

Эффективность иммунокорригирующей терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких

Больница № 21, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

U.R.Farchutdinov, Sh.U.Farchutdinov

Efficiency of immune-regulating therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

The study was aimed to evaluate efficiency of Interferon in treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The study included 45 patients with COPD aged 59.7 ± 1.07 yrs in average. Of them, 23 patients received standard treatment and Interferon was administrated to 22 patients with COPD. In COPD patients, T-cell and humoral immunity disorders have been observed. Blood neutrophil activity and serum interferon- γ level were significantly reduced. Immune disorders and symptoms of disease persisted in the patients received the standard treatment. Therapy with Interferon improved immunity and the overall efficiency of the treatment. The results allow inclusion of Interferon in therapy of COPD patients.

Резюме

Целью исследования явилось изучение эффективности использования интерферона в комплексной терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В исследовании участвовали 45 больных ХОБЛ, средний возраст которых составил $59,70 \pm 1,07$ года. Общепринятую терапию получали 23 человека. В комплексе лечения 22 больных был использован интерферон. У пациентов с ХОБЛ были выявлены нарушения клеточного и гуморального иммунитета, значительное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов крови и уровня сывороточного интерферона- γ . Среди больных, получавших общепринятую терапию, сохранялись клинические симптомы ХОБЛ и нарушение иммунной системы. Использование интерферона у пациентов с ХОБЛ улучшало показатели иммунитета, повышало эффективность проводимого лечения. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение интерферона в комплексной терапии больных ХОБЛ.

В настоящее время проблема хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) приобретает все большую медицинскую и социальную значимость. Это обусловлено высокими показателями заболеваемости и летальности, сложностями диагностики и терапии [1, 2].

Среди причин прогрессирующего течения ХОБЛ большое значение имеет развитие у пациентов иммунодефицитного состояния [3]. На разных стадиях заболевания отмечаются нарушения клеточного и гуморального иммунитета, продукции цитокинов, активности фагоцитирующих клеток, механизмов местной защиты [4, 5]. Эти дефекты в состоянии иммунной системы способствуют персистенции воспалительного процесса в легких, снижают эффективность проводимой терапии [1, 6]. В связи с вышеизложенным при хронических заболеваниях легких представляется целесообразным использование иммуномодулирующих препаратов.

Одним из эффективных иммунокорригирующих средств является интерферон. Данный препарат представляет собой смесь природных человеческих интерферонов α -типа, синтезированных лейкоцитами клинически здоровых доноров в ответ на воздействие вируса интерферогена. Интерферон оказывает противовирусное и иммуномодулирующее действие, стимулирует фагоцитарную активность тканевых макрофагов, полиморфноядерных нейтрофилов и моноцитов,

повышает функциональную активность иммунокомпетентных клеток, индуцирует эндогенный интерферогенез [7].

Целью данной работы явилась оценка эффективности использования интерферона в комплексной терапии больных ХОБЛ с признаками иммунодефицита.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 45 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ, из них женщин — 9 (20,0 %), мужчин — 36 (80,0 %). Средний возраст больных составил $59,7 \pm 1,07$ года. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными по полу и возрасту.

Критериями включения пациентов с ХОБЛ в исследование явились: возраст > 40 лет, снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) < 80 % долж., $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70$ % ($ФЖЕЛ$ — форсированная жизненная емкость легких), обратимость обструкции после ингаляции β_2 -агониста — < 15 %.

Из исследования исключались больные, имевшие в анамнезе бронхиальную астму, атопию и аллергический ринит, сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения, пациенты с пневмонией и застойной сердечной недостаточностью, больные, неспособные правильно выполнять дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания

(ФВД), пациенты, принимавшие в течение предшествующего года иммуномодулирующие препараты.

В процессе лечения проводились общеклинические, иммунологические, инструментальные исследования, оценивалась ФВД. Иммунологическое исследование включало идентификацию популяций и субпопуляций лимфоцитов по кластерам дифференцировки с использованием моноклональных антител (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺) серии "Клонспектр" реакцией непрямой иммуофлюоресценции [8], определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [9] и иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM [10], определение сывороточного интерферона- γ (INF- γ) методом твердофазного иммуоферментного анализа с применением тест-систем (ООО "Цитокин", г. Санкт-Петербург).

