

На правах рукописи

**ЕЛИСЕЕВА
ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА**

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ,
ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОПИСТОРХОЗНОЙ
ИНВАЗИИ**

14.01.08 - педиатрия

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Томск – 2011

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, научно-образовательном центре «Клиническая и экспериментальная иммуногенетика» ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАМН,
заслуженный деятель науки РФ

Огородова Людмила Михайловна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Ковалев Игорь Александрович
Желев Виктор Александрович

Ведущая организация:

Научный центр здоровья детей РАМН

Защита состоится « » _____ 2011 г. в _____⁰⁰ часов на заседании
диссертационного совета Д 208.096.02 при ГОУ ВПО Сибирский
государственный медицинский университет Росздрава по адресу: 634050, г.
Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ
ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Автореферат разослан « » _____ 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Бронхиальная астма (БА) относится к заболеваниям, широко распространенным в детском возрасте, являясь важной проблемой для здравоохранения, решение которой требует больших экономических затрат, обусловленных длительной и дорогостоящей медикаментозной терапией, оказанием экстренной и стационарной помощи, реабилитацией больных [Beasley R., 2004]. В этой связи развитие технологий первичной профилактики БА является актуальной задачей современной медицины.

В настоящее время методы первичной профилактики астмы и аллергии включают мероприятия по повышению толерантности, специфическую иммунотерапию, фармакопрофилактику [Баранов А.А., 2007]. Однако, приоритетным направлением является разработка универсальных иммунокорректирующих вакцин на основе клеточных технологий. Для решения данной задачи необходимо исследование модифицирующего влияния потенциальных факторов на иммунный ответ при БА.

По данным эпидемиологического исследования ISAAC (International Study of asthma and Allergy in Childhood) показатели распространенности БА в разных регионах значительно варьируют, что связано с влиянием климатогеографических, экологических, генетических факторов [Кондюрина Е.Г., 2003; Черняк Б.А., 2001]. Так, противоречивые данные получены при изучении распространенности симптомов БА в городской и сельской местности, в одних исследованиях показана низкая частота заболевания в городе, в других – в сельской местности [Мачарадзе Д.Ш., 2005]. Среди факторов, оказывающих влияние на распространенность и течение БА, особая роль отводится инфекционным заболеваниям и гельминтным инвазиям [Cooper P.J., 2009]. Полученные эпидемиологические данные легли в основу «гигиенической гипотезы», согласно которой различные социальные и экологические факторы (инфекции, гельминтные инвазии) влияют на риск развития аллергической патологии у больных, имеющих специфическую сенсibilизацию [Strachan D.P., 1989].

Проведенные исследования показывают, что инвазия гельминтами ассоциирована с низкой распространенностью симптомов БА и меньшей выраженностью клинических проявлений болезни [Fernando D., 2009; Flohr S., 2009]. В связи с широкой распространенностью гельминтозов в отдельных регионах России существенно возрастает значимость исследований, изучающих механизмы формирования и поддержания аллергического воспаления при гельминтных инвазиях [Мо Н.М., 2008]. Так, в Западной Сибири на территории Обь-Иртышского бассейна распространенность описторхоза в 1000 раз выше, чем в Европейской части России. [Бронштейн А.М., 2004]. По результатам проведенного на базе ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России пилотного исследования фактическая распространенность инвазии у жителей сельских районов Томской области достигает 32,8%, у жителей г. Томска - 11,2%, в то время как распространенность аллергических болезней преобладает у горожан.

Обнаружено, что наличие антител к описторхисам в сыворотке крови городских больных отрицательно коррелирует с наличием специфической сенсибилизации по данным кожного алерготестирования ($r=-0,190$; $p=0,043$) [Огородова Л.М, 2006].

При гельминтной инвазии отмечено изменение регуляции активности аллергического воспаления, обусловленное взаимодействием разнополярных иммунных механизмов [Cooper P.J., 2009]. Важная роль в регуляции дифференцировки Т-клеток по Th1 или Th2 пути отводится Т-регуляторным клеткам (Treg). Среди Т-регуляторных клеток выделяют естественную и индуцибельную популяции. Естественные Treg клетки развиваются в тимусе в ходе реализации онтогенетической программы, вне зависимости от внешних воздействий [Sakaguchi S., 2005]. Индуцибельные Т-клетки образуются в ходе иммунного ответа под влиянием антигенной стимуляции. Их ингибирующее действие связано с продукцией иммуносупрессорных цитокинов [Nawrylowicz S.M., 2006].

Известно, что хроническая инвазия некоторыми видами гельминтов при БА приводит к повышению количества и функциональной активности естественных Treg клеток, в результате чего происходит супрессия Th2 иммунного ответа и, как следствие, подавление аллергического воспаления в дыхательных путях [Yang J., 2006; Pacifico L.G., 2009]. В других исследованиях сообщается об отсутствии данных, подтверждающих роль Treg клеток в регуляции атопии [Cooper P.J., 2008]. Во многом это может быть связано с фазой инвазии и антигенными характеристиками гельминта.

В этой связи представляет актуальность проведение дополнительных исследований для изучения участия антигенов *Opisthorchis felinus* в регуляции клеточного иммунного ответа у больных БА посредством оценки уровня Т-регуляторных клеток в периферической крови. Полученные данные имеют важное фундаментальное значение при разработке иммунокорректирующих препаратов на основе клеточных технологий для лечения и профилактики аллергических заболеваний в эндемичных по гельминтным инвазиям регионах.

Цель: Установить роль *Opisthorchis felinus* в регуляции клеточного иммунного ответа и оценить вклад этих механизмов в клинко-эпидемиологическую характеристику бронхиальной астмы у детей, проживающих в регионе, эндемичном по описторхозу.

Задачи:

1. На основании эпидемиологического исследования оценить распространенность бронхиальной астмы и астма подобных симптомов (АПС) в городе Томске, сельских районах с высокой и низкой распространенностью описторхоза.
2. Провести сравнительную характеристику клинко-функциональных показателей у детей, страдающих бронхиальной астмой и сочетанной патологией (бронхиальная астма и хронический описторхоз).
3. Изучить цитокиновый профиль (IL – 2, IL - 4, IL - 5, IL - 10, INF – γ) у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, сочетанной патологией

(бронхиальная астма и хронический описторхоз) и хроническим описторхозом.

4. Исследовать влияние *Opisthorchis felinus* на клеточный иммунный ответ у больных бронхиальной астмой, хроническим описторхозом и бронхиальной астмой, протекающей на фоне хронической описторхозной инвазии, посредством оценки уровня Т-регуляторных клеток (содержание CD4+CD25high и внутриклеточной экспрессии FOXP3) в периферической крови.
5. Оценить динамику клинических показателей и уровня Т-регуляторных клеток у больных бронхиальной астмой, сочетанной с хроническим описторхозом, после проведения дегельминтизации.

Научная новизна. Впервые изучено содержание Т-регуляторных клеток и их роль в регуляции иммунного ответа при БА, протекающей на фоне хронической описторхозной инвазии, до и после антигельминтной терапии. Дана комплексная оценка взаимосвязи уровня Т-регуляторных клеток и основных клинико-функциональных показателей при бронхиальной астме. Установлено, что при описторхозной инвазии происходит повышение уровня Т-регуляторных клеток. Т-регуляторные клетки, через цитокин-опосредованный механизм, ингибируют Th2 иммунный ответ, снижают уровень провоспалительных цитокинов и, как следствие, подавляют аллергическое воспаление. Применение антигельминтной терапии приводит к достоверному снижению уровня Т-регуляторных клеток и к усилению аллергического воспаления в дыхательных путях, что свидетельствует о прекращении супрессивного влияния гельминта на иммунную систему хозяина. Таким образом, впервые получены доказательства того, что Т-регуляторные клетки играют важную роль в механизмах аллергического воспаления при бронхиальной астме, протекающей на фоне хронической описторхозной инвазии.

Практическая значимость. Полученные данные вносят вклад в понимание новых механизмов аллергического воспаления при сочетании БА и хронического описторхоза и могут быть использованы при оценке эффективности проведения антигельминтной терапии у больных бронхиальной астмой сочетанной с описторхозом.

Новые данные рекомендуется использовать для коррекции программ по лечению больных бронхиальной астмой, протекающей на фоне хронической описторхозной инвазии - введение дополнительных визитов после проведения дегельминтизации в связи с ожидаемым утяжелением состояния пациентов.

Выявленные особенности регуляции иммунного ответа при БА, протекающей на фоне описторхоза могут быть полезны при разработке новых подходов профилактики и лечения аллергической патологии с использованием клеточных технологий.

