

Е.М.Углева

Возможности раннего прогнозирования риска развития бронхиальной астмы

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова: 199101, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6/8

Е.М.Углева

Opportunities for early prediction of risk of bronchial asthma

Summary

Primary prevention of bronchial asthma and selection of subjects at high-risk of asthma require feasible screening methods. This study was designed to estimate risk of asthma in adults and involved 212 patients with asthma and 311 healthy controls who did not have parental relationship with asthmatic patients. The most significant factors considered were as follows: having parental relationship to asthma patient; susceptibility to respiratory infections; chronic rhinitis; nasal polyposis; skin allergic disease; intolerance to foods and / or to non-steroid anti-inflammatory medications including aspirin; history of occupational hazards affecting respiratory tract. These factors contributed to risk of asthma differently. Sensitization (to indoor allergens, dust, pollen), intolerance to non-steroid anti-inflammatory drugs, and parental relationship to asthma patient were found significantly more often ($p < 0.01$) and considered as the most detrimental factors. Based on the diagnostic value of premorbid factors, a mathematic model was developed to quantify the risk of asthma and an algorithm was constructed to estimate likelihood of asthma occurrence in a certain person.

Key words: bronchial asthma, prediction of risk, risk factors, quantification of risk, algorithm of estimating risk of asthma, GSTT1, GSTM1.

Резюме

Для первичной профилактики бронхиальной астмы (БА) и выявления лиц с риском возникновения БА необходимы доступные скрининговые методы исследования. Целью работы явилось определение риска возникновения БА у взрослых в группе пациентов с БА ($n = 212$) и контрольной группе здоровых лиц, не связанных кровным родством с больными БА ($n = 311$). Наиболее значимыми признаками следующие факторы: наличие кровных родственников с БА, подверженность респираторным инфекциям, хронический ринит, полипоз носа, аллергические кожные заболевания, непереносимость пищевых продуктов, нестероидных противовоспалительных средств (в т. ч. аспирина), профессиональные воздействия в анамнезе, оказывающие негативное влияние на органы дыхания. Участие этих факторов в формировании риска БА различно. Достоверно чаще ($p < 0,01$) встречались и считались наиболее неблагоприятными признаки сенсибилизации (бытовой, пылевой, пылевой), непереносимость нестероидных противовоспалительных средств, наличие кровных родственников, страдающих БА. На основе диагностической ценности преморбидных факторов создана математическая модель расчета количественного риска возникновения БА и алгоритм расчета вероятности ее развития у конкретного человека.

Ключевые слова: прогнозирование риска развития бронхиальной астмы, факторы риска при бронхиальной астме, расчет риска развития бронхиальной астмы, алгоритм диагностики риска развития бронхиальной астмы, GSTT1 и GSTM1 при бронхиальной астме.

Бронхиальная астма (БА) является национальной проблемой для многих государств, и ее медико-социальная значимость в ближайшие годы будет возрастать [1, 2]. Доклиническая диагностика и первичная профилактика позволяют снизить распространенность и тяжесть течения БА. Так как задачей первичной профилактики БА является выявление лиц с признаками угрозы возникновения БА, в рамках развития предиктивной медицины, ведутся многочисленные генетические исследования с целью выявления генов, ответственных за развитие БА [3–8]. Поскольку возможность создания генетического паспорта в настоящее время весьма ограничена трудностями проведения соответствующих исследований, необходимы более доступные методы, позволяющие выявлять лиц, у которых вероятность развития БА велика. С помощью скрининговых методов можно определить группу высокого риска, в которой следует проводить более глубокое, в частности генетическое, обследование. В результате станет возможной реализация всего спектра мер по первичной профилактике БА.

Материалы и методы

Целью работы являлось определение комплекса признаков риска возникновения БА взрослых, для чего были выбраны наиболее значимые прогностически факторы развития БА и произведено сопоставление их удельного веса в группе пациентов с БА (212 человек) и контрольной группе здоровых лиц, не связанных кровным родством с больными БА (311 человек). Наиболее значимыми были признаны следующие факторы: наличие кровных родственников, больных БА; наличие родственников I степени, страдающих БА; подверженность респираторным инфекциям; признаки хронического ринита, полипоза носа; аллергические кожные заболевания; наличие аллергии, непереносимость пищевых продуктов, нестероидных противовоспалительных средств (в т. ч. аспирина); профессиональные вредности, оказывающие негативное воздействие на органы дыхания.