Кроме того, исследовали микробицидную активность нейтрофилов крови по спонтанному (с) и индуцированному (и) НСТ-тесту (реакции безсубстратного восстановления нитросинего тетразолия) 18-часовой культурой *Staphylococcus aureus* и индексу активации нейтрофилов (ИАНФ) [11], изучали фагоцитарную активность нейтрофилов, используя культуру *S. aureus*, с определением фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) [12]. На момент включения в исследование у всех пациентов отмечались признаки обострения заболевания.

Для количественной оценки тяжести состояния больных была использована шкала оценки выраженности основных клинических признаков ХОБЛ по балльной системе [13]. Одышка оценивалась по 3-балльной шкале: 0 — отсутствие симптома; 1 — минимальное проявление, не ограничивающее активность; 2 — выраженное проявление, ограничивающее активность; 3 — резкое ограничение активности.

Кашель оценивался по 3-балльной шкале: 0 — отсутствие симптома; 1 — только утром; 2 — редкие эпизоды (2–3) в течение дня; 3 — частые эпизоды (> 3 раз) в течение дня.

Хрипы оценивались по 3-балльной шкале: 0 — отсутствие симптома; 1 — единичные, исчезающие при покашливании; 2 — единичные, постоянные; 3 — множественные, постоянные. Количество отделяемой мокроты оценивалось по 4-балльной шкале: 0 — отсутствие симптома; 1 — скудное количество, непостоянный симптом; 2 — скудное количество, постоянно; 3 — умеренное количество (до 50 мл) в течение дня; 4 — > 50 мл в течение дня.

Исследование было проспективным, контролируемым, рандомизированным. Были выделены 2 группы больных ХОБЛ, сопоставимые по полу, возрасту и клиническим проявлениям болезни. В группу сравнения вошли 23 больных ХОБЛ, получавшие общепринятую терапию (ОТ): антибиотики, бронхолитики, муколитические препараты. Основную группу составили 22 пациента с ХОБЛ, в лечении которых помимо ОТ был использован интерферон (ФГУП НПО "Микроген", Россия). Препарат назначали внутримышечно по 10 000 МЕ 5-кратно через день [7].

Статистическая обработка результатов клинических и экспериментальных исследований проведена при помощи программы *Statistica 5.0* с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При госпитализации у 77,8 % больных ХОБЛ отмечался кашель со слизисто-гнойной мокротой, у 86,7 % — одышка при ходьбе, у 68,9 % — сухие хрипы

Таблица 1
Показатели иммунного статуса у больных ХОБЛ

Показатели	Здоровые (n = 20)	Больные ХОБЛ (n = 45)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,38 ± 0,29	6,42 ± 0,15*
Лимфоциты, % (абс., 10 ⁹ /л)	31,8 ± 0,76 (1,53 ± 0,05)	22,5 ± 0,64* (1,39 ± 0,06*)
Е-РОК, % (абс., 10 ⁹ /л)	61,4 ± 1,27 (0,91 ± 0,05)	52,4 ± 0,83* (0,76 ± 0,05*)
Т-активные Еа-РОК, % (абс., 10 ⁹ /л)	27,9 ± 0,63 (0,43 ± 0,02)	23,3 ± 0,59* (0,36 ± 0,03*)
CD3 ⁺ , % (абс., 10 ⁹ /л)	69,2 ± 1,43 (1,14 ± 0,07)	46,5 ± 0,75* (0,68 ± 0,04*)
CD4 ⁺ , % (абс., 10 ⁹ /л)	50,3 ± 1,58 (0,8 ± 0,05)	31,5 ± 1,38* (0,48 ± 0,04*)
CD8 ⁺ , % (абс., 10 ⁹ /л)	39,4 ± 1,43 (0,63 ± 0,05)	22,6 ± 0,71* (0,36 ± 0,02*)
CD19 ⁺ , % (абс., 10 ⁹ /л)	8,5 ± 0,50 (0,19 ± 0,02)	12,1 ± 0,92* (0,22 ± 0,02)
IgA, г/л	1,97 ± 0,07	1,52 ± 0,06*
IgM, г/л	1,0 ± 0,06	1,21 ± 0,05*
IgG, г/л	12,5 ± 0,21	10,71 ± 0,34*
ЦИК, усл. опт. ед.	20,86 ± 1,24	33,2 ± 2,12*
INF- γ , пкг/мл	84,66 ± 6,32	41,9 ± 4,41*
сНСТ, %	9,00 ± 0,88	4,51 ± 0,29*
ИАНФ-сНСТ	0,16 ± 0,02	0,07 ± 0,007*
иНСТ, %	17,45 ± 1,44	12,48 ± 1,06*
ИАНФ-иНСТ	0,24 ± 0,02	0,16 ± 0,02*
ФЧ, %	61,11 ± 3,99	50,62 ± 2,09*
ФИ	5,92 ± 0,29	4,77 ± 0,16*