Результаты настоящей работы могут быть рекомендованы для включения в учебные программы дипломной и последипломной подготовки детских аллергологов, пульмонологов, иммунологов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Распространенность накопленных и текущих симптомов бронхиальной астмы у детей школьного возраста, проживающих в Томской области, составляет 24,5% и 11,6% соответственно. Наиболее высокие показатели накопленных и текущих симптомов регистрируются в сельских районах с высокой распространенностью описторхоза, низкие - в г. Томске. Диагноз атопической бронхиальной астмы достоверно реже встречается в районах с высокой распространенностью описторхоза, чем в г. Томске. Для населения сельских районов с высокой распространенностью описторхоза характерно более легкое течение бронхиальной астмы, для жителей г. Томска - тяжелое.
2. Бронхиальная астма, протекающая на фоне хронического описторхоза, характеризуется меньшим числом дневных, ночных симптомов, а также меньшей потребностью в препаратах скорой помощи. Уровень сенсибилизации у больных бронхиальной астмой сочетанной с описторхозом достоверно ниже, чем при изолированной астме.
3. Наличие сопутствующей описторхозной инвазии у детей, больных бронхиальной астмой, ассоциировано со снижением уровня провоспалительных (IL-4, IL-5) и повышением содержания противовоспалительных (IL-2, IL-10, INF- γ) цитокинов. Т-регуляторные клетки участвуют в регуляции иммунного ответа при БА, протекающей на фоне хронического описторхоза. Инвазия *Opisthorchis felineus* приводит к повышению уровня CD4+CD25^{high} и CD4⁺FOXP3⁺; внутриклеточный маркер FOXP3 участвует в поддержании контроля заболевания, снижение его уровня приводит к активации воспаления и учащению симптомов астмы. Дегельминтизация *Opisthorchis felineus* вызывает значительное снижение уровня CD4+CD25^{high}, что свидетельствует о прекращении супрессивного влияния гельминта на клеточный иммунный ответ.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на VII межрегиональной научно-практической конференции молодых учёных педиатров «Здоровье детей – наше будущее!» (г. Томск, 2009), на VIII межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых педиатров «Здоровье детей – наше будущее!» (г. Томск, 2011), на проблемной комиссии по педиатрии, на совещаниях кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск, 2009-2010).

Внедрение полученных результатов. Полученные результаты используются в работе отделения клинической иммунологии и аллергологии ОГУЗ «Областная детская больница» г.Томска, областного «Астма-центра» ОГУЗ «ОДБ». Материалы проведенных исследований используются в учебном процессе на кафедре факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ для студентов педиатрического, лечебного и медико-биологического факультетов и на кафедре общей врачебной практики ФПК и ППС ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития

России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, включая 2 статьи в журналах, реферируемых ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста, содержит 23 таблицы, иллюстрирована 40 рисунками и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов исследования (глава 2), результатов исследования (главы 3, 4), обсуждения (глава 5), выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 197 источников литературы, из которых 44 на русском языке, 153 на английском языке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (зав. - член-корр. РАМН, д-р мед. наук, профессор Л.М. Огородова), на базе Центральной научно-исследовательской лабораторий (рук. – д-р мед. наук, профессор А.Н. Байков), научно-образовательного центра «Клиническая и экспериментальная иммуногенетика» ГОУ ВПО СибГМУ (рук. - член-корр. РАМН, д-р мед. наук, профессор Л.М. Огородова), отделения клинической аллергологии и иммунологии ОГУЗ «Областная детская больница», г. Томск (гл. врач – В.А. Сальников), муниципальных учреждений здравоохранения районов Томской области.

1. Исследование распространенности бронхиальной астмы у детей, проживающих в регионе, эндемичном по описторхозной инвазии

Исследование проводили в 2 этапа (рис. 1):

I Этап – сплошное одномоментное эпидемиологическое исследование распространенности БА у детей (скрининговый этап);

II Этап – клинико-лабораторный.

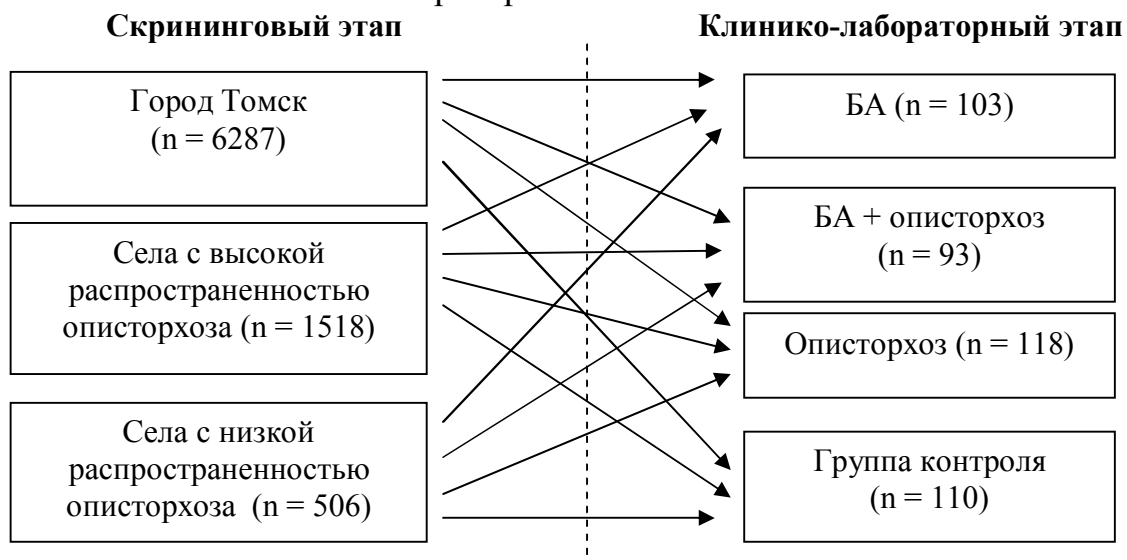


Рис. 1. Схема эпидемиологического исследования

Скрининговый этап. С целью изучения распространенности БА и астма подобных симптомов (АПС) в городе Томске и Томской области в

исследование включены 8311 детей в возрасте 6-14 лет, составивших три выборки: г. Томск (n=6287), сельские районы Томской области с высокой распространенностью описторхоза (n=1518) и районы с низкой распространенностью описторхоза (n=506) (рис 1).

Методы, использованные при выполнении исследования:

1. Интервьюирование: распространенность АПС и БА оценивали по результатам интервьюирования с использованием русифицированной версии стандартизированного вопросника ISAAC. В интервьюировании участвовали школы г.Томска (n=30) и Томской области (n=21). Накопленную заболеваемость оценивали по положительному ответу на вопрос 5: «Было ли у Вас когда-нибудь затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?», текущую заболеваемость по положительному ответу на вопрос 6: «За последние 12 месяцев у Вас были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?» и о частоте врачом-верифицированного диагноза судили по положительному ответу на вопрос 10: «У Вас когда-нибудь была БА?».

2. Аллергологическое обследование: выполнение кожных аллергопроб (КАП) с аллергенами пищевой, бытовой, пыльцевой и эпидермальной групп (ALK-Abello, Испания) (согласно приложенной инструкции).

3. Паразитологические – копроовоскопия по методу Като.

4. Молекулярно-генетическое исследование на наличие яиц *Opisthorchis felineus* в стуле.

Клинико-лабораторный этап:

На основании данных скринингового этапа и результатов распространенности описторхозной инвазии были сформированы группы детей с целью изучения клинического течения БА, а также особенностей аллергического воспаления на фоне описторхоза. В клиническом этапе приняли участие 424 ребенка в возрасте 7-14 лет. Сформированы следующие группы:

1 группа – больные БА (n=103);

2 группа – больные БА в сочетании с описторхозом (n=93);

3 группа – больные описторхозом (n=118);

4 группа– условно здоровые дети (n=110) (рис. 1).

Методы, использованные при выполнении исследования:

1. Клинико-anamnestический метод: с целью выяснения анамнеза проводили анализ медицинской документации (выписки из истории болезни, Ф112/у), а также интервьюирование пациентов и их родителей в соответствии с вопросами, указанными в ИРК (демографические данные, диагноз, течение и симптомы заболевания, получаемая терапия, данные об употреблении речной рыбы, наличии описторхоза). Всем пациентам проводили объективный осмотр, определение степени тяжести заболевания, уровня контроля. Оценку степени тяжести и уровня контроля БА проводили согласно клиническим рекомендациям, а также международным согласительным документам GINA, 2008 г.