Влияние данных факторов на риск возникновения БА было различным. Статистически значимо

Таблица
Алгоритм расчета вероятности возникновения БА на основе опроса пациента

№	Признак	Ответ "Да"
Присвоить результату значение "1"		
1	Есть ли родственники, страдающие БА?	Умножить на 9
2	Число больных родственников > 2?	Умножить на 6
3	Подверженность респираторным инфекциям (болеет 2 и более раз в году)?	Умножить на 4
4	Страдает ли вазомоторным ринитом?	Умножить на 7
5	Есть ли атопический дерматит, экзема, крапивница или другие аллергические синдромы?	Умножить на 3
6	Есть ли заболевания желудочно-кишечного тракта или печени?	Умножить на 2
7	Имеются ли пыльцевая или пылевая аллергия?	Умножить на 20
8	Имеется ли пищевая аллергия?	Умножить на 6
9	Имеется ли непереносимость антибиотиков?	Умножить на 2
10	Имеется ли непереносимость анальгетиков или аспирина?	Умножить на 15
11	Имеется ли профессиональная вредность?	Умножить на 3
12	Результат умножить на 0,0526	
13	Результат разделить на (результат + 1)	
14	Результат умножить на 100 %	
Полученное число является степенью вероятности БА, выраженной в %, без учета этиологии		

чаще встречались ($p < 0,01$) и были признаны наиболее неблагоприятными лишь некоторые из них: признаки сенсибилизации (бытовой, пылевой, пыльцевой), непереносимость нестероидных противовоспалительных средств, наличие кровных родственников, страдающих БА. С учетом полученных различий диагностической ценности преморбидных факторов была создана математическая модель для расчета количественного риска возникновения БА в каждом конкретном случае. На ее основе был разработан алгоритм, посредством которого можно определить вероятность формирования заболевания, выраженную в %, без учета этиологии (таблица).

Результаты и обсуждение

При оценке риска формирования БА по предложенному алгоритму у большинства здоровых лиц, не имеющих кровных родственников с БА (78,0 %), риск развития заболевания был низким (рис. 1). У 14 % прогнозировался высокий, а у 9 % — очень высокий риск ($p = 0,0005$). Эти результаты сопоставимы с данными эпидемиологических исследований, в которых частота БА в популяции составляет 6–10 % [9]. Таким образом, в отношении группы высокого риска формирования БА все меры по первичной профилактике БА были бы наиболее рентабельны и эффективны.

При ретроспективной оценке степени риска развития БА в группе пациентов с БА (100 человек) выяснилось, что у 77 % обследованных (без учета формы и тяжести течения заболевания) имелся изначально высокий риск развития заболевания. У 72 %

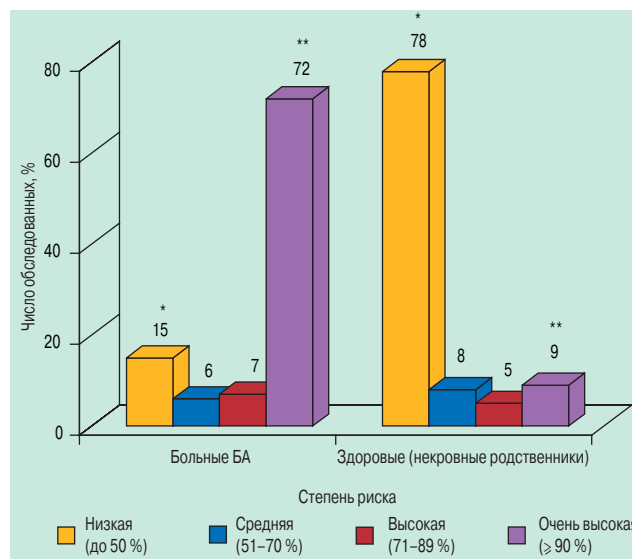


Рис. 1. Сопоставление степени риска развития БА в группах здоровых лиц и больных БА

Примечание: здесь и далее *, ** — статистически значимо ($p < 0,01$) отличающиеся показатели.

больных БА риск превышал 90 %, у 7 % — составил 70–89 %; низкий риск развития БА отмечался лишь у 15 % пациентов ($p < 0,01$). Были выявлены статистически значимые различия между группами больных БА и здоровых лиц ($\chi^2 = 11,42$ при $p < 0,01$; критерий Фишера (F) — 0,007). Риск развития заболевания у пациентов с БА (оцененный ретроспективно) был значительно выше: группа высокого риска составила 77 % опрошенных больных, по сравнению с 14 % здоровых.

Была проанализирована диагностическая ценность предлагаемого метода обследования. Его чувствительность составила 90,3 %, специфичность — 84,5 %, диагностическая точность — 87,4 %, априорная вероятность заболевания — 50,7 %, прогностическая ценность положительного теста — 85,7 %, прогностическая ценность отрицательного теста — 89,4 %.

До настоящего времени не существовало способа доклинической диагностики, основанного на анамнестическом методе исследования и позволяющего определить риск развития заболевания в количественном выражении [10]. На разработанный диагностический алгоритм был выдан патент на изобретение № 2275863 (зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 мая 2006 г.).

