А.03.01), № держреєстрації 0103U000525, “Розробити новий ефективний метод диференційованого лікування хворих бронхообструктивними захворюваннями легень із тяжким перебігом” (А.07.05), № держреєстрації 0107U001211.

***Мета дослідження −*** підвищення ефективності лікування хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму шляхом патогенетично обгрунтованого додавання до комбінованої терапії пролонгованого холінолітика тіотропіума броміду або N-ацетилцистеїна.

***Задачі дослідження****:*

1. Вивчити динаміку клінічних симптомів і частоту використання
β2-агоністів короткої дії у хворих на тяжку БА при різних схемах лікування.

2. Оцінити динаміку показників функції зовнішнього дихання та сили дихальних м′язів у хворих на тяжку БА при різних схемах лікування.

3. Оцінити фізичну активність та переносимість навантаження хворими на тяжку БА з оцінкою задишки за шкалою Борга до та після лікування.

4. Вивчити стан системного та місцевого імунітету, та його динаміку у хворих на тяжку БА при різних схемах лікування.

5. Визначити вміст глутатіону в еритроцитах крові хворих на тяжку БА при різних схемах лікування.

6. Оцінити ефективність кожної із запропонованих схем лікування у хворих на тяжку бронхіальну астму: клінічну, функціональну, імунологічну.

***Об′єкт дослідження:*** тяжка персистуюча бронхіальна астма.

***Предмет дослідження***: особливостіперебігу тяжкої персистуючої бронхіальної астми, стану вентиляційної функції легень, маркерів запального процесу в бронхах під впливом комбінованої терапії (ІКС + пролонгований
β2-агоніст) та тіотропіума броміду чи N-ацетилцистеїну.

***Методи дослідження:*** загальноклінічні (огляд пацієнтів, анамнез);щоденник самоспостереження хворих із моніторингом рахунку симптомів астми, частоти користування бронхолітиками за потребою (сальбутамолу); функціональні (пікфлоуметрія, спірографія та загальна бодіплетизмографія, дослідження сили дихальних м’язів); шаттл-тест з оцінкою вираженності задишки за шкалою Борга; лабораторні - біохімічні (оцінка стану системи глутатіону), імунологічні (оцінка стану системного і місцевого імунітету); статистичні (t-критерій Стьюдента, критерій знаків, критерій Уїлкоксона) (пакет Microsoft Office Professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN NO LEVEL № 17016297 у програмі Excel).

***Наукова новизна одержаних результатів***

Вивчено вплив пролонгованого холінолітика (тіотропіума броміду) в комбінації із середніми добовими дозами інгаляційного кортикостероїда (ІКС) та пролонгованим β2-агоністом на клініко-функціональні показники та стан імунологічної реактивності у хворих на тяжку бронхіальну астму.

Показано, що приєднання тіотропіума броміду до комбінованої терапії хворих на тяжку БА призводить до додаткової клініко-функціональної та імунологічної ефективності, покращання контролю перебігу захворювання.

Вперше запропоновано включення тіотропіума броміду до комбінованованої терапії (ІКС в середніх добових дозах + β2-агоніст пролонгованої дії) у лікуванні хворих на тяжку БА.

Вперше вивчено і науково обґрунтовано клінічну ефективність застосування N-ацетилцистеїну в комплексі з ІКС в середніх добових дозах та пролонгованим β2-агоністом в лікуванні хворих на тяжку БА.

Виявлено, що приєднання N-ацетилцистеїну покращає стан місцевого та системного імунітету.

***Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику***

Запропонований для клінічної практики спосіб лікування із застосуванням пролонгованого холінолітика в комбінації із середніми добовими дозами ІКС та пролонгованим β2-агоністом в базисній терапії хворих на тяжку БА, показав додатковий позитивний клінічний ефект: зменшення нічних та денних симптомів, задишки, потреби в швидкодіючих β2-агоністах, покращання бронхіальної прохідності, зменшення ознак легеневої гіперінфляції, покращання функції дихальних м’язів та переносимості фізичного навантаження, тенденцію до нормалізації імунологічних показників, що розвинулась в більш ранні терміни, ніж при застосуванні інших досліджуваних схем лікування.

Запропонований новий спосіб лікування, що полягає у застосуванні
N-ацетилцистеїна в комбінації з ІКС та пролонгованим β2-агоністом в комплексному лікуванні хворих на тяжку БА сприяє нормалізації гемограми, зменшенню ознак запального процесу, відновленню пригнічених показників
Т-системи імунітету, покращанню клітинного складу індукованого харкотиння і функціонального стану гранулоцитів місцевого захисту.

Комплексне лікування хворих на тяжку персистуючу БА із застосуванням тіотропіума броміду або N-ацетилцистеїну в комбінації з ІКС та β2-агоністом пролонгованої дії може бути рекомендоване до застосування у лікувальних закладах загально-терапевтичного, алергологічного та пульмонологічного профілів.