Примечание: * — достоверные различия со здоровыми лицами ($p < 0,05$).

Таблица 2

Влияние ИФН на выраженность респираторных симптомов и показатели ФВД у больных ХОБЛ

Показатели	Инферон (n = 22)		ОТ (n = 23)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Кашель, баллы	2,45 ± 0,14	1,32 ± 0,22*, **	2,48 ± 0,13	1,96 ± 0,2*
Одышка, баллы	2,55 ± 0,14	1,41 ± 0,24*	2,48 ± 0,14	1,83 ± 0,2*
Хрипы, баллы	2,41 ± 0,14	1,27 ± 0,22*, **	2,35 ± 0,15	1,91 ± 0,2*
Мокрота, баллы	2,77 ± 0,21	1,36 ± 0,23*, **	2,87 ± 0,2	2,13 ± 0,27*
ФЖЕЛ, %	66,1 ± 2,53	78,2 ± 4,12*, **	67,9 ± 2,49	70,2 ± 2,17
ОФВ ₁ , %	43,4 ± 2,31	54,58 ± 4,23*, **	45,1 ± 2,38	47,5 ± 2,21
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	63,1 ± 3,11	67,8 ± 2,19	64,1 ± 2,94	66,4 ± 2,65

Примечание: * – достоверные различия с данными до лечения ($p < 0,05$); ** – различия с данными после ОТ ($p < 0,05$).

в легких, у 40 % – лейкоцитоз в крови и повышенная СОЭ. При исследовании ФВД различного характера нарушения легочной вентиляции были выявлены у всех пациентов, причем в 80 % случаев эти изменения были значительно выраженными.

Анализ иммунологических показателей у больных ХОБЛ выявил наличие различного характера нарушений во всех звеньях иммунной системы (табл. 1). По сравнению с практически здоровыми лицами у них было снижено относительное и абсолютное содержание розеткообразных Е-клеток (Е-РОК) ($p < 0,05$), Т-активных Еа-РОК ($p < 0,05$), зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺; $p < 0,05$), Т-хелперов (CD4⁺; $p < 0,05$) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺; $p < 0,05$). В то же время относительное содержание В-лимфоцитов (CD19⁺) у больных ХОБЛ было повышено ($p < 0,05$).

Наряду с изменениями в Т-клеточном звене у пациентов с ХОБЛ были установлены нарушения в состоянии гуморального иммунитета, о чем свидетельствовало снижение в сыворотке крови уровня IgA до $1,52 \pm 0,06$ г/л ($p < 0,05$) и IgG – до $10,71 \pm 0,34$ г/л ($p < 0,05$), увеличение IgM до $1,21 \pm 0,05$ г/л ($p < 0,05$) и ЦИК – до $33,2 \pm 2,12$ усл. опт. ед. ($p < 0,05$).

При исследовании иммунорегуляторных субстанций у больных ХОБЛ было выявлено снижение более чем в 2 раза, по сравнению со здоровыми, уровня INF- γ ($41,9 \pm 4,41$ пкг/мл vs $84,66 \pm 6,32$; $p < 0,05$).

Обострение ХОБЛ сопровождалось угнетением бактерицидной и поглотительной способности нейтрофилов крови. У больных, по сравнению со здоровыми, были снижены в 1,4–2,3 раза показатели НСТ-теста ($p < 0,05$). Достоверно ниже, чем у здоровых, оказались у пациентов с ХОБЛ ФИ и ФЧ нейтрофилов крови ($p < 0,05$).

