

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ТАБАКОКУРЕНИЕ

В.В. Гноевых, А.Ю. Смирнова, Ю.С. Нагорнов, Е.А. Шалашова,

А.А. Куприянов, Ю.А. Портнова

Ульяновский государственный университет

valvik@inbox.ru

Резюме

Табакокурение у больных бронхиальной астмой (БА) потенцирует воспаление малых дыхательных путей, ухудшает вентиляционную способность лёгких, оказывает дополнительное негативное влияние на кислородотранспортную функцию крови, вызывает адаптивные морфофункциональные изменения циркулирующего пула эритроцитов, усиливает возникающие дисфункции вегетативной нервной системы, негативно влияет на контроль заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, табакокурение, дисфункции пульмокардиальной системы, контроль БА.

Bronchial asthma and smoking

VV Gnoevyh, AJ Smirnov, YS Nagornov, EA Shalashova,

AA Kupriyanov, Y. Portnova

Ulyanovsk State University

Abstract

Tobacco smoking in bronchial asthma patients expands the inflammation of small airways, worsens lung function, affects negatively the transport of oxygen, causes the adaptive changes of morphological and functional erythrocyte parameters, enhances the arising dysfunctions of autonomic nervous system, reduces asthma control.

Key words: bronchial asthma, tobacco smoking, pulmocardiology dysfunctions, asthma control.

Статья подготовлена в рамках реализации аналитической ведомственной целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы (2009-2011 гг.), проект № 2.1.1/10173

Определение, эпидемиология и факторы риска бронхиальной астмы.

Согласно современным представлениям, бронхиальная астма – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление является причиной развития

бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышке, чувству заложенности в груди и кашлю, особенно по ночам или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности, обструкцией дыхательных путей, которая обратима либо спонтанно, либо под действием лечения (Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, пересмотры 2006, 2007, 2009 гг.).

В основе патофизиологии БА лежит эпизодически возникающая бронхиальная обструкция, для которой характерно ограничение скорости воздушного потока на выдохе. Ведущим морфологическим признаком является воспаление в дыхательных путях, иногда сопровождающееся их структурными изменениями (Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, пересмотры 2006, 2007, 2009 гг., Чучалин А.Г., 2006).

Бронхиальная астма представляет глобальную проблему для здравоохранения – в мире насчитывается около 300 млн. больных БА (Dixon A.E., 2007; Eggleston P.A., 2007; GINA, 2006; Yan D.C., Ou L.S. et al., 2005; Masoli M., 2005; Beasley R., 2004; Ko F.W., Wang H.Y., Wong G.W. et al., 2005), а еще 100 млн., согласно предположениям эпидемиологов, заболеют астмой к 2025 г. Считается, что бронхиальная астма в разных странах мира встречается у 1 - 18% населения (Lai C.K., De Guia T.S., Kim Y.Y., 2003; Neffen H., Fritscher C., Schacht F.C. 2004; Levy G., Chiarella P., Soriano J.B., et al. 2005; Masoli M., 2005, Beasley R., 2004).

По данным Российского респираторного общества на сегодняшний день количество больных бронхиальной астмой в России приближается к 7 млн., однако на учете у пульмонологов состоит всего 1 млн. больных (Федеральная целевая программа РФ «Бронхиальная астма» на 2011-2015 годы, 2009; Чучалин А.Г. 2000, 2003, 2006; Биличенко Т. Н., 1997; Лещенко И.В., 2001; Емельянов А.В., Федосеев Г.Б., Сергеева, 2002; Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., 2006; Княжеская Н.П., 2006).

В Российской Федерации в 2007 году от бронхиальной астмы умерло 3333 человека (Росстат, 2007), а общий коэффициент смертности составил 2,3 на 100000 населения (в США – 0,4). (Федеральная целевая программа РФ «Бронхиальная астма» на 2011-2015 годы, 2009). По данным исследования Регионального благотворительного общественного фонда «Качество жизни», только в 2007 году общие затраты на лечение ХОБЛ и бронхиальной астмы в России составляют около 27,2 млрд. рублей или 1,8% бюджета страны на здравоохранение (Федеральная целевая программа РФ «Бронхиальная астма» на 2011-2015 годы, 2009; Карпушкина А.В., Геппе Н.А., 2007; Цой А.Н., Архипов В.В., Чапурин С.А., 2007).