Результати роботи впроваджені у відділенні диференційної діагностики Державній установі “Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України”; у пульмонологічному відділенні клінічної лікарні нафтопереробної промисловості України; у відділенні пульмонології Київського міського пульмонологічного центру (лікарня № 17).

***Особистий внесок здобувача.*** Дисертантом проаналізована наукова література та патентна інформація з проблем діагностики та лікування хворих на тяжку персистючу бронхіальну астму.Автор приймав безпосередню участь у формулюванні мети та завдання дослідження.Автором був проведений відбір тематичних хворих, їх розподіл на групи, здійснення клініко- функціональних дослідженнь хворих та їх лікування, аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, оформлення матеріалів дисертації. Висновки та практичні рекомендації сформульовані разом з науковим керівником.

***Апробація роботи.*** Основні положення дисертації доповідались на науково-практичних конференціях: “Раннє виявлення та лікування алергічних захворювань”, (м. Вінниця, 2005); “Ефективність комбінованої терапії в покращанні контролю перебігу захворювання у хворих на тяжку бронхіальну астму” (м. Київ, 2005); 16-му щорічному Конгресі Європейського Респіраторного Товариства (Мюнхен (Німеччина), 2006); 25-му щорічному Конгресі Європейської Академії з алергології та клінічної імунології (Відень (Австрія), 2006); V-му Європейському Астма Конгресі (Москва (Росія), 2007); 17-му щорічному Конгресі Європейського Респіраторного Товариства (Стокгольм (Швеція), 2007); 26-му щорічному Конгресі Європейської Академії з алергології та клінічної імунології (Гьотебург (Швеція), 2007); I-му Національному Астма Конгресі (м. Київ, 2007).

***Публікації***. За матеріалами дисертації опубліковано 15 друкованих робіт, серед них в акредитованих ВАК журналах – 5 (з них 1 самостійна), в матеріалах зарубіжних конгресів – 6, в матеріалах конференцій – 3, отримано 1 патент України на винахід “Спосіб лікування хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму із застосуванням ацетилцистеїну” № a 200103501 від 14.04.05 р.

***Обсяг і структура дисертаційної роботи.*** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 162 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 26 рисунками, містить 36 таблиць.

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу “Матеріали і методи дослідження”, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, який містить 150 джерел: вітчизняних – 43, іноземних – 107.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичне обгрунтування і результати вивчення ефективності застосування пролонгованого холінолітика тіотропіуму броміду та препарату N-ацетилцистеїну, якому властива антиоксидантна дія, як доповнення до стандартної терапії (інгаляційний глюкокортикостероїд флютиказона пропіонат в середній добовій дозі (500 мкг) + пролонгований
β2-агоніст сальметерол) у хворих на тяжку бронхіальну астму із частково-контрольованим і неконтрольованим перебігом поза загостренням, вперше вивчено вплив представлених схем лікування на динаміку клінічних проявів, показники функції зовнішнього дихання, силу дихальних м’язів, системний та місцевий імунітет.

Запропоновано новий спосіб комплексного лікування із застосуванням тіотропіуму броміду чи N-ацетилцистеїну в базисній терапії тяжкої бронхіальної астми.

1. У хворих із тяжкою БА додавання пролонгованого холінолітика (тіотропіума броміду) до стандартної схеми лікування (середні дози інгаляційнного глюкокортикостероїду+пролонгований β2-агоніст) вже через
1 місяць лікування призводить до достовірного зменшення клінічних симптомів астми: кількості нічних пробуджень із-за астми з (3,0 ± 0,2) балів до (2,1 ± 0,2) балів, денних симптомів з (3,4 ± 0,2) балів до (2,3 ± 0,2) балів, задишки з
(3,3 ± 0,3) балів до (2,3 ± 0,3) балів, загального астма-рахунку з (14,2 ± 0,6) балів до (10,3 ± 0,5) балів, кількості застосування β2-агоністу короткої дії за потребою з (6,6 ± 0,6) інгаляцій за тиждень до (4,8 ± 0,4) інгаляцій за тиждень, в той час як додавання N-ацетилцистеїну або збільшення дози інгаляційного глюкокортикостероїду до високої призводить до достовірного зменшення клінічних симптомів астми лише через 2 місяці лікування.

2. Усі запропоновані схеми лікування сприяють достовірному покращанню фунції зовнішнього дихання та сили дихальної мускулатури при вдиху через 2 місяці терапії, але додавання тіотропіуму броміду вже через
1 місяць достовірно збільшує ємність вдиху з (67,9 ± 4,0) % до (89,6 ± 5,2) %, зменшує залишковий об’єм легень з (159,0 ± 17,1) % до (132,2 ± 10,1) %, покращує бронхіальну прохідність – об’єм форсованого видиху за першу секунду з (43,6 ± 2,8) % до (55,1 ± 3,7) %, прохідність на рівні крупних та середніх бронхів: миттєві об’ємні швидкості видиху на рівні 50 % форсованої життєвої ємкості легень − з (19,5 ± 2,5) % до (33,7 ± 4,0) %, на рівні 25 % форсованої життєвої ємкості легень − з (21,5 ± 2,0) % до (33,2 ± 3,8) %, на рівні 25-75 % форсованої життєвої ємкості легень − з (54,0 ± 11,6) % до (86,6 ± 18,5) % та збільшує силу дихальної мускулатури як при вдиху, так і на видоху.