При анализе риска развития БА в зависимости от формы заболевания было выявлено, что алгоритм обладает более высокой чувствительностью в случаях аллергической БА (рис. 2). Так, при аллергической БА высокий риск прогнозировался у всех 27 обследованных (у 25 человек > 90 %; $p = 0,0001$). При прогнозировании заболевания у пациентов с неаллергической формой (аспириновая, инфекционно-зависимая) у всех обследованных риск, рассчитанный по алгоритму, был низким или средним.

Выявленные изменения, вероятно, связаны с низкой частотой наследования и скудной клинической

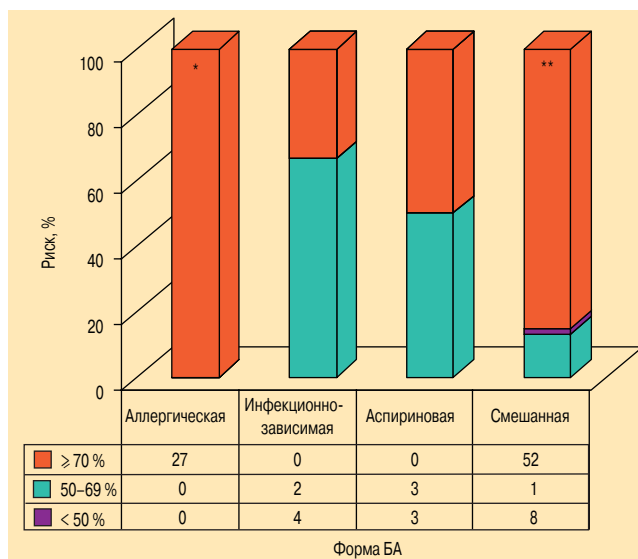


Рис. 2. Распределение по степени риска развития БА, рассчитанного по алгоритму, с учетом формы заболевания лиц, страдающих БА

картиной в преморбидном периоде, а также с отсутствием ярких проявлений сенсибилизации. Поскольку при прогнозировании БА по алгоритму учитываются главным образом эти факторы, полученный результат оценки риска оказывается невысоким.

При оценке риска в сопоставлении с тяжестью заболевания было выявлено, что у большинства обследованных с легкой ($\chi^2 = 17,01$ при $p < 0,01$; $F = 0,007$) и среднетяжелой БА ($\chi^2 = 21,01$ при $p < 0,01$; $F = 0,008$) риск изначально был высоким (рис. 3). У лиц с тяжелым течением в $1/4$ случаев риск был оценен как средний или низкий. Обращало на себя внимание, что при низком риске и тяжелом течении заболевания у всех обследованных была неаллергическая БА: у 3 – инфекционно-зависимая, у 6 – аспириновая ($p = 0,0008$).

Полученные результаты позволяют судить о невысокой прогностической ценности данного алгоритма при оценке риска возникновения неаллерги-

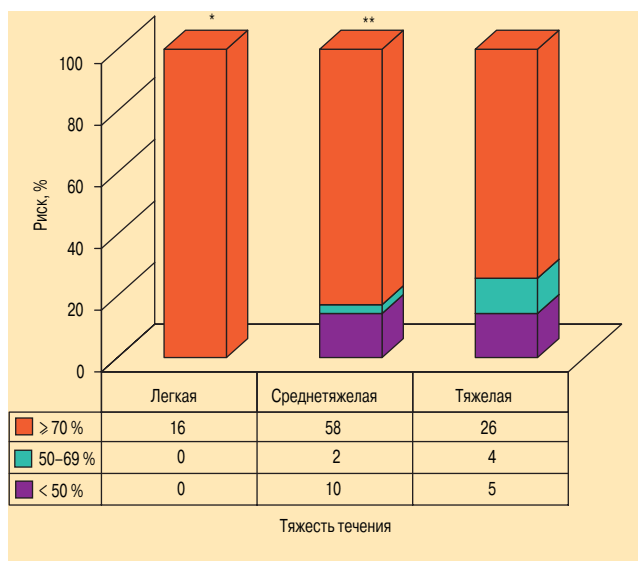


Рис. 3. Распределение по степени риска развития БА с учетом степени тяжести течения заболевания в группе больных БА

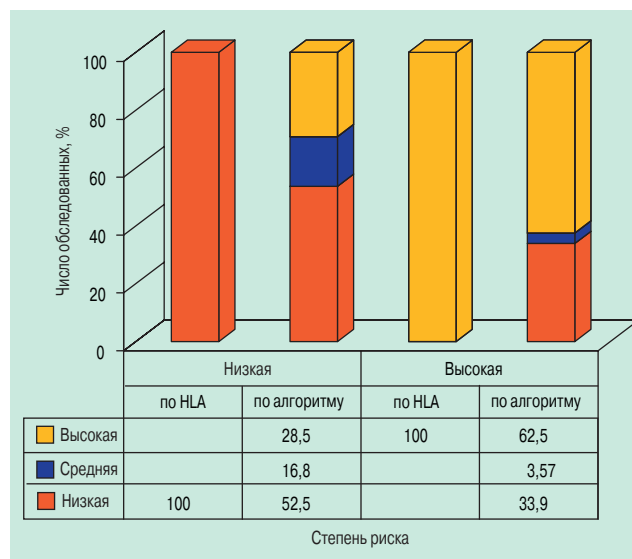


Рис. 4. Распределение по степени риска возникновения БА в группах высокого и низкого риска, рассчитанного по системе HLA и по алгоритму