Таким образом, для больных ХОБЛ было характерно угнетение Т-клеточного звена иммунной системы, фагоцитарной активности нейтрофилов крови, эндогенного интерфероногенеза, нарушение состояния гуморального иммунитета. Полученные данные явились основанием для включения в комплексную терапию больных ХОБЛ лейкоцитарного интерферона.

Анализ результатов лечения показал, что после терапии интерфероном кашель отмечался у 50 % больных, выделение мокроты – у 50 %, одышка – у 54,5

%, хрипы в легких – у 59,1 % пациентов. После ОТ кашель отмечался у 78,3 % пациентов, выделение мокроты – у 73,9 %, одышка – у 73,9 %, хрипы в легких – у 82,6 %. Кроме того, у больных, получавших интерферон, были менее выражены респираторные симптомы (табл. 2). У них, по сравнению с группой сравнения, были меньше в 1,4–1,5 раза интенсивность кашля и хрипов в легких и количество выделяемой мокроты ($p < 0,05$). Интенсивность одышки у пациентов обеих групп в процессе лечения снижалась и не зависела от особенностей проводимой терапии. Характер лечения отразился и на показателях ФВД больных. После терапии в основной группе показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ были выше, чем у получавших ОТ ($p < 0,05$).

Клинический эффект терапии интерфероном сопровождался улучшением иммунологических показателей больных (табл. 3): повысилось относительное и абсолютное количество лимфоцитов Е-РОК, Т-активных Еа-РОК, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ ($p < 0,05$). Характер проводимой терапии больных ХОБЛ с включением интерферона и без него не отразился на содержании CD19⁺-лимфоцитов, уровень которых в крови оставался высоким в обеих выделенных группах ($p > 0,05$).

Наряду с положительными изменениями в состоянии Т-опосредованного звена иммунной системы у больных ХОБЛ основной группы улучшились показатели гуморального иммунитета. После лечения у них, по сравнению с группой ОТ, было выше содержание IgA ($1,84 \pm 0,09$ vs $1,49 \pm 0,1$ г/л; $p < 0,05$) и IgG ($10,5 \pm 0,54$ vs $8,86 \pm 0,49$ г/л; $p < 0,05$). Уровни IgM и ЦИК в сыворотке крови больных обеих групп имели тенденцию к снижению независимо от характера проводимой терапии ($p < 0,05$).

Назначение интерферона стимулировало у больных ХОБЛ эндогенный интерфероногенез. Уровень INF- γ у них повысился в 1,3 раза с $42,0 \pm 4,25$ до $54,5 \pm 5,01$ пкг/мл ($p < 0,05$). В группе сравнения достоверного увеличения INF- γ отмечено не было.

В процессе лечения у больных ХОБЛ основной группы увеличилась фагоцитарная активность нейтрофилов крови. После терапии интерфероном показатели НСТ-теста у них повысились в 1,7–1,8 раза ($p < 0,05$). Кроме того, у этих больных возросли количество фагоцитирующих клеток и их поглотительная активность ($p < 0,05$). У пациентов группы срав-