Известно, что на развитие бронхиальной астмы влияют как внутренние, так и внешние факторы. Считается, что внутренние факторы приводят к развитию заболевания, а внешние факторы провоцируют появление симптомов БА (рис. 1).

ВНУТРЕННИЕ ФАКТОРЫ Генетические, например <ul style="list-style-type: none">• гены, предрасполагающие к атопии• гены, предрасполагающие к бронхиальной гиперреактивности Ожирение Пол
ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ Аллергены <ul style="list-style-type: none">• аллергены помещений: клещи домашней пыли, шерсть домашних животных (собак, кошек, мышей), аллергены тараканов, грибы, в том числе плесневые и дрожжевые• внешние аллергены: пыльца, грибы, в том числе плесневые и дрожжевые Инфекции (главным образом, вирусные) Профессиональные сенсibilизаторы Курение табака <ul style="list-style-type: none">• пассивное курение• активное курение Загрязнение воздуха внутри и снаружи помещений Питание

Рис. 1. Факторы, влияющие на развитие и проявления БА
(Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, пересмотр 2009)

Механизмы повреждающего действия табака.

Одним из основных внешних факторов, провоцирующих появление симптоматики бронхиальной астмы, является табачный дым, который содержит две фракции: газообразующую и фракцию, представленную частицами. Richards R. (1991) сообщает усредненные данные по химическому составу табачного дыма (из расчета на 1 пачку сигарет): Взвешенные частицы: бензопирен - 73-365 мкг; никотин - 438-14,600 мг; N-нитрозоникотин - 1-27 мг; никель - 0-22 мг; кадмий - 584 мкг; полоний - 219-7300 пКи. Газообразующая фракция: формальдегид - 146-657 мг; нитрогеноксидаза - 117-4,380 мг; уретан - 73-255 мг; винилхлорид - 7-117 мкг.

Известно, что курение, подобно ацетилхолину, стимулирует функциональную активность никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (НАР), вызывая их деполяризацию и опосредованно влияет на функциональную активность допамин- и адренергических рецепторов. Первичный эффект никотина состоит в стимуляции НАР (функция агониста), а последующий - в их блокаде (функция антагониста). Оба эффекта формируют толерантность к табакокурению и негативно влияют на бронхиальную проходимость. Блокирующие эффекты никотина на центральные НАР приводят в действие более сложные нейроадаптационные механизмы, чем его агонистическое воздействие. Стимулирующее и блокирующее действие никотина, индивидуальный порог чувствительности к нему, количество холинергических рецепторов и уровень их десенситизации - важнейшие составляющие процесса привыкания к никотину и,

соответственно, к табакокурению (Fagerstrom К.О., Sawe U., 1997; Sherwood N., 1993 и др.).

Выкуривание 15 сигарет в день вызывает полное прекращение двигательной активности ресничек. При длительном воздействии химических компонентов табачного дыма эпителиальные клетки метаплазируются. Этим грубым морфологическим изменениям предшествует продолжительный цилиастиаз. Нарушение мукоцилиарного клиренса способствует развитию и прогрессированию бронхообструктивного синдрома и усиливает процесс колонизации бактериальной флоры.

Органы дыхания играют ключевую роль в процессах биотрансформации компонентов табачного дыма. Биотрансформация химических соединений в легких протекает в две фазы, которые определяются реакциями цитохрома Р-450 и глутатион S-трансферазы. Главными клетками-мишенями для биотрансформации различных химических компонентов, входящих в состав табачного дыма, являются клетки Клара - нецилиарные эпителиальные клетки, количество которых особенно велико в терминальных отделах дыхательных путей. В условиях хронического воспаления дыхательных путей, инициированного табакокурением, функциональная активность клеток Клара снижается, и они в значительной степени теряют способность к биотрансформации химических компонентов табачного дыма. Высокой ферментативной активностью в процессе биотрансформации обладают альвеоциты второго типа, апикальная часть обонятельного эпителия и узелки Брумана, обеспечивающие в совокупности, как первую, так и вторую фазы биотрансформации. Альвеолярные макрофаги депонируют нерастворимые частицы табачного дыма. Их называют биологическими маркерами табакокурения. Другой биомаркер - повышенное содержание никотина в крови. В молоке кормящей матери и в моче ее ребенка при пассивном курении появляется котинин.