ческой формы заболевания и о высокой ценности при прогнозировании аллергической. Таким образом, низкая чувствительность алгоритма в отношении тяжелого течения БА объясняется скорее формами БА, скудно проявляющимися в преморбидном периоде, но склонными к тяжелому течению. У больных БА одним из доминирующих является фактор наследственности, особенно наличие кровных родственников I степени, что подтверждается данными литературы [11, 12].

Предлагаемый алгоритм был апробирован в группе практически здоровых лиц, являющихся кровными родственниками больных БА (156 человек), для сравнения его прогностической ценности с другими методами донозологической диагностики, в частности генетическим. Длительность наблюдения позволила не только ретроспективно оценить риск развития БА, но и выявить повышение степени риска на протяжении диспансерного наблюдения (у 3 человек)

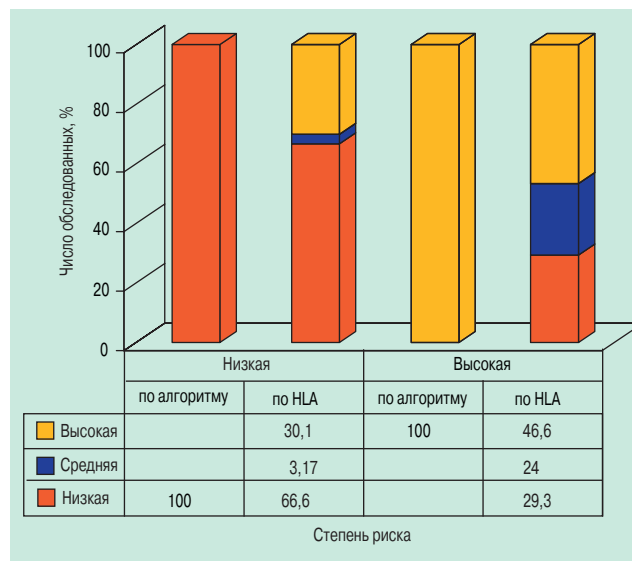


Рис. 5. Распределение по степени риска возникновения БА в группах низкого риска, рассчитанного по системе HLA и по алгоритму

в виде аллергического ринита на фоне бытовой и эпидермальной сенсибилизации, что может рассматриваться как проявление имеющегося биологического дефекта. При постановке на диспансерный учет среди всех здоровых лиц было проведено исследование антигенов тканевой совместимости (HLA), а впоследствии риск развития БА был оценен по алгоритму. Риск, рассчитанный по генетическим маркерам, был сопоставлен с результатами, определенными посредством алгоритма. Группу высокого риска составили 36 % (по антигенам HLA) и 48 % (по алгоритму) обследованных, низкого – 49,3 % и 40,5 % соответственно. Несмотря на то, что по алгоритму прогнозировался риск у большего количества лиц, чем при расчете по генам HLA (48 % vs 36 %), достоверных различий выявлено не было ($p = 0,06$).

У лиц из группы высокого "генетического" риска такой же высокий риск, рассчитанный по алгоритму, присутствовал в 62,5 % случаев, у остальных же он был оценен как средний и даже низкий (рис. 4). В генотипах обследованных с низким риском, оцененным по алгоритму, статистически значимо чаще присутствовали такие антигены, как В 7, 13, 16, 35 ($p = 0,0005$).

Наличие этих антигенов ассоциировано с риском возникновения аспириновой БА [13]. Известно, что ее клинические проявления крайне скудны в преморбидном периоде и начальной фазе [14] и не могут быть спрогнозированы посредством анамнестического метода исследования. В группе высокого риска, рассчитанного по алгоритму, также высоким риск, определенный по антигенам системы HLA, оказался у 35 человек (46,6 %; рис. 5). Низкий риск по антигенам системы HLA прогнозировался у 29,3 %, средний – у 24 %. В группе низкого риска, рассчитанного по алгоритму, у 66,6 % обследованных риск оказался также низким при расчете по HLA антигенам, средним у 3,17 %, у 30,1 % – высоким.

Было выявлено, что совпадения вероятности развития БА в группах низкого или высокого риска, рассчитанного по разным методикам, встречаются только в $\sim 1/2$ случаев. У остальных лиц риск оценивается как средний или низкий, по одной методике, в группе высокого риска, определенного иным способом, и, соответственно, высокий – в группе низкого. Чаще высокий риск определялся на основании алгоритма – в 75 случаях против 56 (по антигенам HLA), но достоверные статистические отличия отсутствовали ($p = 0,06$).