3. Додавання тіотропіуму броміду достовірно покращує переносимість фізичних навантажень – збільшення кількості пройденої дистанції за результатами шаттл-тесту з (227,0 ± 11,0) м до (259,0 ± 16,0) м.

4. Додавання до стандартної терапії N-ацетилцистеїна сприяє більш вираженному покращанню показників стану системного та місцевого імунітету: нормалізації гемограми та відновленню пригнічених показників Т-системи імунітету, покращанню клітинного складу індукованого харкотиння і функціонального стану гранулоцитів місцевого захисту, ніж додавання пролонгованого холінолітика, та ще в більшому ступеню, ніж подвоєння дози флютиказону пропіонату.

5. Додавання до комплексної терапії N-ацетилцистеїну призводить до достовірного підвищення рівню відновленого глутатіону з (1,47 ± 0,06) ммоль/л до (1,73 ± 0,08) ммоль/л.

**Практичні рекомендації**

1. Хворим на тяжку бронхіальну астму, особливо з вираженою гіперінфляцією легень, рекомендується додаткове призначення тіотропіума броміду (в дозі 18 мкг 1 раз на добу) до середніх добових доз інгаляційних глюкокортикостероїдів в поєднанні із пролонгованими β2-агоністами
(500/100 мкг).

2. З метою підсилення протизапальної дії інгаляційних кортикостероїдів у хорих на тяжку бронхіальну астму із підвищенними показниками оксидантного стресу, рекомендується додаткове включення N-ацетилцистеїну
(в дозі 600 мг 1 раз на добу) до середніх добових доз інгаляційних глюкокортикостероїдів в поєднанні із пролонгованими β2-агоністами
(500/100 мкг).