Никотин, являясь тромбогенным фактором, вызывает повреждение эндотелиальных клеток крупных и мелких сосудов. Химическая реакция между никотином и оксидом азота приводит к образованию N-нитрозадиминов, которые обладают выраженными опухоленными свойствами. Уретан, бензпирены и хлорид винила также относят к числу канцерогенов. Кадмий и формальдегид оказывает выраженное токсическое действие на все клетки аппарата дыхания. В процессе биотрансформации образуется большое количество промежуточных макромолекул с выраженными альтерирующими свойствами (Чучалин А.Г., 1998).

Табакокурение, в числе других внешних факторов риска БА, приводит к развитию оксидативного стресса (рис. 2) с последующим значительным нарушением

функционирования респираторной системы (Соодаева С.К., 2006; MacNee W., 2000; Kelly F.J., 2003; Groneberg D.A., Quarcoo D., Frossard N., Fischer A., 2004; Miller A.L., Lukacs N.W., 2004; Robinson D.S., 2004; Tillie-Leblond I., Gosset P., Tonnel A.B., 2005).

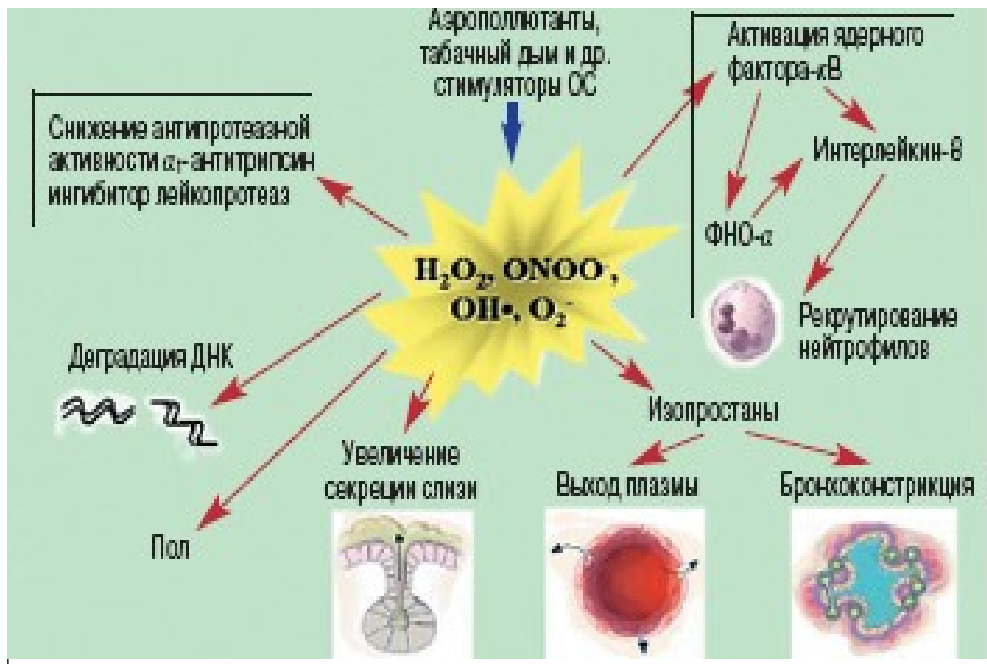


Рис. 2. Окислительный стресс в легких. (Соодаева С.К., 2006).

Табакокурение негативным образом вмешивается в процесс насыщения гемоглобина кислородом, нарушая оксигенацию крови и отдачу кислорода тканям (Уэст Дж., 1988; West J.B., 1990). При курении выделяется окись углерода с образованием карбоксигемоглобина. Сродство CO к гемоглобину в 240 - 350 раз выше, чем у кислорода, поэтому окись углерода вытесняет O₂ из связи с гемоглобином.

Кроме того, в присутствии карбоксигемоглобина кривая диссоциации оксигемоглобина (для гемоглобина, ещё не блокированного CO) смещается влево, изменяется ее форма (из сигмовидной приобретает вид гиперболической кривой (Chandra Rodrigo, 2000), что препятствует выходу O₂ в ткани – рис. 3. (Собурн R.F., 1987; Уэст Дж., 1988; Шмидт Р., Тевс Г., 1996; Гноевых В.В., 2005, Гноевых В.В., Шалашова Е.А., Семёнов В.А. и др., 2005, Гноевых В.В., 2006, 2007; Гноевых В.В., Семёнов В.А. и др., 2008; Гноевых В.В., 2008; Гноевых В.В., Григорьев С.П., Александров О.В. и др., 2008).