Таблица 3

Влияние ИФН на показатели иммунного статуса у больных ХОБЛ

Показатели	Здоровые (n = 20)	Больные ХОБЛ (n = 45)			
		Инферон (n = 22)		ОТ (n = 23)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,38 ± 0,29	6,45 ± 0,15*	6,89 ± 0,36*, **, ***	6,40 ± 0,14*	5,88 ± 0,21*, **
Лимфоциты, % (абс., 10 ⁹ /л)	31,8 ± 0,76 (1,53 ± 0,05)	22,4 ± 0,94* (1,37 ± 0,06*)	29,3 ± 1,41*** (1,69 ± 0,09***, ***)	22,6 ± 0,81 (1,40 ± 0,03*)	22,1 ± 0,72* (1,35 ± 0,06*)
Е-РОК, % (абс., 10 ⁹ /л)	61,4 ± 1,27 (0,91 ± 0,05)	51,5 ± 0,73* (0,78 ± 0,04*)	54,8 ± 0,78*, ** (1,10 ± 0,11***, ***)	52,4 ± 0,85 (0,75 ± 0,05*)	53,2 ± 0,63* (0,77 ± 0,05*)
Еа-РОК Т-актив., % (абс., 10 ⁹ /л)	27,9 ± 0,63 (0,43 ± 0,02)	23,5 ± 0,64* (0,37 ± 0,03*)	24,7 ± 1,83* (0,50 ± 0,06***, ***)	23,3 ± 0,91 (0,36 ± 0,03*)	22,3 ± 0,51* (0,31 ± 0,04*)
CD3+, % (абс., 10 ⁹ /л)	69,2 ± 1,43 (1,14 ± 0,07)	47,1 ± 0,75* (0,69 ± 0,04*)	60,3 ± 0,75*, **, *** (1,02 ± 0,04***, ***)	46,2 ± 1,25 (0,67 ± 0,03*)	46,0 ± 1,54* (0,62 ± 0,05*)
CD4+, % (абс., 10 ⁹ /л)	50,3 ± 1,58 (0,80 ± 0,05)	31,4 ± 1,27* (0,47 ± 0,03*)	40,2 ± 1,39*, **, *** (0,65 ± 0,04*, **, ***)	31,6 ± 1,32 (0,49 ± 0,04*)	31,1 ± 1,2* (0,40 ± 0,06*)
CD8+, %, (абс., 10 ⁹ /л)	39,4 ± 1,43 (0,63 ± 0,05)	22,7 ± 1,13 (0,37 ± 0,02*)	35,5 ± 1,43*, **, *** (0,58 ± 0,04***, ***)	22,6 ± 0,64 (0,35 ± 0,02*)	22,3 ± 1,34* (0,33 ± 0,03*)
CD19+, % (абс., 10 ⁹ /л)	8,5 ± 0,50 (0,19 ± 0,02)	12,2 ± 0,78* (0,22 ± 0,02*)	12,0 ± 0,83* (0,20 ± 0,03*)	12,1 ± 0,63* (0,21 ± 0,03*)	11,9 ± 0,54* (0,20 ± 0,04*)
IgA, г/л	1,97 ± 0,07	1,52 ± 0,04*	1,84 ± 0,09*, **	1,51 ± 0,04*	1,49 ± 0,1*
IgM, г/л	1,0 ± 0,06	1,22 ± 0,05*	1,09 ± 0,05**	1,20 ± 0,04*	1,12 ± 0,03*, **
IgG, г/л	12,5 ± 0,21	10,8 ± 0,31*	10,5 ± 0,54*, **	10,7 ± 0,29*	8,86 ± 0,49*, **
ЦИК, усл. опт. ед.	20,86 ± 1,2	33,2 ± 1,71*	23,38 ± 1,15*, **	33,1 ± 1,64*	25,3 ± 0,81*, **
INF-γ, пкг/мл	84,7 ± 6,32	42,0 ± 4,25*	54,5 ± 5,01*, **, ***	41,8 ± 4,39*	46,7 ± 4,27*
сНСТ, %	9,0 ± 0,88	4,67 ± 0,36*	8,5 ± 0,69**, ***	4,5 ± 0,25*	4,67 ± 0,36*
ИАНФ-сНСТ	0,16 ± 0,02	0,07 ± 0,008*	0,12 ± 0,01*, **, ***	0,07 ± 0,006*	0,07 ± 0,01*
иНСТ, %	17,45 ± 1,4	12,53 ± 1,05*	20,56 ± 1,04**, ***	12,47 ± 1,05*	12,19 ± 1,33*
ИАНФ-иНСТ	0,24 ± 0,02	0,16 ± 0,02*	0,25 ± 0,02**, ***	0,15 ± 0,02*	0,15 ± 0,02*
ФИ, %	61,1 ± 3,99	50,60 ± 2,01*	66,1 ± 1,87**, ***	50,63 ± 2,1*	49,63 ± 2,32*
ФЧ	5,92 ± 0,29	4,76 ± 0,15*	6,53 ± 0,25**, ***	4,78 ± 0,16*	4,94 ± 0,27*

Примечание: * – достоверные различия со здоровыми лицами ($p < 0,05$); ** – различия с данными до лечения ($p < 0,05$); *** – различия с данными после ОТ ($p < 0,05$).

нения показатели НСТ-теста, ФИ и ФЧ нейтрофилов крови не изменились и оставались на низком уровне.