При анализе риска развития заболевания, прогнозируемого по обоим методикам, статистически значимых корреляционных связей выявлено не было ($p = 0,05$) – вероятно потому, что при расчете риска по антигенам учитывается только совокупность генетических факторов. При определении риска по алгоритму учитывается и влияние факторов внешней среды. У лиц с высоким риском, выявленным по алгоритму, присутствовали предрасполагающие факторы: аллергические реакции (в анамнезе) и положительный бронхопровокационный тест ($p < 0,01$). Кроме того, в этой группе обследованных статистически

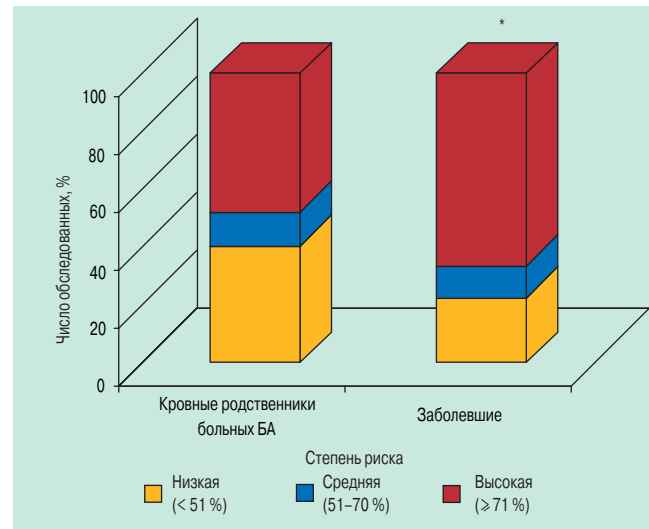


Рис. 6. Сравнение степени риска развития БА в группах заболевших и практически здоровых родственников лиц, больных БА

значимо чаще встречались эозинофилия периферической крови и повышенный уровень иммуноглобулина Е ($p < 0,01$), что соответствует результатам других исследований [15, 16]. Таким образом, алгоритм высокочувствителен в отношении лиц, у которых имеются функциональные маркеры предрасположенности к БА, а также клинические проявления аллергии.

За время наблюдения за здоровыми кровными родственниками больных БА в течение 15 лет заболевание возникло у 18 человек (11,5 %) – 6 мужчин и 12 женщин. У 17 из них диагностирована аллергическая БА (94,4 %), у 1 обследованного – неаллергическая, инфекционно-зависимая (5,6 %). Средний возраст заболевших составил $37,4 \pm 0,8$ года. В среднем заболевание развилось через $7,2 \pm 0,2$ года от момента диспансеризации.

При анализе риска БА, рассчитанного по алгоритму, были выявлены статистически значимые различия между группами группы практически здоровых кровных родственников и в группе заболевших кровных родственников пациентов с БА, т. е. большинство заболевших (67 %) изначально имели высокий риск развития БА ($p = 0,009$; рис. 6).

Разработанный алгоритм имеет высокую прогностическую ценность. Данный вывод подтверждается тем, что из 75 обследованных группы высокого риска, рассчитанного по алгоритму, у 12 человек (16 %) развилась аллергическая БА. У 15 человек с БА (83,3 %) при постановке на диспансерный учет в 1989 г. бронхопровокационный тест был положительным. Динамическое наблюдение за клинически здоровыми родственниками больных БА показало, что признаки доклинической формы заболевания встречались с высокой частотой. Полученные результаты также подтверждаются данными других исследований [15, 16]. У 138 родственников заболевание за время наблюдения не развилось. Высокий риск прогнозировался у 43,5 % обследованных, у 11,6 % – средний риск, у 44,9 % – низкий.

Результаты наблюдения свидетельствуют, что группа практически здоровых лиц, являющихся

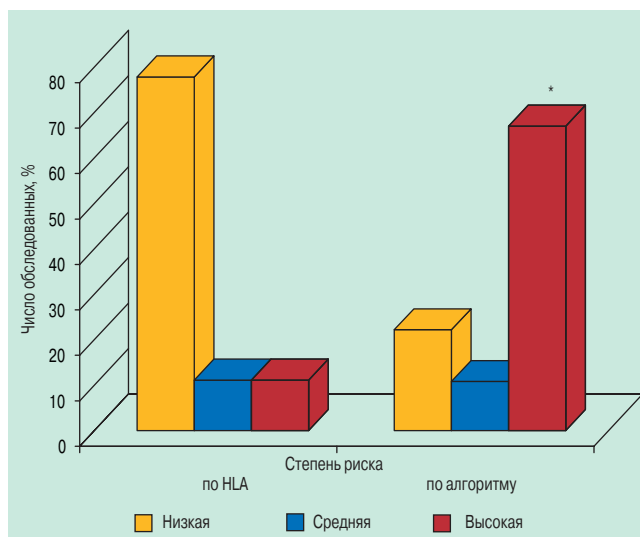


Рис. 7. Сопоставление степени риска развития БА в группах риска, рассчитанного антигенам HLA и по алгоритму