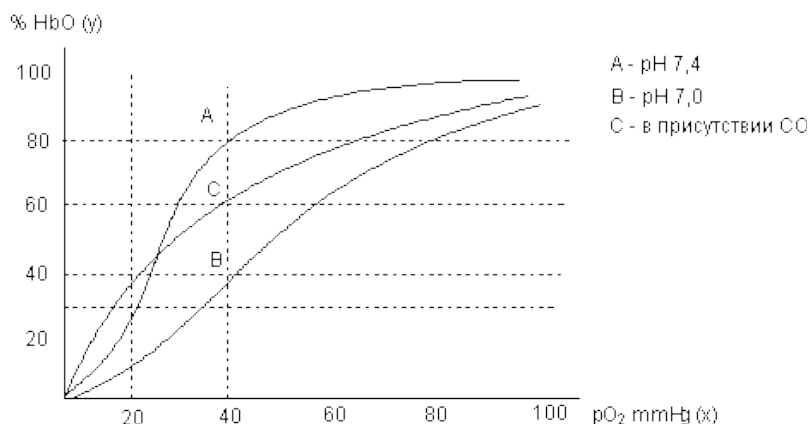


Рис. 3. Влияние СО на насыщение гемоглобина кислородом (по данным Шмидт Р., Тевс Г., 1996; Куценко С.А., 2003)

В крови курильщиков концентрация карбоксигемоглобина колеблется от 2 до 10 и более процентов (у умеренно курящих - в среднем 5%), а у некурящих составляет около 1% (Куценко С. А., 2003; Kaiser H., Schoetzau A., Flammer J. 1997).

Табакокурение и бронхиальная астма.

Россия в настоящее время относится к странам с самой высокой распространенностью табакокурения: мужчины – 60,4%, женщины – 25,2% (Федеральная целевая программа РФ «Бронхиальная астма» на 2011-2015 годы, 2009). Установлено, что курение табака, не являясь непосредственной причиной бронхиальной астмы, приводит к ускоренному ухудшению функции легких, потере контроля над заболеванием и ухудшению ответа на лечение ингаляционными и системными ГКС (Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E., 2004; Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., 2002; Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J., 2004; Siroux V., Oryszczyn M.P., Le Moual N. et al., 2000 и мн. др.).

Больные, страдающие бронхиальной астмой, часто отмечают, что табачный дым является причиной возникновения у них приступообразного кашля, а в более тяжелых случаях – приступов удушья. Табакокурение существенно повышает порог чувствительности к аллергенам, дополнительно сенсibiliзирует больного БА (Биличенко Т.М., 1997; Wahlgren D.R., 2000; Siroux V., Oryszczyn M.P., 2000). Данная закономерность прослеживается и при профессиональной БА. В ряде исследований было показано, что у курящих людей может отмечаться повышенное содержание IgE (Kogevinas et al., 1996).

Табакокурение является важным дополнительным экзогенным фактором формирования гиперреактивности дыхательных путей, играющей ключевую роль в патогенезе бронхиальной астмы. (Биличенко Т.М., 1997; Wahlgren D.R., 2000; Siroux V., Oryszczyn M.P., Le Moual N. et al., 2000; GINA 2002, 2009; Jindal S.K., 2004; Piipari R.,

2004; Thomson N., 2003, 2004). Несвоевременно взятый под контроль воспалительный процесс в дыхательных путях способствует увеличению чувствительности бронхиального дерева больных БА к разнообразным стимулам, в т.ч. к табачному дыму, с развитием состояния хронической гиперреактивности бронхов и прогрессированием бронхиальной обструкции (Cohn L. Elias J.A., Chupp G.L., 2004; James A., 2005).

Установлено, что табакокурение сопровождается значительным повышением количества нейтрофилов и макрофагов (Kuschner W.G., 1996; Kelly F.J., 2003), что подтверждают исследования бронхоальвеолярной жидкости (БАЛ). Нейтрофилёз БАЛ в значительной степени способствует развитию обструкции дыхательных путей вследствие повышения активности нейтрофильной эластазы (Rahman I., MacNee W., 2000; Barnes P.J., 2000; Соодаева С.К., 1998, 2004; Sietta M., Turato G., Facchini F.M., 1997). Вследствие этого у курящих больных БА воспаление в дыхательных путях трансформируется, приобретая нейтрофильные черты (GINA, 2007).