ЛІТЕРАТУРА

1. Динамика биохимических маркеров воспаления в оценке эффективности базисной фармакотерапии при бронхиальной астме [Текст] / В. А. Невзорова [и др.] // Терапевтический архив. – 2001. – № 3. – С. 24–26.
2. Гринштейн, Ю. И. Клиническое значение цитологической характеристики воспаления бронхов при обструктивных болезнях легких [Текст] / Ю. И. Гринштейн, В. А. Шестовицкий, А. В. Кулигина-Максимова // Терапевтический архив. – 2004. – № 3. – С. 36–39.
3. Ільїнська, І. Ф. Визначення поглинальної здатності фагоцитуючих клітин індукованого харкотиння у хворих з бронхо-легеневими захворюваннями для здійснення їх моніторингу та оцінки ефективності лікування [Текст] / І. Ф. Ільїнська, Ю. О. Матвієнко, Л. В. Ареф’єва // Лабораторна діагностика. – 2006. – № 4. – С. 26–30.
4. Княжеская, Н. П. Тяжелая бронхиальная астма [Текст] / Н. П. Княжеская // Consilium-medicum. – 2002. – № 4. – С. 11–13.
5. Ковалева, В. Л. Антагонисты и ингибиторы лейкотриенов в терапии бронхиальной астмы [Текст] / В. Л. Ковалева, А. Г. Чучалин, Н. А. Кулчанова // Пульмонология. – 1998. – № 1. – C. 76–87.
6. Круглова, І. Ф. Спосіб визначення циркулюючих імунних комплексів з капілярної крові (мікрометод) [Текст] / І. Ф. Круглова, Ю. В. Круглов, І. Л. Марічев. – № 426 ; подана 12.04.89; визнана раціоналізаторською 04.07.89 ; КНДІ епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського – 4 с.
7. Когосова, Л. С. Модифікація способу визначення концентрації сироваточних імуноглобулінів трьох класів [Текст] / Л. С. Когосова, Ю. О. Матвієнко. – № 1177 ; подана 06.04.94 ; визнана раціоналізаторською 18.04.94 ; Інститут фтизіатрії і пульмонології АМН України. – Київ. – 3 с.
8. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 408 с.
9. Матвієнко, Ю. О. Функціональний стан базофілів крові у хворих на бронхіальну астму [Текст] / Ю. О. Матвієнко // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 3. – С. 54–56.
10. Мещишен, І. Ф. Глутатіонова система організму за умов норми та патології : Актова промова. [Текст] / І. Ф. Мещишен. – Чернівці : Медакадемія, 1999. – 26 с.
11. Москаленко, В. М. Стан і перспективи алергологічної служби в Україні [Текст] / В. М. Москаленко, Л. О. Яшина // Астма та алергія. − 2002. − № 1. − С. 5−7.
12. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 “ Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія”. − Київ, 2007. − 146 с.
13. Нейко, Є. М. Бронхіальна астма: клініка, генетичні аспекти патогенезу, діагностики, лікування, профілактики [Текст] / Є. М. Нейко, Н. В. Чернюк, Л. Є. Ковальчук. – К.: Здоров’я, 2003. – 165 с.
14. Некоторые функциональные особенности диагностики и лечения бронхиальной астмы [Текст] / Ю. И. Фещенко [и др.] // Збірник матеріалів I з’їзду алергологів України. – Київ, 2002. – 178 с.
15. Оптимизация ингаляционной терапии за счет современных технологий в доставочных устройствах [Текст] / Ю. И. Фещенко [и др.] // Астма та алергія. – 2004. – № 1–2. – С. 28–37.
16. Оценка эффективности комбинированной терапии фликсотидом и серевентом у больных бронхиальной астмой [Текст] / З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 1998. – № 3. – C. 14–17.
17. Победьонна, Г. П. Системні порушення цитокінового, оксидантного та стреслімітуючого гомеостазу при загостренні бронхіальної астми важкого перебігу [Текст] / Г. П. Победьонна // Астма та алергія. – 2005. – № 2–4. – С. 22–24.
18. Перцева, Т. О. Досвід застосування спіриви (тіотропію броміду) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, О. В. Мироненко // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 3. – С. 32–34.
19. Селюк, М. Бронхиальная астма: патогенез, клиника, диагностика [Текст] / М. Селюк, Л. Высотюк, Е. Соломьяна // Доктор. – 2002. – № 2. – С. 59–64.
20. Серетид: достижение контроля бронхиальной астмы и улучшение качества жизни пациентов [Текст] / Н. И. Ильина [и др.] // Пульмонология. – 2002. – № 2. – С. 58–66.
21. Современные доставочные устройства в управлении бронхиальной астмой [Текст] / М. А. Полянская [и др.] // Астма та алергія. − 2002. − № 1. − С. 27−32.
22. Суточникова, О. А. Ингаляционные глюкокортикостероиды – наиболее эффективные и безопасные противовоспалительные препараты для лечения астмы [Текст] / О. А. Суточникова // РМЖ. – 1997. – № 17. – С. 7–8.
23. Фещенко, Ю. И. Бронхиальная астма − одна из главных проблем современной медицины [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. − 2000. − № 2 (додаток). − С. 13−15.
24. Фещенко, Ю. И. Основные принципы лечения бронхиальной астмы [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2000. – № 2 (додаток). – С. 22–25.
25. Фещенко, Ю. И. Ингаляционные стероиды в современной концепции противовоспалительной терапии бронхиальной астмы [Текст] / Ю. И. Фещенко // Астма та алергія. – 2002. – № 2. – С. 65–68.
26. Фещенко, Ю. І. Сучасний підхід до фармакотерапії бронхіальної астми [Текст] / Ю. І. Фещенко // Мистецтво лікування. − 2003. − № 4. − С. 6−12.
27. Фещенко, Ю. И. Пульмонологическая помощь в Украине [Текст] / Ю. И. Фещенко, В. М. Мельник // DOCTOR. – 2004. – № 2. – С. 7–9.
28. Фещенко, Ю. И. Бронхиальная астма [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // DOCTOR. – 2004. – № 2. – С. 31–34.
29. Фещенко, Ю. І. Онови інгаляційної терапії при хронічному обструктивному захворюванні легень та бронхіальній астмі: Посібник для лікарів [Текст] / Ю. І., Фещенко, Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна. − К. : Книга, 2005. − 86 с.