кровными родственниками больных БА, гетерогенна. У 48 % опрошенных по алгоритму риск формирования БА был высоким, однако он реализуется не в каждом случае. Здесь велико влияние факторов окружающей среды, поэтому оправданными будут меры первичной профилактики БА у предрасположенных лиц. Риск, рассчитанный по антигенам HLA, у большинства заболевших (77 %) оказался низким, статистически достоверных отличий по сравнению с группой здоровых родственников выявлено не было ($p = 0,06$; рис. 7).

В группе заболевших риск развития БА, рассчитанный анамнестически по алгоритму, оказался выше, чем выявленный по HLA (67 % vs 11,1 %), что позволяет судить о явных преимуществах алгоритма как прогностического метода ($p = 0,0009$). Такие различия можно объяснить тем, что анализ HLA учитывает совокупность генетических факторов, без возможности учета влияния внешних факторов на реализацию того или иного биологического дефекта. Расчет по алгоритму в меньшей степени учитывает совокупность генетического "груза" и больше ориентирован на фенотипические изменения в онтогенезе и влияние внешних факторов на реализацию биологических дефектов. Наиболее информативным было бы совместное применение этих методов: алгоритма для прогнозирования аллергической БА, анализа HLA — для неаллергической.

Показатели риска у практически здоровых кровных родственников пациентов с БА и больных БА, не имеющих родственников, статистически значимо различаются. У 48 % кровных родственников риск возникновения БА, рассчитанный по алгоритму, оценен как высокий, и заболевают в основном именно они, что подтверждается результатами динамического наблюдения, ретроспективного анализа и бронхопровокационного теста. Не все кровные родственники имеют высокий риск развития БА, поскольку генетическая предрасположенность зависит от обоих родителей, и важное значение имеет, чей генотип окажется доминирующим. Практически здоровые родственни-

ки — гетерогенная группа: у части ее представителей четко выражена предрасположенность к БА, подтвержденная анамнестическим исследованием (алгоритм) в случае аллергической формы и анализом HLA — при неаллергической. У практически здоровых кровных родственников выявлялась предрасположенность к бронхообструкции, не зависящая от природы БА.

Достижения молекулярной генетики позволяют выполнять прогностическую диагностику различных мультифакториальных заболеваний, в т. ч. БА. В данном исследовании изучали гены глутатион-S-трансферазы (GST) M1 и T1 (GSTM1 и GSTT1), т. н. генов детоксикации (ГД), у 100 больных БА, и риск, оцененный генетически, был сопоставлен с риском, полученным при анализе преморбида у данных пациентов.

Результаты исследования [17, 18] доказывают, что изменение активности GST участвует в формировании аллергической БА на различных патогенетических этапах. Мутации в генах, контролирующих GST, приводят к изменению активности соответствующих ферментов и повышенному риску развития заболевания [19].

При анализе делеции гена GSTT1 было выявлено статистически значимое повышение частоты гомозигот по нулевому аллелю у больных БА, по сравнению с контрольной группой — 44,7 % vs 22,9 % соответственно ($\chi^2 = 7,75$; $p < 0,01$). Относительный риск (ОР) развития заболевания у гомозиготных носителей нулевого аллеля GSTT1 был повышен в 2,7 раза (ОР = 2,7; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 2,02–5,54).

По результатам анализа делеции гена GSTM1, у больных БА частота гомозигот статистически не отличалась от контрольной группы. Частота гомозигот по нулевому аллелю GSTM1 у женщин с БА была несколько повышена, по сравнению с контрольной группой, — 55 % vs 42,9 % ($p = 0,046$), однако полученные различия статистически недостоверны.

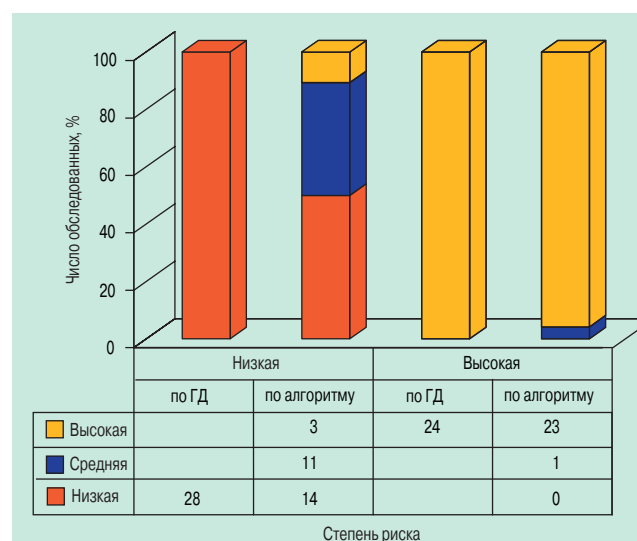


Рис. 8. Распределение по степени риска возникновения БА в группах высокого и низкого риска, рассчитанного по ГД и по алгоритму