Известно, что в каждой «затяжке» сигаретного дыма содержится около 10^{16-17} молекул оксидантов, важнейшие из которых – H_2O_2 , NO, OH^\cdot , O_2^\cdot и др. (Чучалин А.Г., 1999; «Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease» Eur. Respir. Monogr. 38, 2006). При этом происходит повреждение биологических мембран клеток, входящих в структуру легочной ткани (Macnee W., 2001; Bowler R.P., Barnes P.J. et al., 2004; Beckman J.S., Morrow J.D., 2000; MacNee W., 2000; Montuschi P., Barnes P.J., Roberts L.J., 2004; «Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease». Eur. Respir. Monogr. 38, 2006). Повреждающее действие табачного дыма резко возрастает у лиц с атопическими реакциями и дефицитом антиоксидантов (Rahman I., MacNee W., 2000; Barnes P.J., 2000; Соодаева С.К., 1998, 2004; Sadowska A.M., van Overveld F.J., Gorecka D. et al., 2005).

Курение способно вызывать острый бронхоспазм у больных БА, хотя не у всех больных бронхиальной астмой табачный дым является активным раздражителем (Higenbottam T.W., Feyerabend C., Clark T.J., 1980). Табакокурение и воспаление дыхательных путей при БА приводят к более выраженному снижению показателей функции внешнего дыхания (ФВД), чем воздействие указанных факторов, взятых по отдельности. Выявлена прямая зависимость между числом выкуриваемых сигарет и скоростью снижения вентиляционной функции лёгких. (Kerstens H.A.M., Rijcken V., Schouten J.P. et al., 1997; Lidstrom M., 2001; Заридзе Д.Г., 2002; Чучалин А.Г., 2003; Ивчик Т.В., 2003; Бримкулов Н.Н., 2003; Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни лёгких, вызванной курением табака,

2003; Ноников В.Е., 2004, 2006; Ракита Д.Д., 2004; Антонов Н.С., 2005; Синопальников А.И., Романовских А.Г., 2006; Mannino D. M., 2002, 2006; Trofor A., 2004).

25-летнее мониторирование ОФВ₁ у больных БА (Copenhagen City Heart Study, 1997) выявило более выраженное снижение показателей ФВД у курильщиков по сравнению с некурящими пациентами. Было установлено, что выкуривание больными БА 15 и более сигарет в день на протяжении 10 лет приводит к дополнительному снижению ОФВ₁ на 17,8% как по сравнению с некурящими больными БА, так и некурящими здоровыми лицами (Lange P., Parner J., Vestbo J., Schnohr P., Jensen G., 1998).

При анализе рандомизированного исследования, проводившегося для сравнения эффективности воздействия ингаляций будесонида на маркеры воспаления и функцию внешнего дыхания (ФВД), отмечен положительный эффект лишь у некурящих больных БА. У курильщиков с бронхиальной астмой, в отличие от некурящих лиц, отсутствовала положительная динамика показателей ФВД и уровня эозинофилии (маркера воспаления) даже через 9 месяцев применения высоких доз будесонида (Pedersen B., Dahl R., Karlstrom R. et al., 1996). В других исследованиях было выявлено отсутствие у курящих больных БА положительного влияния ингаляций флутиказона на вариабельность бронхиальной проходимости в метахолиновом провокационном тесте (Convery R., Leitch D., Bromly C., 2000; Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., Thomson L.J., McSharry C.P., Thomson N.C., 2002). Chaudhuri R., Livingston E. (2003) выявили отсутствие клинически значимого прироста ОФВ₁, утренней пиковой скорости выдоха с улучшением контроля бронхиальной астмы у курильщиков, по сравнению с некурящими больными БА, при лечении короткими курсами системных глюкокортикостероидов - ГКС (Chaudhuri R., Livingston E., McMahon A.D., 2003; Maneechotesuwan K., 2010).