30. Фещенко, Ю. І. Схожість та відмінність бронхіальної астми та ХОЗЛ [Текст] / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина // Нова медицина. − 2006. − № 1. − С. 20−22.
31. Цой, А. Н. Ингаляционные глюкокортикостероиды: эффективность и безопасность [Текст] / А. Н. Цой // РМЖ. – 2001. – № 5. – С. 182–185.
32. Цой, А. Н. Бронхиальная астма: диагноз и лечение [Текст] / А. Н. Цой, В. В. Архипов // Consilium-medicum. – 2003. – № 2. – С. 9–11.
33. Цой, А. Н. Бронхиальная астма. Комбинированная терапия бронхиальной астмы: перспективы гибкого дозирования препаратов [Текст] / А. Н. Цой, В. В. Архипов // Consilium-medicum. – 2004. – № 10. – С. 1–5.
34. Чернушенко, Е. Ф. Иммунология бронхиальной астмы [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Укр. пульмонол. журн. – 2000. – № 2. – С. 19–22.
35. Чучалин, А. Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы [Текст] / А. Г. Чучалин // Consilium-medicum. – 2000. – № 10. – С. 21–26.
36. Шапорова, Н. Л. Бронхиальная астма тяжёлого течения: особенности патогенеза и лечения [Текст] / Н. Л. Шапорова, М. А. Петрова, В. И. Трофимов // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 108–112.
37. Шмелев, Е. И. Различия в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Е. И. Шмелев // Consilium-medicum. – 2002. – № 9. – С. 1–6.
38. Юлдашева, И. А. Изменение иммунного статуса у больных бронхиальной астмой [Текст] / И. А. Юлдашева // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 107–109.
39. Юлдашева, И. А. Характеристика бронхоальвеолярных смывов у больных бронхиальной астмой [Текст] / И. А. Юлдашева // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 109–112.
40. Яшина, Л. А. Сальметерол – ефективный пролонгированый β2 - агонист в лечении больных с бронхообструкцией при БА и ХОБ [Текст] / Л. А. Яшина // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 6. – С. 27–30.
41. Яшина, Л. А. Методологический подход к диагностике и лечению трудной, терапиерезистентной бронхиальной астмы [Текст] / Л. А. Яшина // Астма та алергія. − 2002. − № 1. − С. 71−76.
42. Яшина, Л. А. Астма − контроль [Текст] / Л. А. Яшина // Укр. пульмонол. журн. − 2003. − № 2. − С. 13−18.
43. Яшина, Л. А. Достижение контроля бронхиальной астмы − современная стратегия ведения заболевания [Текст] / Л. А. Яшина // Здоров’я України. − 2008. − № 3/1. − 10 с.
44. Abraham, B. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma [Теxt] / B. Abraham, J. Antó, E. Barreiro // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 470–477.
45. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma [Теxt] / L. Benayoun [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 1360–1368.
46. An Effective Strategy for Diagnosing Occupational Asthma: Use of Induced Sputum [Теxt] / F. Girard [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 168, № 5. – P. 417–421.
47. Barnes, P. J. Difficult asthma [Теxt] / P. J. Barnes // Eur. Respir. J. – 1998. – Vol. 12. – P. 1209–1218.
48. Barnes, P. J. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma [Теxt] / P. J. Barnes // J. Allergy Clin. Immunol. – 1998. – № 102. – P. 531–538.
49. Barnes, P. J. Comparison of the effects of Salmeterol and Formoterol in patients with severe asthma [Теxt] / P. J. Barnes // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 1401–1406.
50. Barnes, P. J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long- acting β2-agonists and corticosteroids [Теxt] / P. J. Barnes // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 19. – P. 82–91.
51. Barnes, P. J. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma [Теxt] / P. J. Barnes, D. Robinson, K. F. Chung // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 24. – P. 122–128.
52. Barnes, P. J. Achieving asthma control [Теxt] / P. J. Barnes // Current medical research and opinion. – 2005. – Vol. 21, Suppl. 4 – P. 5–9.
53. Barnes, P. J. Introduction: how can we improve asthma management? [Теxt] / P. J. Barnes // Current medical research and opinion. – 2005. – Vol. 21, Suppl. 4. – P. 1–3.
54. Beckett, P. A. Pharmacotherapy and airway remodelling in asthma? [Теxt] / P. A. Beckett, P. H. Howarth // Thorax. – 2003. – Vol. 58. – P. 163–174.
55. Benayoun, L. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma [Теxt] / L. Benayoun, A. Druilhe, M. Dombret // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – Р. 1368.
56. Bell, E. H. Severe asthma [Теxt] / E. H. Bell // Breathe. – 2006. – Vol. 3. – P. 129–138.
57. Blesa, S. Oral N-acetylcysteine attenuates the rat pulmonary inflammatory response to antigen [Теxt] / S. Blesa, J. Cortijo, M. Mata // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – P. 394–400.
58. Brinke, A. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma [Теxt] / A. Brinke A. H. Zwinderman, P. J. Sterc // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P. 744–748.
59. British Guideline of the Management of Asthma. Chapter 4-5 [Теxt] // Thorax. – 2003. – Vol. 58, Suppl. 1. – P. i13–i17.
60. Broide, D. H. Cytokines in symptomatic asthma airways [Теxt] / D. H. Broide, M. Lotz, A. J. Cuomo // J. Allergy Clin. Immunol. – 1992. – Vol. 89. – P. 958–967.
61. Bronchial CD8 cell infiltrate and lung function decline in asthma [Теxt] / E. van Rensen [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 172. – P. 837–841.
62. Buist, A. S. Similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary disease: treatment and early outcomes [Теxt] / A. S. Buist // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21, Suppl. 39 – P. 30–35.