2. Функциональное обследование – пикфлоуметрия по стандартной методике с использованием пикфлоуметров Mini-Wright

3. Иммунологическое исследование – определение концентрации общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов («Вектор-Бест», г. Новосибирск) в соответствии с рекомендациями производителя.

2. Исследование механизмов аллергического воспаления при бронхиальной астме, протекающей на фоне описторхозной инвазии

Для формулирования научной гипотезы о роли описторхозной инвазии в механизмах аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей, проживающих в эндемичном по гельминтной инвазии регионе, выполнено экспериментальное проспективное исследование «случай-контроль» (рис. 2). В исследование включены 60 детей в возрасте от 7 до 14 лет, находившиеся на обследовании и лечении в отделении аллергологии и клинической иммунологии и гастроэнтерологическом отделении ОГУЗ «Областная детская больница», г. Томск.

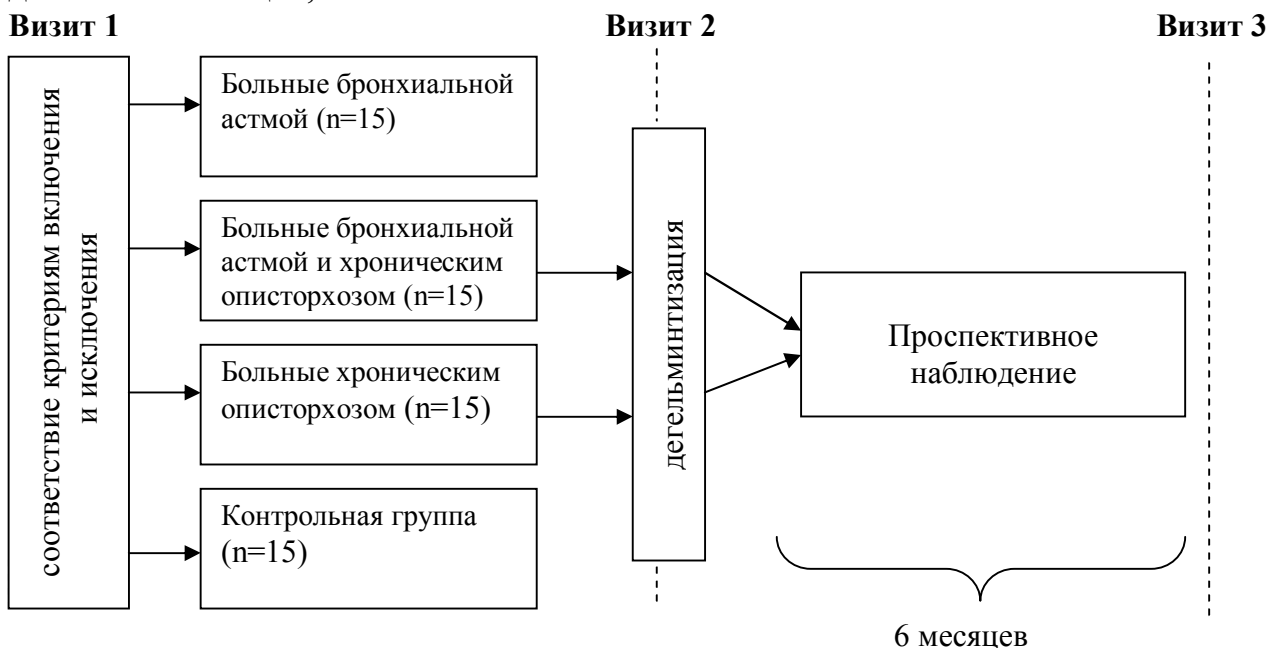


Рис. 2. Схема экспериментального исследования

В соответствии с критериями включения/исключения сформированы следующие группы:

Группа 1 – больные БА (n=15);

Группа 2 – больные сочетанной патологией: БА и хронический описторхоз (n=15);

Группа 3 – больные хроническим описторхозом (n=15);

Группа 4 – условно здоровые дети (n=15); (рис. 2).

Методы, использованные при выполнении исследования:

1. Клинико-anamнестический метод.
2. Клинико-фармакологический – дегельминтизацию пациентов, страдающих описторхозной инвазией, проводили в условиях стационара

препаратом бильтрицид в дозе 40-60 мг/кг после предварительной подготовки (прием желчегонных и спазмолитических лекарственных средств) по следующей схеме: 22.00 – $\frac{1}{2}$ терапевтической дозы, 02.00 – $\frac{1}{4}$, 06.00 – $\frac{1}{4}$ терапевтической дозы. Утром следующего дня проводили повторное дуоденальное зондирование и назначали прием желчегонных и спазмолитических лекарственных средств в течение 10 дней.

3. Функциональное обследование:

- оценка функции внешнего дыхания по стандартной методике (анализ кривой поток-объем и показателей спирометрии) на аппарате MasterScope, Erich Jaeger GMBH, Германия;
- пикфлоуметрия (метод указан выше).

4. Аллергологическое обследование: выполнение кожных аллергопроб (КАП) с аллергенами пищевой, бытовой, пыльцевой и эпидермальной групп (ALK-Abello, Испания).

5. Паразитологические:

- копроовоскопия (метод указан выше);
- исследование дуоденального содержимого.

6. Иммунологическое исследование

- определение концентрации общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов («Вектор-Бест», г. Новосибирск) в соответствии с рекомендациями производителя,
- определение уровня продукции интерлейкина-2, интерлейкина-4, интерлейкина-5, интерлейкина-10 и IFN- γ с помощью твердофазного иммуноферментного анализа ELISA (Enzyme Linked-Immuno_Sorbent Assay).

7. Определение уровня Т-регуляторных клеток в периферической крови. Относительное содержание CD4+CD25^{high} и внутриклеточную экспрессию FOXP3 определяли методом проточной цитофлюориметрии (FACSCalibur, «Becton Dickinson», США) с помощью PE-меченных анти-CD4 («Сорбент», Москва) и FITC- меченных анти-CD25 («PharMinger», США) моноклональных антител.

Статистический анализ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета программ “Statistica for Windows 6.0”. Данные представлены в виде $X \pm x$, где X – среднее арифметическое, x – ошибка среднего. Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна-Уитни, в связанных – критерий Вилкоксона. Для сравнения показателей в трех несвязанных группах проводили дисперсионный анализ ANOVA Крускала-Уоллиса, в трёх связанных анализ Фридмана. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$. Для сравнения частот качественных признаков использовался критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

I. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ скринингового вопросника показал, что распространенность накопленных симптомов БА у всех обследованных детей г. Томска и Томской области составила 24,50%, текущих симптомов - 11,64%, врачебно-верифицированного диагноза - 4,15%.

При сравнении распространенности симптомов астмы следует отметить, что в сельской местности с высокой распространенностью описторхоза показатели накопленных симптомов достоверно выше, чем в городе ($OR=0,72$; $CI_{95\%}=0,64-0,82$, $p<0,01$). Подобная тенденция сохраняется и при сравнении текущих симптомов; данные симптомы достоверно чаще встречаются у детей, проживающих в районах с высокой распространенностью описторхоза, чем у городских жителей ($OR=0,63$; $CI_{95\%}=0,53-0,74$, $p<0,01$). Однако распространенность врачебно-верифицированного диагноза существенно не различалась у жителей города и сельских районов (рис. 3).

Распространенность симптомов у жителей районов с низкой распространенностью описторхоза с жителями г. Томска и с высокой распространенностью описторхоза статистически сопоставима.