Для больных БА оказалась характерной гомозиготность по нулевым аллелям 2 изученных генов: их частота составила 28,5 %, тогда как в контрольной группе делеции в 2 генах встречались сравнительно редко – в 7,1 % случаев ($\chi^2 = 11,5$; $p < 0,01$). ОР развития БА у гомозиготных носителей нулевых аллелей генов GSTM1 и GSTT1 повышен в 5,3 раза (ОР = 5,3; 95%-ный ДИ – 2,02–13,8). Прослеживалась четкая 2-сторонняя положительная корреляционная связь результатов ($r = 0,556$; $\rho = 0,555$; $p < 0,01$).

В 55 % случаев риск развития заболевания, оцененный по алгоритму, был изначально высоким, у 15 % – низким, что статистически значимо отличало эту группу от здоровой популяции ($p < 0,01$). При анализе вероятности развития заболевания по ГД высокий риск (делеции по 2 генам – GSTT1 0\0 + GSTM1 0\0) прогнозировался у 24 % обследованных, средний (делеция по 1 гену) – у 48 %, низкий (гетерозиготы по 2 генам) – у 28 % (рис. 8). В группе высокого риска, рассчитанного по ГД, низкая вероятность заболевания на основании алгоритма не прогнозировалась, средняя – определялась у 1 человека, а высокая – у 23 обследованных (95,8 %). В группе низкого риска, выявленного по ГД, эти показатели выявлялись у 3, 11 и 14 (50 %) человек соответственно. Таким образом, в большинстве случаев оценка риска, рассчитанного по обоим методикам, была сходной.

В группе высокого риска, выявленного по алгоритму, у 23 обследованных (48 %) отмечался высокий риск формирования БА и по ГД, у 29 – средний (52,7 %), у 3 – низкий (5,5 %). В группе низкого риска, рассчитанного по алгоритму, высокий риск по ГД не регистрировался, средний встречался у 1 человека (6,7 %), низкий – у 14 (93,3 %; рис. 9).

Таким образом, прослеживалась 2-сторонняя положительная корреляционная связь между 2 методами – генетическим и анамнестическим, что доказывает высокую прогностическую ценность алго-

ритма в определении вероятности развития БА. Большая частота совпадений при оценке риска по алгоритму и генам GST объясняется тем, что, по данным литературы [18–20], делеции в генах GSTT1 и GSTM1 определяют высокий риск развития аллергической БА. По результатам проведенных исследований, наибольшей прогностической ценностью алгоритм обладает также в отношении аллергической формы БА.

Высокая прогностическая ценность алгоритма подтверждается результатами ретроспективной оценки риска формирования БА в группе больных и данными динамического наблюдения в группе здоровых кровных родственников больных БА, а также результатами бронхопровокационной пробы – клинического маркера, указывающего на высокий риск развития БА у лиц с положительным тестом [21]. Обращает на себя высокая чувствительность и специфичность алгоритма при прогнозировании аллергической БА. В случае неаллергической природы заболевания более высокой ценностью обладают генетические методы (HLA). Высокая частота совпадений результатов позволяет применять алгоритм как предварительный более дешевый метод отбора лиц для углубленного обследования, в т. ч. и с применением методик молекулярно-генетического обследования (GST).

Заключение

В настоящее время реализуется национальная программа "Здоровье", приоритетными направлениями которой являются профилактическая работа и развитие амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения в Российской Федерации с целью обеспечения доступности медицинской помощи. Разработанный алгоритм не только позволяет проводить обследования в семьях больных БА, но и может использоваться в качестве скринингового метода. Он имеет практическую ценность для доклинической диагностики:

- алгоритм прост и удобен в применении;
- может применяться не только специалистами торакальной медицины, но и врачами общей практики, медицинским персоналом среднего звена в кабинетах доврачебного осмотра, при диспансерных и профилактических осмотрах;
- позволяет из большого числа опрашиваемых выделить группу лиц с высоким риском развития и субклиническими признаками БА.