63. Butler, C. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma [Теxt] / C. Butler, L. G. Heaney // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1324–1325.
64. Büttner, C. Monoclonal anti-interleukin-5 treatment suppresses eosinophil but not T-cell functions [Теxt] / C. Büttner, A. Lun, T. Splettstoesser // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – P. 799–803.
65. Canonica, G. W. Treating asthma as an inflammatory disease [Теxt] / G. W. Canonica **//** Chest. – 2006. – Vol. 130. – P. S 21–S 28.
66. Casaburi, R. Reduction of hyperinflation by pharmacologic and other interventions [Теxt] / R. Casaburi, J. Porszasz // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2006. – Vol. 3. – P. 185–189.
67. Celli, B. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with Tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes [Теxt] / B. Celli, R. Wallack, S. Wang // Thorax. – 2003. – Vol. 124. – P. 1743–1748.
68. Chanez, P. Effects of corticosteroids on lung function in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Теxt] / P. Chanez, A. Bourdin, I. Vachier **//** Proc. Am. Thorac. Soc. – 2004. – Vol. 1. – P. 184–190.
69. Chetta, A. Vascular component of airway remodeling in asthma is redused by high dose of Fluticasone [Теxt] / A. Chetta, A. Zanini // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 751–757.
70. Сlaudia, L. Increased neutrophil numbers and IL- 8 levels in airway secretions in acute severe asthma [Теxt] / L. Сlaudia, E. Thomas, A. Michael // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – № 4. – P. – 501–502.
71. Chung, K. F. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD [Теxt] / K. F. Chung, I. M. Adcock // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – P. 219–242.
72. Cysteine and glutathione concentration in plasma and bronchoalveolar lavage fluid after treatment with N-acetylcysteine [Теxt] / M. Bridgeman [et al.] // Thorax. – 2002. – Vol. 46. – P. – 36–42.
73. Dekhuijzen, P. N. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease [Теxt] / P. N. Dekhuijzen // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 629–636.
74. Dempsey, O. J. Leukotriene receptor antagonist therapy [Теxt] / O. J. Dempsey // Postgrad. Med. J. – 2000. – Vol. 76. – P. 767–773.
75. Djukanovic, R. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody Omalizumab on airway inflammation in allergic asthma [Теxt] / R. Djukanovic, S. Wilson, M. Kraft // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 170. – P. 583–593.
76. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease [Теxt] / L. M. Fabbri [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 418 – 424.
77. Donohue, J. F. Effects of corticosteroids on lung function in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Теxt] / J. F. Donohue, J. A. Ohar // The American Thoracic Soiety. – 2004. – Vol. 1. – P. 152–160.
78. Duncan, C. A. Reduced eosinophil apoptosis in indused sputum correlates with asthma severity [Теxt] / C. A. Duncan, A. Lawrie // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 484–490.
79. Eosinophil peroxidase (EPO) levels in asthmatic patients [Теxt] / M. Sans [et. al.] // Allergy. – 1997. – Vol. 52. – P. 417–422.
80. Elias, J. A. Airway remodeling in asthma [Теxt] / J. A. Elias // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000.– Vol. – 161. – P. – 168–171.
81. Eosinophils are a major source of nitric oxide-derived oxidants in severe asthma: characterization of pathways available to eosinophils for generating reactive nitrogen species [Теxt] / J. MacPherson [et al.] // J. Immunol. – 2001. – Vol. 166. – P. 5763–5772.
82. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma [Теxt] / A. Brinke [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P. 744–748.
83. Ferguson, G. T. Why does the lung hyperinflate? [Теxt] / G. T. Ferguson // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2006. – Vol. 3. – P. 176–179.
84. Fixman, E. D. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma [Теxt] / E. D. Fixman, A. Stewart, J. G. Martin // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 29. – P. 379–389.
85. Gaga, M. Fixed obstruction in severe asthma: not just a matter of time [Теxt] / M. Gaga // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 24. – P. 8–10.
86. Gibson, P. G. The European network for understanding mechanisms of severe asthma study [Теxt] / P. G. Gibson, J. L. Simpson // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 492.
87. Global Strategy for Asthma Management and Prevention // National Institutes of Health National Heart & Lung and Blood Institute. – 2007. – 96 р.
88. Green, R. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids [Теxt] / R. Green, C. Brightling, G. Woltmann // Thorax. – 2002. – Vol. 38. – P. 875–879.
89. Grootendorst, D. C. Mechanisms of Bronchial Hyperreactivity in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Теxt] / D. C. Grootendorst, K. F. Rabe // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 1. – P. 77–87.
90. Gross, N. Tiotropium Bromide [Теxt] / N. Gross // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 1946–1953.
91. Hacox, R. J. Randomised trial of an inhaled β2-agonist, inhaled corticosteroid and their combination in the treatmеnt of asthma [Теxt] / R. J. Hacox, J. O. Cowan, E. M. Flannery // Thorax. – 1999. – Vol. – 54. – P. 482–487.