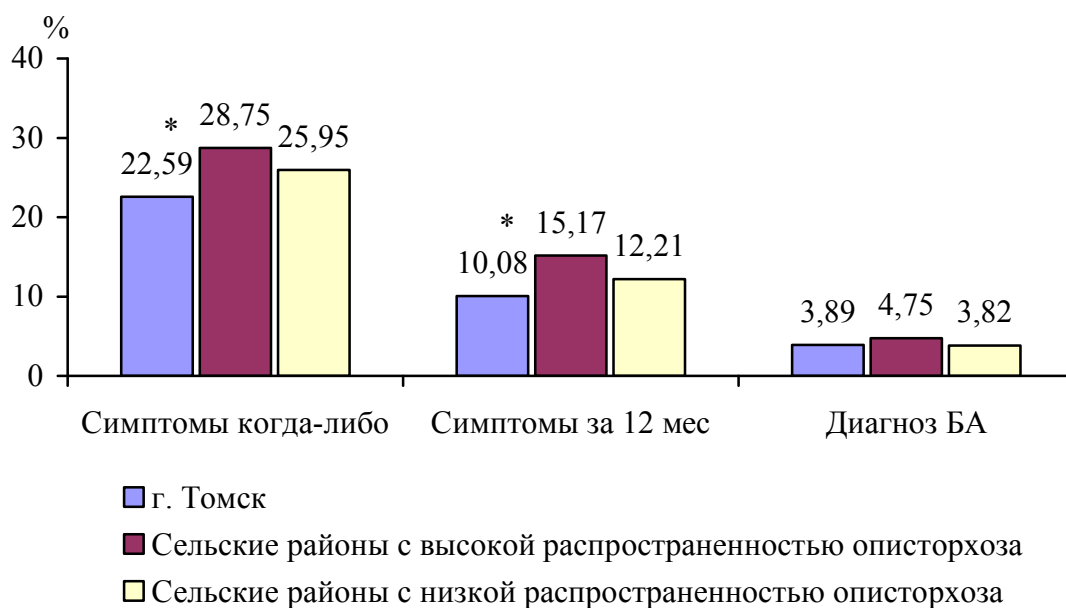


Рис. 3. Распространенность симптомов и диагноза бронхиальной астмы в исследуемых выборках

Примечание:

* $p<0,01$ по сравнению с районами с высокой распространенностью описторхоза (критерий χ^2)

Симптомы астмы во время или после физических упражнений за последние 12 месяцев достоверно чаще отмечали жители сельских районов с высокой распространенностью описторхоза в сравнении с городскими (13,07% и 10,48% соответственно, $p<0,01$) и с жителями районов с низкой распространенностью описторхоза (13,07% и 6,87% соответственно, $p<0,05$). Сухой кашель по ночам, не связанный с простудой достоверно чаще

отмечали дети в селах с высокой распространенностью описторхоза, чем в городе (19,37% и 12,4% соответственно, $p < 0,01$).

При анализе кратности симптомов установлено, что сельские школьники районов с высокой распространенностью описторхоза достоверно чаще указывали на более легкое течение астмы, а городские – на более тяжелое. Однако наличие ночных симптомов 1 и более раз в неделю чаще отмечали жители районов с высокой распространенностью описторхоза ($p < 0,01$) (табл. 1). При сравнении показателей тяжести БА в г. Томске и районах с низкой распространенностью описторхоза статистически значимых различий не обнаружено. Также не выявлено достоверных различий при сравнении изученных показателей в выборке районов с высокой и низкой распространенностью описторхоза.

Таблица 1

Кратность симптомов бронхиальной астмы у детей г. Томска и сельских районов с высокой распространенностью описторхоза

| Вопросы ISAAC | Кратность симптомов | Выборка г. Томск, % | Выборка ВРО, % | OR | CI | P |
|---------------|---------------------|---------------------|----------------|------|-----------|-------|
| 7 | никогда | 8,57 | 11,49 | 0,72 | 0,42-1,24 | 0,21 |
| | 1-3 | 71,19 | 77,39 | 0,72 | 0,50-1,05 | 0,07 |
| | 4-12 | 15,00 | 8,81 | 1,83 | 1,07-3,12 | 0,02 |
| | >12 | 5,24 | 2,30 | 2,35 | 0,89-6,56 | 0,06 |
| 8 | никогда | 67,97 | 55,34 | 2,00 | 1,42-2,81 | 0,00 |
| | < 1 в нед | 22,81 | 26,48 | 0,87 | 0,60-1,27 | 0,45 |
| | 1 и > 1 в нед | 9,22 | 18,18 | 0,48 | 0,30-0,78 | 0,001 |
| 9 | | 12,06 | 15,50 | 0,75 | 0,47-1,19 | 0,19 |

Примечание:

* $p < 0,05$ – достигнутый уровень значимости (критерий χ^2)

Следует учитывать, что использование результатов вопросника ISAAC может несколько завышать показатели распространенности БА и астма подобных симптомов. С одной стороны, это связано с тем, что при ответе на вопросы оценка симптомов астмы основана на субъективных ощущениях детей и их родителей. С другой – такой показатель, как бронхиальная гиперреактивность, являясь типичным признаком бронхиальной астмы, может регистрироваться при других заболеваниях и состояниях (муковисцидоз, аллергический ринит, вирусные инфекции, курение), а также у здоровых лиц.

Для развития атопической БА неперенным условием является присутствие IgE-опосредованного воспаления дыхательных путей при воздействии аллергена. Таким образом, диагноз атопическая БА может быть поставлен только тем пациентам, у которых, при наличии клинических симптомов, обнаружена обратимость бронхиальной обструкции и установлена сенсibilизация методом кожного алерготестирования и/или путем оценки уровня специфического IgE. Поэтому количество пациентов с верифицированным диагнозом БА, как правило, значительно меньше, чем число детей с симптомами астмы.

Для получения достоверных данных о распространенности БА, всем пациентам, которые дали положительный ответ на вопрос о наличии диагноза БА, проведено кожное аллергологическое тестирование с наиболее распространенными аллергенами. Анализ полученных результатов показал, что распространенность атопической БА в г. Томске достоверно выше, чем в районах с высокой распространенностью описторхоза (54,63% и 32,76% соответственно, $p < 0,05$, рис. 4).

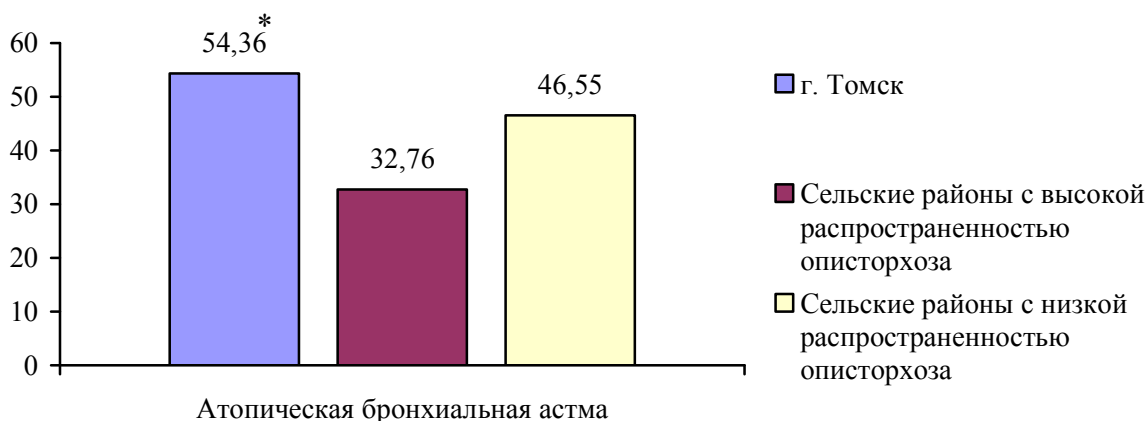


Рис. 4. Распространенность атопической бронхиальной астмы

Примечание:

* $p < 0,01$ по сравнению с районами с высокой распространенностью описторхоза (критерий χ^2)

На основании полученных результатов можно предположить, что не только сельский образ жизни, но и другие экологические факторы (хроническая описторхозная инвазия) участвуют в формировании эпидемиологических особенностей БА.

II. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ЭТАПА

В ходе данного этапа исследования установлено, что у пациентов, страдающих БА в сочетании с описторхозной инвазией, наблюдается большое число дневных и ночных симптомов (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика клинических показателей у больных бронхиальной астмой и сочетанной патологией

| Симптомы | БА (n = 103) | БА + хронический описторхоз (n = 93) | p* |
|--|-----------------|---|--------|
| Количество дневных симптомов за последний месяц | 5,78±0,87 | 11,43±0,64 | p<0,05 |
| Количество ночных симптомов за последний месяц | 3,83±0,29 | 6,24±0,53 | p<0,05 |
| Количество эпизодов использования β_2 -агонистов короткого действия за месяц | 10,94±0,32 | 13,53±0,67 | p>0,05 |
| IgE ME/мл | 417,42±0,68 | 222,94±0,77 | p<0,01 |

Примечание: * $p < 0,05$ – достигнутый уровень значимости при сравнении показателей в изучаемых группах (критерий Манна-Уитни).

Также пациенты с сочетанной патологией достоверно чаще использовали бронхолитики короткого действия: данный показатель характеризует кратность симптомов бронхиальной астмы, требующих применения неотложной терапии. Напротив, уровень общего IgE в сыворотке крови достоверно выше у больных изолированной астмой (табл. 2).