Основные механизмы ГКС-резистентности у курящих больных БА связаны с гиперсекрецией слизи в дыхательных путях, снижением плотности β -адренорецепторов на поверхности лимфоцитов и уменьшением количества эозинофилов в мокроте. В последние годы появились сообщения о снижении под влиянием курения и свободных радикалов активности деацетилазы гистонов, являющейся мишенью для ГКС, что может приводить к уменьшению тормозящего влияния ГКС на транскрипцию «воспалительных» генов (Plowite J., Bennett W., Sheetz M. et al., 1988; Laustiola K., Lassilia R., Kaprio J., 1988; Cerveri I., Accordini S., Corsico A. et al. 2003; Barnes P. 2002;). Другой причиной плохого ответа на терапию ГКС у курящих больных БА является «нейтрофилизация» воспаления дыхательных путей ([Chalmers G.W.](#), [MacLeod K.J.](#), [Thomson L.](#), 2001; GINA 2007; Thomson N.C., Chaudhuri K., 2004).

Доказано, что курение матери во время беременности в сочетании с курением других членов семьи значительно увеличивает риск развития БА после рождения ребенка (GINA 2006, 2009; Weitzman M., Dagli E., 2004; Gerald L.B., 2009; Newman R.B., 2010). Пассивное курение в младенческом возрасте и в детстве значительно увеличивает риск развития заболеваний нижних отделов респираторного тракта и снижения респираторных функций, особенно если курят оба родителя («Здоровье лёгких в Европе»: факты и цифры. Русская адаптированная версия “European Lung White Book”, 2003; GINA, 2002; Gilliland F.D., Berhane K., McConnell R. et al., 2000; Nafstad P., Kongerud J., Botten G. et al., 1997; Ferrence R., Ashley M.J., 2000; Environmental tobacco smoke: a hazard to children. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health, 1997). Дети, рожденные от курящих матерей, имеют более высокую вероятность атопических реакций. Имеются данные о повышенной гиперреактивности у детей курильщиков, т.е. такие дети приобретают более высокую чувствительность к токсическому и алергизирующему воздействию компонентов табачного дыма (Soyseth V., 1995; Bakke P.S., Hanoa R., Gulsvik A., 1995).

Клиническая практика свидетельствует о том, что, чем тяжелее протекает бронхиальная астма, тем чувствительнее организм больного к табачному дыму (Чучалин А.Г., 1998; «Asthma». Eur. Respir. Monogr. 23, 2003; Boulet L-P., 2006; Godtfredsen N.S., 2001; Siroux V., 2000). Оказалось, что даже в период контролируемого течения БА, табакокурение значительно ухудшает функционирование пульмокардиальной системы. В частности, достоверно снижается вентиляционная способность лёгких, ухудшается вегетативное обеспечение нейрогуморальной регуляции сердечного ритма, отмечается невыгодное в функциональном отношении увеличение минутного объёма кровообращения в ответ на снижение кислородотранспортной функции крови (Гноевых В.В., 2007; 2008; Гноевых В.В., Григорьев С.П., Александров О.В. и др., 2008; Шалашова Е.А., 2005). Установлено, что пассивное табакокурение также ухудшает течение бронхиальной астмы (Coultas D., 1998; Enrich R.I., 1996).

Маркёры табакокурения.

Учитывая высокую причинную связь курения с более тяжелым течением БА, у каждого курильщика необходимо оценивать индивидуальный статус табакокурения по методике, рекомендованной в практическом руководстве по лечению табачной зависимости (Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Новиков К.Ю., 2001). К классическим диагностическим маркёрам табакокурения относят: высокий уровень СО в выдыхаемом воздухе; повышение концентрации никотина и котинина в крови, моче и слюне;

нейтрофилёз лаважной жидкости из бронхиального дерева; характерные морфологические изменения альвеолярных макрофагов; снижение оксигенации крови (Jarvis M.J., 1980; Чучалин А.Г.. 1998; Уэст Дж., 1988; Бримкулов Н.Н., 2002, Гноевых В.В., 2007). Определение СО в выдыхаемом воздухе имеет большую диагностическую значимость, т.к. данный неинвазивный метод воспроизводим в любых условиях, позволяет получить быстрый и достоверный результат, в том числе непосредственно у постели больного.

Диагностика бронхиальной астмы. Диагностика дисфункций пульмокардиальной системы у курильщиков с БА.