92. Hogg, J. Peripheral lung remodelling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Теxt] / J. Hogg // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. – 24. – P. 893–894.
93. Improved refill persistance with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies [Теxt] / S. W. Stoloff [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – № 113(2). – P. 245–251.
94. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma [Теxt] / A. Nadeem [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 111. – P. 72–78.
95. Jatakanon, A. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma [Теxt] / A. Jatakanon, C. Uasuf, W. Maziak // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160. – P. 1532–1539.
96. Jayaram, L. Failure of montelukast to reduce sputum eosinophilia in high-dose corticosteroid-dependent asthma [Теxt] / L. Jayaram, M. Duong, M. Pizzichini // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. – 25. – P. 41–46.
97. Jeffery, P. K. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma [Теxt] / P. K. Jeffery // Chest. – 2000. – Vol. 117. – P. 251–260.
98. Jenkins, C. R. Traditional and patient-centred outcomes with three classes of asthma medication [Теxt] / C. R. Jenkins, F. C. Thien, J. R. Wheatley // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. – 26. – P. 36–44.
99. Kamath, A. V. Is the neutrophil the key effector cell in severe asthma? [Теxt] / A. V. Kamath, I. D. Pavord, P. R. Ruparelia // Thorax. – 2005. – Vol. 60. – P. 529–530.
100. Kasielski, M. Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease [Теxt] / M. Kasielski, D. Nowak // Respir. Med. J. – 2005. – Vol. 95. – P. 448–456.
101. Kim, C. K. Sputum tests in the diagnosis and monitoring of asthma [Теxt] / C. K. Kim, J. B. Hagan // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2004. – Vol. 93 – P. 112–122.
102. Koopmans, J. Adding salmeterol to an inhaled corticosteroid: long term effects on bronchial inflammation in asthma [Теxt] / J. Koopmans, R. Lutter, H. Jansen // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 306–313.
103. Koopmans, J. Adding salmeterol to an inhaled corticosteroid reduces allergen-induced serum IL-5 and peripheral blood eosinophils [Теxt] / J. Koopmans, R. Lutter, H. Jansen // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 116. – P. 1007–1013.
104. Lee, T. H. Consultation on basic asthma research strategy [Теxt] / T. H. Lee // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 20. – P. 795–796.
105. Lee-Wong, M. Comparison of high-dose inhaled Flunisolide to systemic corticosteroids in severe adult asthma [Теxt] / M. Lee-Wong, F. M. Dayrit, A. R. Kohli // Chest. – 2002. – Vol. 122. – P. 1208–1213.
106. Manchіnі, Y. Immunochemical quantititation of antigen by single radial immunodiffusion [Теxt] / Y. Manchіnі, A. Carbonare, G. Heremans // Immunochemistry. – 1965. – № 2. – P. 235–254.
107. McFadden, E. R. Acute severe asthma [Теxt] / E. R. McFadden // Am. J. of Respir. and Crit. Care Med. – 2003. – Vol. – 168. – P. 740–759.
108. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma [Теxt] / M. Masoli [et al.] // Thorax. – 2005. –Vol. 60. – P. 730–734.
109. Nelson, H. S. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in asthmatic patients using concomitant inhaled corticosteroids [Теxt] / H. S. Nelson, R. A. Nathan, C. Kalberg // MedGenMed. – 2001. – Vol. 5. – 3 p.
110. Nightingale, J. A. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol in patients with severe asthma [Теxt] / J. A. Nightingale, D. F. Rogers, P. J. Barnes // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 1401–1406.
111. Nocker, R. Induced sputum and bronchoalveolar lavage as tools for evaluating the effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma [Теxt] / R. Nocker, T. Out, F. Weller // J. Lab. Clin. Med. – 2000. – Vol. 136. – P. 39–49.
112. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms [Теxt] / J. Douwes [et al.] // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P. 643–648.
113. O’Byrne, P. M. Airway hyperresponsiveness [Теxt] / P. M. O’Byrne, M. D. Inman // Chest. – 2003. – Vol. 123, Suppl. 3 – P. 411–416.
114. O’Donnell, D. E. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in patients with COPD [Теxt] / D. E. O’Donnell, A. Hamilton, K. Webb // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 832–840.
115. One week treatment with salmeterol does not prevent early and late asthmatic responses and sputum eosinophilia induced by allergen challenge in asthmatics [Теxt] / F. L. Dente [et al.] // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 17, № 3. – P. 147–153.
116. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease [Теxt] / J. Repine [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 156. – P. 341–357.
117. Papi, A. Investigating the steroids and long-acting β2-agonists combination: why do we need more? [Теxt] / A. Papi // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 501– 502.
118. Papiris, S. Clinical review: Severe asthma [Теxt] / S. Papiris, A. Kotanidou, K. Malagari // Crit Care. – 2002. – Vol. 6. – P. 30–44.
119. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma [Теxt] / D. Bumbacea [et al.] // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 24. – P. 122–128.