Анализ причин, приводящих к более частому появлению симптомов астмы у больных сочетанной патологией (БА + описторхоз) показал, что данные симптомы были ассоциированы с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта. Для выявления причин неконтролируемого течения БА проанализированы симптомы со стороны ЖКТ в группах больных БА и сочетанной патологией. Обнаружено, что при БА на фоне описторхоза достоверно чаще встречались симптомы, характерные для гастроэзофагального рефлюкса: изжога (44,08%), отрыжка (31,18%). Проведено дополнительное обследование детей данной группы на наличие патологии со стороны ЖКТ, выявлено, что хронический гастродуоденит наблюдался у 63,41%, хронический холецистит у 19,51%, гастроэзофагальный рефлюкс у 56,10%, дуоденогастральный рефлюкс у 22,07%, дискинезия желчевыводящих путей у 85,37% обследованных детей.

Для установления истинной частоты и тяжести симптомов, вызванных только БА, в группах больных изолированной БА и БА в сочетании с описторхозом, из дальнейшего анализа исключены пациенты с симптомами ГЭРБ. После этой процедуры оказалось, что частота симптомов выше у детей, страдающих изолированной астмой, по сравнению с сочетанной патологией. Потребность в β_2 -агонистах короткого действия также достоверно выше при изолированной астме, чем при сочетании БА с описторхозом (рис. 5).

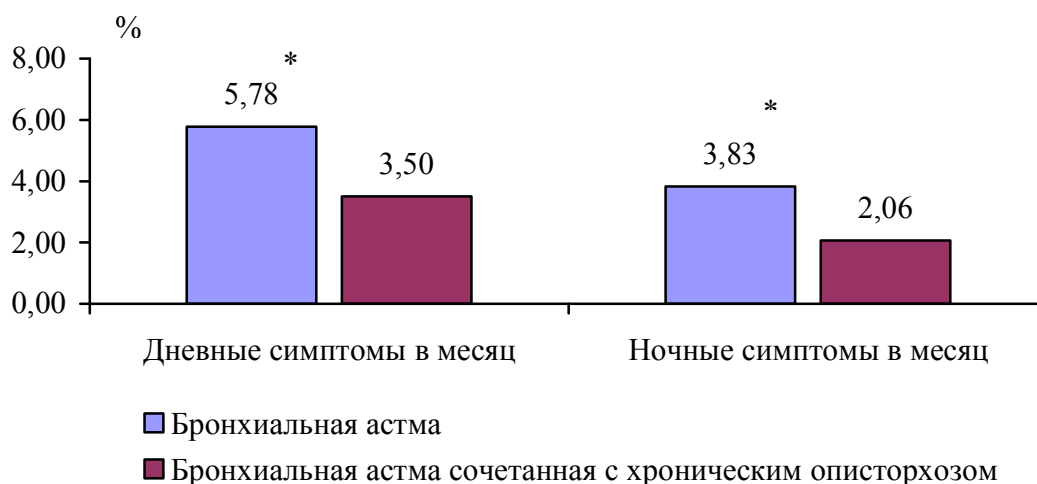


Рис.5. Среднее количество симптомов БА за последний месяц

Примечание:

* $p < 0,05$ по сравнению с больными сочетанной патологией (БА + хронический описторхоз) (критерий Манна-Уитни).

Положительные результаты КАП достоверно чаще наблюдались у детей с БА, чем у больных с сочетанной патологией (70,41 и 47,69%

соответственно; OR=2,61, CI 1,29-5,25, $p<0,05$). У больных изолированной астмой достоверно чаще встречалась сенсibilизация к *Dermatophagoides pteronyssinus*, шерсти кошки ($p<0,01$), полыни и лебеде ($p<0,05$) (рис 6).

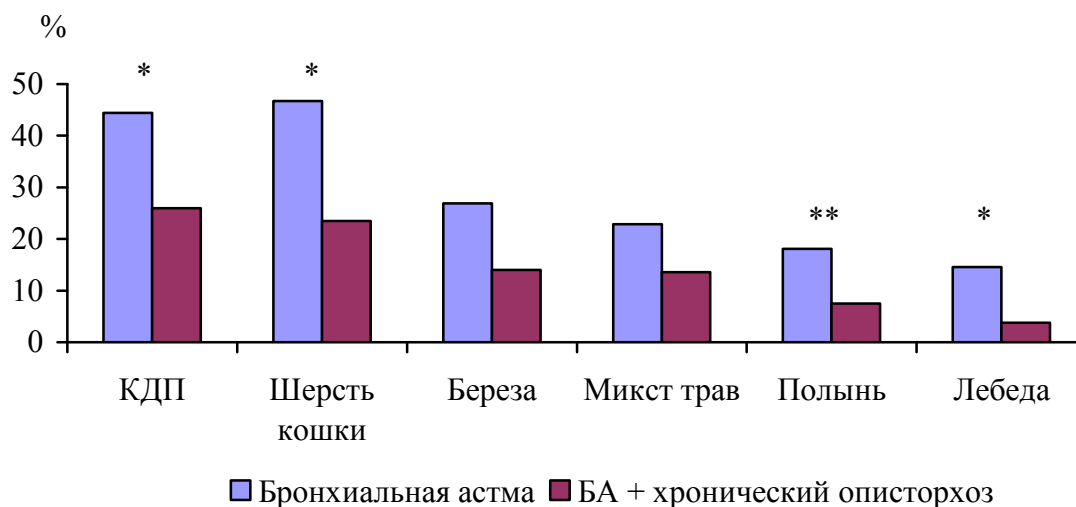


Рис. 6. Сенсibilизация к аэроаллергенам у больных бронхиальной астмой и сочетанной патологией (бронхиальная астма и хронический описторхоз)

Примечание:

* $p<0,01$ по сравнению с больными бронхиальной астмой в сочетании с описторхозом (двусторонний точный критерий Фишера)

** $p<0,05$ по сравнению с больными бронхиальной астмой в сочетании с описторхозом (двусторонний точный критерий Фишера)

Подобная тенденция выявлена при анализе сенсibilизации к пищевым аллергенам (рис 7).

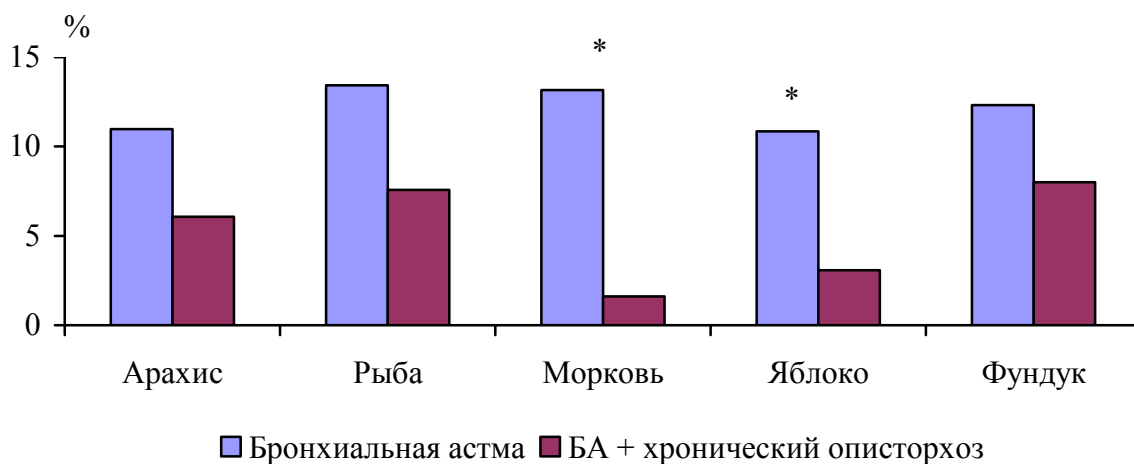


Рис. 7. Сенсibilизация к пищевым аллергенам у больных бронхиальной астмой и сочетанной патологией (бронхиальная астма и хронический описторхоз)

Примечание:

* $p<0,01$ по сравнению с больными бронхиальной астмой в сочетании с описторхозом (двусторонний точный критерий Фишера).

Таким образом, в результате выполненного исследования была показана протективная роль описторхозной инвазии в формировании аллергического воспаления при бронхиальной астме, что подтверждается клиническими показателями – меньшее количество дневных и ночных

симптомов в месяц и более низкий уровень сенсibilизации у больных с сочетанной патологией.

III. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота дневных и ночных симптомов, потребность в β 2-агонистах короткого действия оказались меньшими у пациентов, страдающих сочетанной патологией (БА + описторхоз), однако достоверных различий получено не было. Данный факт может быть связан с тем, что часть пациентов не использовали регулярно назначенное лечение или применяли препарат базисной противовоспалительной терапии в дозе, не соответствующей тяжести. Уровень ПСВ и ОФВ1 также достоверно не различались у пациентов данных групп.