Литература

1. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Смоленов И.В. Факторы, влияющие на качество жизни детей, больных бронхиальной астмой. Аллергология 2003; 4: 3–11.
2. Емельянов А.В., Черняк Б.А., Княжеская Н.П. и др. Бронхиальная астма. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина; М.; 2007; т. 1: 665–693.
3. Фрейдин М.Б., Огородова Л.М., Пузырев В.П., Салюкова О. А. Кандидатные гены подверженности к бронхиальной астме в популяциях и семьях. В кн.: Второй (четвертый) Российский съезд медицинских генети-

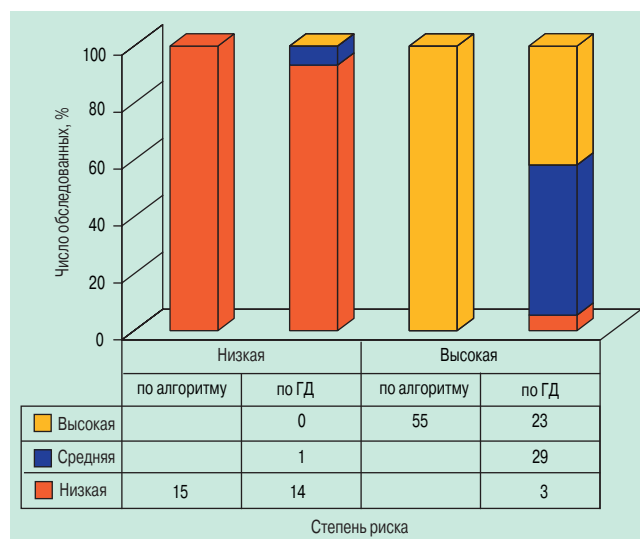


Рис. 9. Распределение по степени риска возникновения БА в группах низкого риска, рассчитанного по алгоритму и по ГД

- ков, 17–19 мая 2000, Курск: Тезисы докладов. Курск; 2000; т. 2: 183–184.
4. *Videira P.A., Borrego L.M., Trindade H.* Asthma genetic factors. *Rev. Port. Pneumol.* 2006; 12 (6): 683–708.
 5. *Martinez F.D.* Genes, environments, development and asthma: a reappraisal. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (1): 179–184.
 6. *Асанов А.Ю., Намазова Л.С., Пинелис В.Г. и др.* Генетические основы бронхиальной астмы. *Педиатр. фармакол.* 2008; 5 (4): 31–37.
 7. *Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Лаврова О.В., Федосеев Г.Б.* Некоторые молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза atopической бронхиальной астмы *Мед. генетика* 2008; 7 (10): 3–13.
 8. *Ober C., Hoffman S.* Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes. Immun.* 7 (2): 95–100.
 9. *Емельянов А.В., Федосеев Г.Б., Сергеева Г.Р. и др.* Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга. *Аллергология* 2002; 2: 10–15.
 10. *Лолор Г.-мл., Фишер Т.* Бронхиальная астма. В кн.: Лолор Г.-мл., Фишер Т., Адельман Д. (ред.). *Клиническая иммунология и аллергология*. М.: Практика; 2000. 173–252.
 11. *Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И.* Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких. М.: Медицина; 1990.
 12. *Centner J., de Weck A.L.* Atlas of immuno-allergy. Seattle, etc.: Hogrefe and Huber publ.; 2000.
 13. *Петрова М.А.* Клинико-патогенетические "портреты" больных бронхиальной астмой – носители определенных HLA-антигенов. *Учен. записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова* 2001; 8 (1): 32–34.
 14. *Евсюкова Е.В.* Аспириновая бронхиальная астма. *Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости* 2003; 4: 11–17.
 15. *Петрова М.А., Щемелинина Т.М., Алешина Л.А.* Анализ состояния здоровья родственников больных бронхиальной астмой. *Учен. записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова* 2001; 8 (1): 45–48.
 16. *Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Успенская Е.П., Крякунов К.Н.* Очерк развития учения о бронхиальной астме на кафедре госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П.Павлова – Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова. *Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости* 2004; 3: 84–96.
 17. *Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В.* Геном человека и гены "предрасположенности". (Введение в предиктивную медицину). СПб.: Интермедика; 2000. 136–160.
 18. *Сардарян И.С., Желенина Л.А., Коростовцев Д.С., Галустян А.Н.* Фенотипические особенности atopической бронхиальной астмы у детей с различными генотипами ферментов системы глутатион-трансферазы (GST) и ангиотензин-превращающего фермента (ACE). *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2008; 1: 35–40.
 19. *Желенина Л.А., Иващенко Т.Э., Ефимова Н.С. и др.* Полиморфизм генов семейства GST при БА у детей. *Аллергология* 2003; 2: 13–16.
 20. *Иващенко Т.Э., Швед Н.Ю., Крамарева Н.А.* Анализ полиморфных аллелей генов, кодирующих ферменты 1-й и 2-й фазы детоксикации. *Генетика* 2003; 39 (4): 525–529.
 21. *Федосеев Г.Б., Баранов В.С., Лаврова О.В. и др.* Первые итоги и перспективы донозологической диагностики и первичной профилактики бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний. *Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости* 2007; 2: 54–60.

Информация об авторе

Углева Елена Михайловна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. М.В.Черноруцкого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; тел.: 8 (812) 499-71-88; e-mail: uglevaem@mail.ru

Поступила 24.07.08
© Углева Е.М., 2009
УДК 616.248-037