Таким образом, у больных ХОБЛ, принимавших в составе комплексного лечения интерферон, по сравнению с пациентами, получавшими только ОТ, была более выраженной положительная динамика клинических симптомов и показателей иммунного статуса. Обсуждая полученные результаты, необходимо отметить важную роль интерферонов в регуляции механизмов резистентности организма. Интерфероны ингибируют апоптоз, активируют иммунокомпетентные клетки, повышают продукцию иммуноглобулинов, стимулируют эндогенный интерферонотенез, усиливают фагоцитарную активность клеток [14, 15]. Снижение их продукции является одним из ведущих механизмов в формировании персистирующего воспаления [16]. Исходя из этого, представляется целесообразным применение интерферона в лечении пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями легких.

Как показали наши исследования, использование интерферона в комплексной терапии ХОБЛ улучшало состояние иммунитета, повышало эффективность лечения.

Заключение

1. У больных ХОБЛ течение заболевания характеризуется депрессией Т-опосредованного звена иммунитета, дисиммуноглобулинемией, подавлением фагоцитарной активности нейтрофилов крови и угнетением продукции INF-γ.

- Использование ИФН в комплексном лечении пациентов с ХОБЛ позволяет улучшить показатели клеточного и гуморального иммунитета, повысить фагоцитарную активность нейтрофилов крови и уровень сывороточного INF-γ.
- Применение интерферона в комплексной терапии больных ХОБЛ уменьшает выраженность клинических симптомов заболевания, улучшает результаты проводимого лечения.

Литература

- Кокосов А.Н. (ред.) Пневмология в пожилом и старческом возрасте: руководство для врачей. СПб.: МЕД-МАССМЕДИА; 2005.
- Holmes W.F. Iraditionale treatment in the community. Eur. Respir. Rev. 2000; 10 (71): 156–160.
- Лиханов И.Д., Кузьмин Б.И., Даренская С.Д. и др. Влияние тималина и виллона на состояние клеточного и гуморального иммунитета при хронических неспецифических заболеваниях легких у взрослых и детей. Мед. иммунол. 2002; 5 (2): 366.
- Соловьева Н.Ю., Сенникова Ю.А., Гришина Л.В. и др. Изменения сывороточных уровней провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов у больных с синдромом вторичного иммунодефицита в динамике иммуноактивной терапии. В кн.: Иммунология, иммуногенетика, иммунопатология. Новосибирск; 2003. 197–200.
- Hodge S., Hodge G., Scicchitano R. Alveolar macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells. Immunol. Cell. Biol. 2003; 81 (4): 289–296.
- Haddad J.J. Cytocines and related receptor-mediated signaling pathways. Biochem. Biophys. Res. Commun 2002; 297 (4): 700–713.

7. Алсынбаев М.М. Направленная иммунокоррекция при лечении и профилактике гнойно-воспалительных заболеваний иммуномодуляторами эндогенной природы (лейкоцитарный интерферон, внутривенный иммуноглобулин, церулоплазмин): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск; 2003.
8. Сибиряк С.В., Юсупова Р.Ш., Курчатова Н.Н. Иммунофенотипирование лимфоцитов в клинической практике: Краткое метод. руководство. Уфа; 1997.
9. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. М.: Наука; 1990.
10. Mancini G., Carbonara O., Heremans J.F. Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 1965; 2 (3): 235–254.
11. Шубич М.Г., Медникова В.Г. NBT-тест у детей в норме и при гнойно-бактериальных инфекциях. *Лаб. дело* 1978; 9: 515–518.
12. Кост Е.А., Стенко М.И. Советский грамицидин и его применение в клинической практике. Лабораторные исследования и оценка их результатов. В кн.: Научные труды Клинической больницы С.П.Боткина. М.; 1947. 253–256.
13. Куницина Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2003; 2: 111–116.
14. Гельцер Б.И., Просекова Е.В., Кондрашова И.М. Применение цитокинов в комплексном лечении больных органов дыхания. *Клин. мед.* 2004; 9: 13–19.
15. Симбирцев, А.С. Клиническое применение препаратов цитокинов. *Иммунология* 2004; 4: 247–251.
16. Волков И.К., Симонова А.Ю., Кузнецов В.П. и др. Применение лейкинферона при лечении хронических заболеваний легких у детей. В кн.: Актуальные проблемы пульмонологии. М.: Универсум Паблишинг; 2000. 146–152.

Поступила 03.09.07
© Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Ш.У., 2008
УДК 616.24-036.12-085.275