Средний уровень общего IgE у пациентов, страдающих изолированной БА, достоверно выше, чем у пациентов с сочетанной патологией ($398,45 \pm 41,15$ и $274,78 \pm 36,44$ МЕ/мл соответственно, $p < 0,05$).

На момент обследования положительные результаты достоверно чаще отмечались у пациентов с изолированной астмой (79,56%) по сравнению с больными сочетанной патологией (46,13%) ($p < 0,05$). У больных изолированной астмой достоверно чаще встречалась сенсibilизация к *Dermatophagoides pteronyssinus*, шерсти кошки ($p < 0,01$), полыни и лебеде ($p < 0,05$, рис. 8).

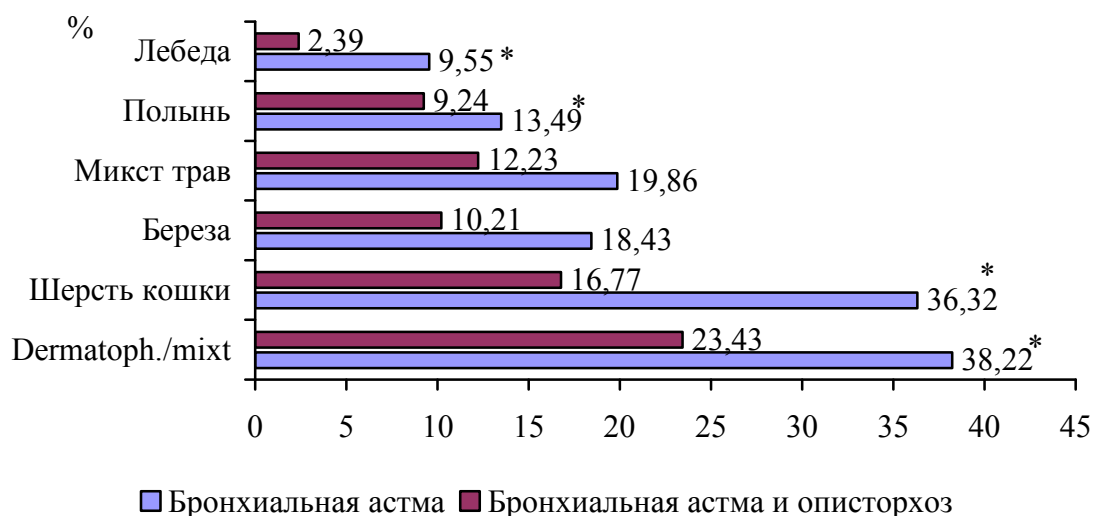


Рис. 8. Структура сенсibilизации у больных изолированной астмой и сочетанной патологией (БА + хронический описторхоз)

Примечание:

* $p < 0,01$ по сравнению с больными бронхиальной астмой в сочетании с описторхозом (двусторонний точный критерий Фишера)

Цитокиновый профиль пациентов, страдающих БА в сочетании с описторхозом

Статистический анализ показал, что уровень IL-4 и IL-5 у пациентов, страдающих БА, достоверно выше, чем в группе контроля, больных страдающих описторхозом и сочетанной патологией (табл. 3).

Таблица 3

Цитокиновый профиль пациентов, включенных в исследование, Пг/мл

| Пациенты | IL-2 | IL-4 | IL-5 | IL-10 | INF- γ |
|---|-------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| Бронхиальная астма | 1,82 \pm 0,12* | 5,86 \pm 0,27* | 6,58 \pm 0,53* | 3,43 \pm 0,24* | 22,23 \pm 2,36* |
| Бронхиальная астма и хронический описторхоз | 5,26 \pm 0,45** | 4,32 \pm 0,22 | 4,23 \pm 0,47 | 6,34 \pm 0,41** | 56,43 \pm 4,77** |
| Хронический описторхоз | 5,87 \pm 0,53** | 3,72 \pm 0,31 | 3,25 \pm 0,34 | 8,14 \pm 0,52** | 65,17 \pm 5,32** |
| Контроль | 3,52 \pm 0,26 | 3,21 \pm 0,29 | 2,69 \pm 0,19 | 2,17 \pm 0,13 | 12,31 \pm 2,31 |

Примечание:

* $p < 0,05$ по сравнению с группами: БА+ описторхоз, описторхоз и контроль (критерий Манна-Уитни);** $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

Содержание IL-10 достоверно выше в группе пациентов с сочетанной патологией и хроническим описторхозом, чем в группе с изолированной астмой и группе контроля ($p < 0,05$).

Уровень IL-2 в группе пациентов, страдающих изолированной БА, достоверно выше, чем в группе пациентов с описторхозом, сочетанной патологией (БА и хронический описторхоз) и условно-здоровых детей. Получены достоверные различия при сравнении пациентов с БА, протекающей на фоне описторхоза и хроническим описторхозом с группой контроля ($p < 0,05$).

Уровень INF- γ у пациентов, страдающих БА, также достоверно ниже, чем при сочетанной патологии (БА и хронический описторхоз) и при хроническом описторхозе ($p < 0,05$, табл. 3).

В целом можно предположить, что хроническая инвазия *Opisthorchis felineus* сопряжена с инициацией супрессии Th2-зависимых механизмов иммунного ответа за счет изменения цитокинового профиля у пациентов, страдающих астмой.

Исследование динамики клинического течения бронхиальной астмы, протекающей на фоне хронического описторхоза после дегельминтизации

Оценка клинического течения БА и динамики воспаления у пациентов с сочетанной патологией (БА + описторхоз) проводилась через 6 месяцев после дегельминтизации. Переносимость препарата оценивали на основании опроса и осмотра больных на следующий день после лечения. Ни у кого из пролеченных больных не зафиксировано нежелательных лекарственных явлений в связи с приемом бильтрицида.

В целом через 6 месяцев после лечения обследованы 30 человек, из них у 3 пациентов (1 из группы БА + описторхоз и 2 больных из группы хронический описторхоз) повторно были обнаружены яйца *O.felineus*, поэтому они исключены из дальнейшего анализа.

Анализ течения заболевания за 6 месяцев проводился по результатам повторного анкетирования и клинического обследования. На момент обследования все пациенты, включенные в исследование, получали адекватную базисную противовоспалительную терапию.

Оценка дневных, ночных симптомов и потребности в препаратах скорой помощи не показала статистически значимых различий с данными параметрами до лечения. Однако отмечалось увеличение среднего уровня общего IgE после дегельминтизации, по сравнению со значением до лечения ($356 \pm 32,15$ и $274 \pm 36,44$ МЕ/мл соответственно, $p < 0,05$).

Анализ результатов кожного аллергологического тестирования через 6 месяцев после дегельминтизации показал, что положительными они оказались у 61,24% пациентов (при сравнении с данным показателем до лечения 46,13%, $p < 0,05$) (рис. 9).

Полученные результаты демонстрируют, что описторхозная инвазия вызывает подавление аллергического воспаления, данный факт подтверждается результатами аллергологического тестирования, более низким уровнем общего IgE у больных сочетанной патологией. Дегельминтизация приводит к нарастанию уровня аллергического воспаления через 6 месяцев после лечения, что свидетельствует о прекращении антигенного влияния *Opisthorchis felinus*.