Гиподиагностика БА распространена повсеместно из-за недооценки лёгких и редких эпизодов заболевания, что приводит к постановке диагноза в тот момент, когда течение БА приобретает неконтролируемый характер. Другим важным фактором, приводящим к гиподиагностике, является неспецифическая природа симптомов БА, приводящая к постановке альтернативных диагнозов (Федеральная целевая программа РФ «Бронхиальная астма» на 2011-2015 годы; Чучалин А.Г. 2000, 2003, 2006; Биличенко Т. Н., 1997; Лещенко И.В., 2001; Емельянов А.В., Федосеев Г.Б., Сергеева, 2002; Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., 2006; Н.П.Княжеская, 2006). По данным официальной российской статистики бронхиальную астму легкого течения имеют 20% больных, течение средней степени отмечается у 70%, а тяжелое - у 10% больных.

Из функциональных методов диагностики, в первую очередь рекомендованы спирометрия (СМ) и пикфлоуметрия (ПФМ). Применение СМ и ПФМ позволяет выявить и установить тяжесть бронхиальной обструкции, её обратимость и вариабельность. Для бронхиальной обструкции характерно снижение ОФВ₁ до уровня менее 80% от должного значения, а соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ до уровня менее 70%. Другим спирометрическим критерием БА является прирост ОФВ₁ $\geq 12\%$ (в абсолютных цифрах ≥ 200 мл) или пиковой скорости выдоха – ПСВ $\geq 15\%$ при проведении бронходилатационного теста, что свидетельствует в пользу обратимой бронхиальной обструкции (Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al., 2005; GINA, 2006, 2007, 2009).

Суточную вариабельность бронхиальной проходимости (при БА она, как правило, превышает 20%) оценивают по общепринятой методике с помощью пикфлоуметрии, измеряя ПСВ дважды в сутки в течении 1-2 недель. При однократном утреннем определении пиковой скорости выдоха ориентируются на снижение соотношения минимального значения ПСВ к самому лучшему за недельный период наблюдения (т.н. показатель Min/Max). Для выявления скрытой бронхиальной гиперреактивности рекомендуются тесты с метахолином или гистамином. Отрицательные результаты тестов

помогают исключить диагноз персистирующей БА у пациента, не получающего ИГКС, а положительный результат свидетельствует в пользу БА (Boulet L.P., 2003; Ramsdale E.H., Morris M.M., Roberts R.S. et al., 1985; GINA, 2006).

При проведении диагностики бронхиальной астмы целесообразно провести исследование клинического анализа крови и мокроты (Клинические рекомендации. Бронхиальная астма, под ред. Чучалина А.Г., 2008). Больным БА рекомендуется проведение аллергологического обследования на атопию, поскольку у 61,1-90,5% больных бронхиальной астмой выявляют положительный тест на повышенный уровень специфического иммуноглобулина Е (IgE). Выявление у больных БА аллергии проводят с помощью кожных проб или определения специфических IgE в сыворотке крови. Главным недостатком методов оценки аллергического статуса является то, что положительные результаты тестов не обязательно указывают на аллергическую природу заболевания и на связь аллергена с развитием БА, так как у некоторых пациентов специфические IgE могут обнаруживаться в отсутствие каких-либо симптомов и не играть никакой роли в развитии БА. Наличие соответствующего воздействия аллергена и его связь с симптомами БА должны подтверждаться данными анамнеза (GINA, 2006, 2007; Чучалин А.Г., 2007).

Для оценки оксигенации крови у больных бронхиальной астмой используют транскутанную пульсоксиметрию. «Нормальным» считается насыщение гемоглобина кислородом (SpO_2) от 95 до 97%. Однако указанные цифры характеризуют лишь «условную норму» и не учитывают влияние фактора курения и/или возраста и/или пола больного с хронической бронхообструктивной патологией (Hutton P., Clutton-Brock T., 1993; Stoneham M.D., Saville G.M., Wilson I.H., 1994, 1995; Davidson J.A.H., Hosie H.E., 1994). Определение SpO_2 имеет особенности, связанные с тем, что кровь взрослого человека, кроме восстановленного гемоглобина и оксигемоглобина, содержит еще два вида гемоглобина, не участвующих в транспорте кислорода - метгемоглобин (MetHb) и карбоксигемоглобин (COHb). Как правило, в крови некурящих лиц эти фракции гемоглобина содержатся в низких концентрациях: MetHb – от 0,2 до 0,6%, COHb – от 0 до 0,8% (Fearnley S.J., Manners J.M., 1993; Sinex, J., 1999, Soubani A.O., 2001; Kelly A.M., McAlpine R., Kyle E., 2001).