120. Postma, D. S. Remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Теxt] / D. S. Postma, W. Timens // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2006. – Vol. 3. – P. 434–439.
121. Protective effects of Tiotropium Bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling [Теxt] / R. Gosens [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 171. – P. 1096–1102.
122. Rahman, I. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation [Теxt] / I. Rahman, W. MacNee // Eur. Respir. J. – 2000. – Vol. 16. – P. 534–242.
123. Rahman, I. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD [Теxt] / I. Rahman, I. M. Adcock // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – P. 219–242.
124. Reddel, H. K. Goals of asthma treatment: how high should we go? [Теxt] / H. K. Reddel // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 24. – P. 715–717.
125. Rees, P. J. Tiotropium in the management of chronic obstructive pulmonary disease [Теxt] / P. J. Rees // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 19. – P. 205–206.
126. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids [Теxt] / A. Brinke [et al.] // Am J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – V. 170, № 6. – P. 601–605.
127. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma [Теxt] / A. Brinke [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 812–818.
128. Roberts, N. J. How is difficult asthma managed? [Теxt] / N. J. Roberts, D. S. Robinson, M. R. Partridge // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – P. 968–973.
129. Robinson, D. S. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma [Теxt] / D. S. Robinson, D. A. Campbell, S. R. Durham // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 478–483.
130. Rodrigo, G. The role of anticholinergics in acute asthma treatment. An evidence-based evaluation [Теxt] / G. Rodrigo, C. Rodrigo // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 1977–1987.
131. Rodrigo, G. Acute asthma in adults. A review [Теxt] / G. Rodrigo, C. Rodrigo, J. Hall // Chest. – 2004. – Vol. 125. – P. 1091–1102.
132. Romagnoli, M. Eosinophilic inflammation in sputum of poorly controlled asthmatics [Теxt] / M. Romagnoli, I. Vachier, H. Meziane // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 20. – P. 1370–1377.
133. Rubin, R. N. Relationship of serum antioxidants to asthma prevalence in youth [Теxt] / R. N. Rubin, L. Navon, P. A. Cassano // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 169. – P. 393–398.
134. Saglani, S. Airway Remodeling and Inflammation in Symptomatic Infants with Reversible Airflow Obstruction [Теxt] / S. Saglani, K. Malmström, A. Pelkonen // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 171. – P. 722–727.
135. Salmeterol added to inhaled corticosteroid therapy is superior to doubling the dose of inhaled corticosteroids: a randomized clinical trial [Теxt] / S. Kelsen [et al.] // J. Asthma. – 1999. – Vol. 36. – P. 703–715.
136. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma [Теxt] / S. J. Szefler [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2002. – Vol. 109. – P. 410–418.
137. Strek, M. E. Difficult asthma[Теxt] **/** M. E. Strek **//** Proceedings of the ATS. – 2006. – Vol. 3. – P. 116–123.
138. Satkunam, K. N-Acetylcysteine and disease progression in COPD [Теxt] / K. Satkunam // Thorax. – 2005. –Vol. 60. – 622 p.
139. Systemic oxidative and antioxidative status in Chinese patients with asthma [Теxt] / J. Mak [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 114. – P. 260–264.
140. The effect of clarithromycin on inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease: preliminary data [Теxt] / I. Basyigit [et al.] // Ann. Pharmacother. – 2004. – Vol. 38, № 9. – P. 1400–1405.
141. Tiotropium (Spiriva): Mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease [Теxt] / B. Disse [et al.] // Life Sciences. – 1999. – Vol. 64. – P. 457–464.
142. Wallin, A. Effect of inhaled fluticasone with and without salmeterol on airway inflammation in asthma [Теxt] / A. Wallin, M. Sue-Chu, L. Bjermer // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 112. – P. 72–78.
143. Wang, L. The functional consequences of structural changes in the airways [Теxt] / L. Wang, E. McParland Brent, P. Paré // Chest. – 2003. – Vol. 123. – P. 356–362.
144. Ward, C. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma [Теxt] / C. Ward, M. Pais, R. Bish // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P. 309–316.
145. Wenzel, S. A different disease, many disease or mild asthma gone bad? Challenges of severe asthma [Теxt] / S. Wenzel // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 397–398.
146. Wenzel, S. Mechanisms of severe asthma [Теxt] / S. Wenzel // Clinical Experimental Allergy. – 2003. – Vol. 33. – P. 1622 – 1628.
147. Wenzel, S. Severe fatal asthma [Теxt] / S. Wenzel // Chest. – 2003. – Vol. 123. – P. 405–410.
148. Wenzel, S. Severe asthma in adults [Теxt] / S. Wenzel // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 177. – P. 149–160.
149. Wenzel, S. Covar R. Update in asthma 2005[Теxt] **/** S. Wenzel **//** Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173. – P. 698–706.
150. Wirchow, J. Inflamatory determinants of asthma severity: mediator and cellular changes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with severe asthma [Теxt] / J. Wirchow, C. Kroegel, C. Walker // J. Allergy Clin. Immunol. – 1996. – Vol. 98. – P. 27–33.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>