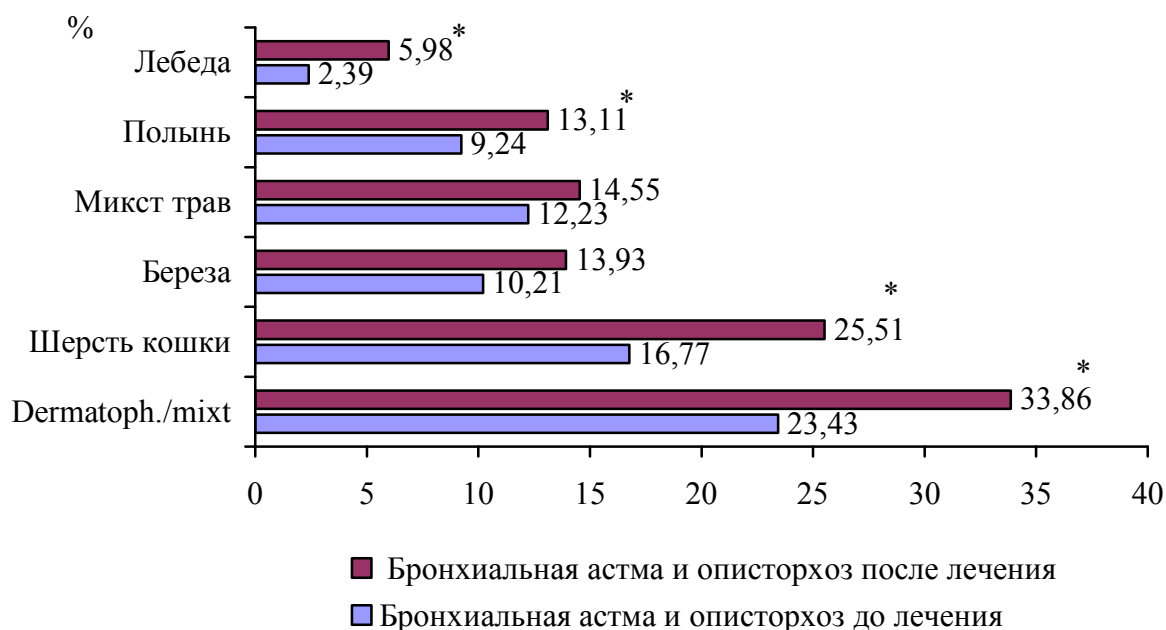


Рис. 9. Структура сенсibilизации в исследуемых группах

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с больными БА + описторхоз до лечения

Характеристика уровня Treg клеток у пациентов, страдающих БА

Оценка уровня Treg в периферической крови у пациентов различных групп показала, что содержание CD4+CD25high у больных БА, описторхозом и сочетанной патологией достоверно выше, чем в группе условно здоровых детей. При сочетанной патологии (БА и описторхоз) и хроническом описторхозе установлен значительно более высокий уровень CD4+CD25high, чем при изолированной БА (табл. 4).

Таблица 4.

Содержание CD4⁺CD25^{high} и CD4⁺FOXP3⁺ клеток в крови пациентов, включенных в исследование

| Параметры | БА | Описторхоз | БА и описторхоз | Группа контроля |
|---|------------|------------|-----------------|-----------------|
| CD4 ⁺ CD25 ^{high} , % | 1,43±0,44* | 2,58±0,49 | 2,55±0,43 | 0,98±0,14** |
| CD4 ⁺ FOXP3 ⁺ , % | 6,38±0,76 | 7,11±1,12 | 7,25±0,98 | 0,81±0,43** |

Примечание:

* p<0,05 - в сравнении с группами Описторхоз, БА в сочетании с описторхозом

** p<0,05 - в сравнении с группами БА, Описторхоз, БА в сочетании с описторхозом (критерий Манна-Уитни)

Известно, что маркером функциональной активности Treg клеток является FOXP3, оценка которого проведена в работе. Выявлено более высокое содержание данной субпопуляции клеток при БА, по сравнению с контролем (табл. 4). Данное явление может быть связано с тем, что большинство обследованных пациентов данной группы принимали препараты базисной противовоспалительной терапии.

Содержание CD4⁺FOXP3⁺ также выше контроля в группах пациентов, страдающих описторхозом и сочетанной патологией (табл. 4). По всей видимости, это связано с увеличением уровня IL-2 в ответ на гельминтную инвазию, что приводит к дополнительной активации Treg клеток и увеличению экспрессии CD25 и FOXP3.

Обнаружена прямая корреляционная связь между содержанием CD4⁺FOXP3⁺ и CD4⁺CD25^{high} (r=0,37, p=0,006). Данный факт подтверждает, что наличие FOXP3 сопряжено с высоким уровнем экспрессии CD4⁺CD25^{high} клеток.

При стратификации больных БА и сочетанной патологией в зависимости от течения болезни (контролируемое, неконтролируемое) выявлена следующая закономерность: при контролируемом течении БА уровень CD4⁺FOXP3⁺ достоверно выше, чем при неконтролируемом течении заболевания (8,85±1,12 и 4,40±0,53 соответственно, p<0,05). Данная находка подтверждает факт участия FOXP3 в поддержании контроля заболевания, снижение уровня FOXP3, напротив, приводит к активации воспалительного процесса и учащению симптомов астмы.

Проведенный анализ ранговой корреляции Спирмена показал связь между уровнем CD4⁺CD25^{high} и количеством ночных симптомов астмы (r=0,40, p=0,04).

При сравнении дневных и ночных симптомов астмы с уровнем CD4⁺FOXP3⁺ выявлена отрицательная корреляция (r=-0,73, p=0,0001 для корреляции дневных симптомов астмы и уровня CD4⁺FOXP3⁺; r=-0,61, p=0,0012 для корреляции ночных симптомов астмы и уровня CD4⁺FOXP3⁺). По всей видимости, FOXP3⁺ действительно играют роль в подавлении аллергического воспаления, с чем связано увеличение вероятности достижения контроля при БА.

Оценка содержания Т-регуляторных клеток у больных бронхиальной астмой, протекающей на фоне хронического описторхоза после антигельминтной терапии

Проведение антигельминтной терапии привело к существенному изменению уровня Тreg клеток. Выявлено, что у детей, страдающих БА в сочетании с описторхозом, через 6 месяцев после дегельминтизации содержание CD4⁺CD25^{high} клеток стало достоверно ниже, чем до лечения (таб. 5). У больных хроническим описторхозом уровень CD4⁺CD25^{high} также стал достоверно ниже, чем до лечения. Можно предположить, что подобная динамика показателей связана с прекращением постоянного антигенного влияния гельминта на иммунную систему хозяина.

Таблица 5.

Содержание CD4⁺CD25^{high} и CD4⁺FOXP3⁺ в культуре клеток пациентов до и после лечения описторхоза

| Группа | CD4 ⁺ CD25 ^{high} , % | CD4 ⁺ FOXP3 ⁺ , % |
|-------------------------------|---|---|
| БА и описторхоз до лечения | 2,55±0,43* | 7,25±0,98* |
| БА и описторхоз после лечения | 1,12±0,17 | 9,58±1,23** |
| Контроль | 0,98±0,14 | 0,81±0,43 |

Примечание:

* p<0,05 - в сравнении с группами БА в сочетании с описторхозом после лечения и контролем

** p<0,05 - в сравнении с группой контроля (U-критерий Манна-Уитни).

Однако содержание CD4⁺FOXP3⁺ у больных хроническим описторхозом стало выше, чем до лечения (таб. 5). Данное изменение может быть связано со снижением уровня CD4⁺CD25^{high} с целью поддержания необходимой супрессорной активности Тreg клеток. Однако подобное предположение требует подтверждения в более поздние сроки после дегельминтизации, путем пролонгирования проспективного наблюдения до 12 и более месяцев.

Концепция работы отражена на рисунке 10. При описторхозной инвазии происходит изменение цитокинового профиля в сторону Th1 ответа и образование большого количества IL-2. Высокие концентрации IL-2 оказывают влияние на развитие Тreg клеток в тимусе, в частности способствуют самовоспроизведению и развитию данной популяции клеток, что приводит к значительному увеличению пула Тreg. По всей видимости, под действием IL-2, происходит активация Тreg, которые начинают активно продуцировать IL-10. В свою очередь при инвазии гельминтами возрастает выработка Th1 клетками INF-γ, что также приводит к супрессии Th-2 иммунного ответа. В результате выше описанных механизмов происходит ингибирование Th2 ответа, снижение уровня провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-5) и, как следствие, подавление аллергического воспаления в дыхательных путях.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о значительном влиянии гельминтной инвазии *Opisthorchis felineus* на механизмы регуляции иммунного ответа при БА.

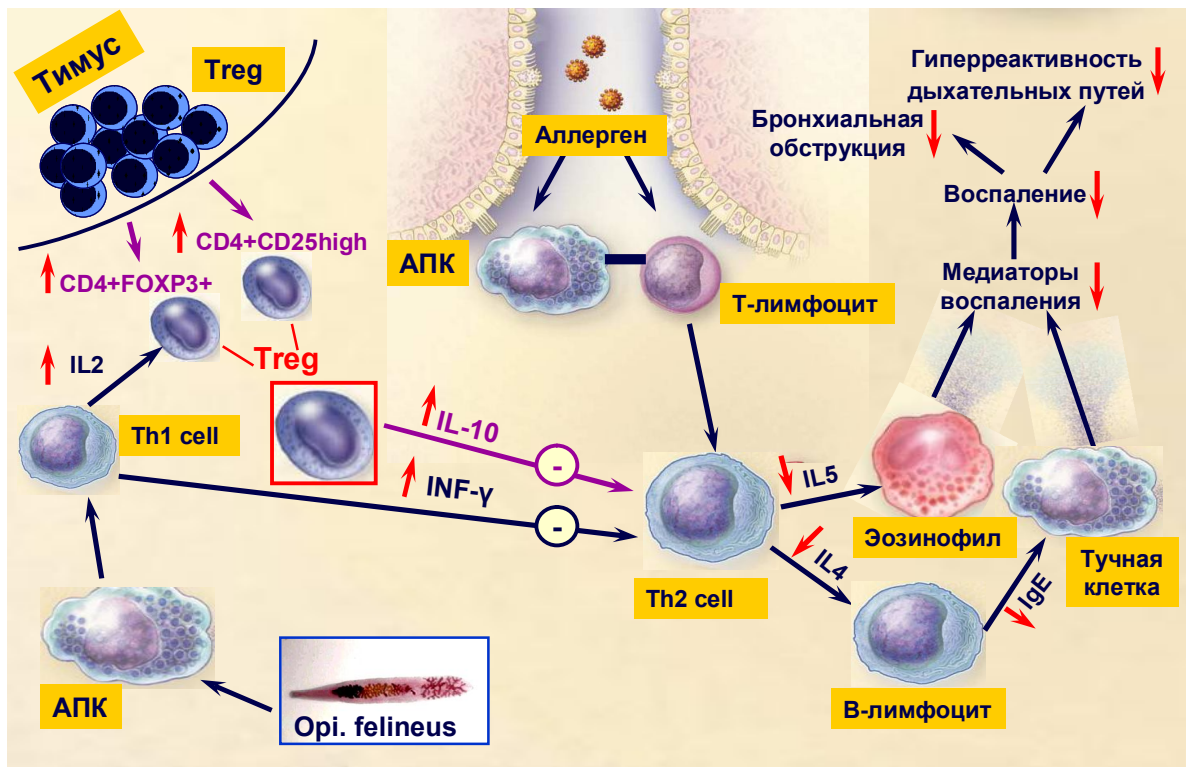


Рис. 10. Механизмы регуляции иммунного ответа при бронхиальной астме, протекающей на фоне описторхозной инвазии

ВЫВОДЫ

1. Распространенность симптомов бронхиальной астмы, по данным эпидемиологического исследования ISAAC, значительно варьирует в г. Томске и сельских районах Томской области: сельские районы с высокой распространенностью хронического описторхоза характеризуются преобладанием накопленных и текущих симптомов астмы, более высокой частотой симптомов после физической нагрузки и в ночное время. Напротив, распространенность атопической бронхиальной астмы достоверно ниже в районах с высокой распространенностью описторхоза, по сравнению с г. Томском. Симптомы астмы, характеризующие тяжелое течение болезни, чаще регистрируются в г. Томске, легкое течение – в сельских районах с высокой распространенностью описторхоза.
2. Бронхиальная астма, протекающая на фоне хронической описторхозной инвазии, характеризуется меньшим числом дневных и ночных симптомов и меньшей потребностью в препаратах скорой помощи, по сравнению с изолированной БА.
3. Инвазия *Opi. felineus* у больных бронхиальной астмой сопряжена с супрессией Th2-зависимых механизмов иммунного ответа. Установлено снижение уровня сенсibilизации и изменение цитокинового профиля: понижение уровня провоспалительных (IL-4, IL-

- 5) и повышение противовоспалительных (IL - 2, IL - 10, INF - γ) цитокинов у пациентов с сочетанной патологией.
4. Установлено высокое содержание CD4+CD25+high клеток у больных бронхиальной астмой, сочетанной с описторхозом, по сравнению с изолированной астмой ($2,55 \pm 0,43$ vs $1,43 \pm 0,44$ соответственно).
5. Уровень CD4⁺FOXP3⁺ выше при контролируемом течении болезни; обнаружена отрицательная корреляция между содержанием FOXP3 и средним числом дневных и ночных симптомов болезни.
6. Дегельминтизация *Opisthorchis felinus* приводит к увеличению числа положительных результатов кожных аллергопроб и значительному снижению уровня CD4+CD25+high в периферической крови пациентов ($1,12 \pm 0,17$ vs $2,55 \pm 0,43$ до лечения).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

1. Определение содержания CD4+CD25high клеток может быть использовано в комплексе с исследованием кала на яйца глист и дуоденальным зондированием в качестве дополнительного критерия оценки эффективности антигельминтной терапии через 3-6 месяцев после дегельминтизации.
2. В связи с выявленным нарастанием активности аллергического воспаления у больных БА на фоне описторхоза, после проведения дегельминтизации рекомендуется внесение изменений в программу ведения больных. Обосновано введение дополнительных визитов после проведения антигельминтной терапии для оценки состояния больного и своевременной коррекции базисной противовоспалительной терапии в течение как минимум 6 месяцев после дегельминтизации.
3. Выявленные особенности клеточного иммунного ответа при бронхиальной астме, сочетанной с описторхозом, могут быть использованы при разработке новых стратегий профилактики и лечения аллергической патологии на основе клеточных технологий.

ПЕРЕЧЕНЬ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Елисеева О.В. Характеристика сенсibilизации при бронхиальной астме у детей, проживающих в регионе эндемичном по описторхозной инвазии / О.В. Елисеева, Д.С. Гонсорунова // Науки о человеке: материалы XI конгресса молодых ученых и специалистов / Под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича. – Томск: СибГМУ. – 2010. - С. 19.
2. Елисеева О.В. Бронхиальная астма и гельминтные инвазии: особенности клеточного иммунного / Елисеева О.В. // Бюллетень сибирской медицины. - 2011. - № 2. - С. 96-102.
3. Елисеева О.В. Клиническая характеристика бронхиальной астмы у детей, проживающих в регионе эндемичном по описторхозной инвазии / О.В. Елисеева // Сборник материалов Всероссийской заочной научно-практической конференции «Человек и наука в современном информационном пространстве» / Уфа, 2011 г. - С. 173-175.

4. Елисеева О.В. Особенности течения бронхиальной астмы у детей, проживающих в регионе эндемичном по описторхозной инвазии / О.В. Елисеева // Сборник научных трудов первой Международной научно-практической конференции молодых ученых / Под ред. Г.Ф. Гребеншикова – Москва, 2011 г. - С. 86-88.
5. **Елисеева О.В. Клеточный иммунный ответ у детей, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с хронической описторхозной инвазией / О.В. Елисеева, Е.Э. Кремер, Л.М. Огородова, О.С. Федорова, И.А. Деев // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – Т. 3, №2. – С. 15-19.**
6. Елисеева О.В. Бронхиальная астма и хронический описторхоз: особенности течения / О.В. Елисеева // Материалы IV Российской научно-практической конференции «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург-2011» / СПб., 2011 г. - С. 31-32.
7. Елисеева О.В. Естественные регуляторные Т-клетки при бронхиальной астме, протекающей на фоне хронической описторхозной инвазии / О.В. Елисеева // Материалы IV Российской научно-практической конференции «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург-2011» / СПб., 2011. - С. 32-33.
8. Елисеева О.В. Клинико-лабораторная характеристика бронхиальной астмы у детей, проживающих в регионе с высокой распространенностью описторхоза / О.В. Елисеева // Материалы 45-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации – 2011» / Тюмень, 2011 г. – С. 229-230.
9. Елисеева О.В. Роль Т-регуляторных клеток при бронхиальной астме, протекающей на фоне описторхозной инвазии / О.В. Елисеева // Материалы 45-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации – 2011» / Тюмень, 2011 г. – С. 276-277.
10. Камалтынова Е.М. Распространенность аллергических болезней (астмы, ринита, дерматита) и сенсibilизации у школьников проживающих в городе и сельской местности / Е.М. Камалтынова, Е.Г. Белоногова, Д.С. Гонсорунова, О.В. Елисеева // Материалы 14-й межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины» / Абакан, 2011 г. – С. 42-46.

Условные сокращения

| | |
|-------|---|
| АПС | астма подобные симптомы |
| БА | бронхиальная астма |
| ГЭРБ | гастроэзофагальная рефлюксная болезнь |
| ИФА | иммуноферментный анализ |
| КАП | кожные аллергологические пробы |
| МНК | моноклеарные клетки |
| ОФV1 | объем форсированного выдоха за 1 секунду |
| ПСВ | пиковая скорость выдоха |
| ПЦР | полимеразная цепная реакция |
| FOXP3 | fox head box – Fox (внутриклеточный маркер Т-регуляторных клеток) |
| IgE | иммуноглобулин класса E |
| IL | интерлейкин |
| INF-γ | интерферон γ |
| Th | Т-лимфоцит хелпер |
| Treg | Т-регуляторная клетка |