Применение транскутанной пульсоксиметрии позволяет проводить неограниченное число измерений в любых условиях и эффективно мониторировать состояние кардиореспираторного статуса пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких, в том числе больных БА (Hutton P., 1993; Davidson J.A.H., 1993;

Moyle J.T.B., 1994; Stoneham M.D., 1998; [Van de Louw A., Cracco C., Cerf C. et al.](#), 2001; Kelly A.M.; McAlpine R.; Kyle E., 2001).

Значение транскутанной пульсоксиметрии в определении тактики ведения больных бронхиальной астмы убедительно иллюстрируют результаты недавно проведенных исследований, согласно которым именно степень снижения оксигенации крови определяет необходимость госпитализации при обострении бронхиальной астмы. Оказалось, что при исходном уровне SpO₂ 95-97% в госпитализации нуждались 12% детей с бронхиальной астмой, при SpO₂ 93-94% - 28%, при SpO₂ 90-92% - 45% больных, при SpO₂ 85-89% - 65% больных, а при SpO₂ 80-84 – 100% больных бронхиальной астмой ([Boychuk R.B.](#), [Yamamoto L.G.](#), [De Mesa C.J.](#), 2006).

При уровне SpO₂ < 92% и ОФВ₁ < 50% у больного с ХОЗЛ показано исследование газов крови и кислотно-основного состояния. Исследование газового состава артериальной (артериализированной) крови и кислотно-основного состояния (КОС) проводят микрометодом Astrup, который позволяет выявить артериальную гипоксемию, гипо- и гиперкапнию, снижение уровня насыщения гемоглобина кислородом, респираторный ацидоз или алкалоз, рассчитывать по известным формулам объемное содержание кислорода в артериализированной крови и уровень доставки кислорода.

Исследование альвеолярного газообмена с помощью капнографии позволяет оценить соотношение вентиляции и кровотока, рассчитать объем мертвого пространства и его долю в альвеолярной вентиляции (Виницкая Р.С., 2002). Главное показание для проведения диффузионного теста у больных с БА – это дифференциальный диагноз различных причин ограничения воздушного потока. Капнография выявляет улучшить диагностику хронической дыхательной недостаточности при ХОЗЛ, в том числе у больных бронхиальной астмой на начальных этапах развития данного осложнения.

С помощью исследования variability сердечного ритма было выявлено, что бронхиальная астма приводит к дисбалансу взаимодействия нейрогуморальной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем (Гноевых В.В., 2007). По наблюдениям В.Н. Марченко (2004) у больных бронхиальной астмой variability сердечного ритма характеризуется снижением активности надсегментарного, симпатического и парасимпатического контуров регуляции. В его исследовании показано, что степень нарушения бронхиальной проходимости связана с типом вегетативной регуляции. Наиболее значительные нарушения бронхиальной проходимости выявлены у пациентов с ваготонией или симпатикотонией вне зависимости от абсолютности или относительности их значений.

При постановке диагноза бронхиальной астмы экспертами рекомендуется неинвазивное измерение маркеров воспаления дыхательных путей, которое может быть выполнено путем исследования индуцированной гипертоническим раствором мокроты на наличие эозинофилов и метакроматических клеток. Кроме того, к неинвазивным маркерам воспаления при БА относят повышение уровня оксида азота (NO) и/или окиси углерода (CO) в выдыхаемом воздухе (GINA, 2006, 2007).

Наиболее важное значение для оценки воспаления дыхательных путей имеет анализ уровня CO в выдыхаемом воздухе. Окись углерода - продукт расщепления гема ферментом гем-оксигеназой (ГО), активируемой провоспалительными цитокинами. ГО расщепляет гем на билирубин, свободное железо и монооксид углерода ([Horvóth I., Donnelly L.E., Kiss A., Paredi P., Kharitonov S.A., 1998](#)). Гем-оксигеназа защищает дыхательные пути при оксидативном стрессе (Willis D., Moore A.R., Frederick R., Willoughby D.A., 1996). Описаны две формы гем-оксигеназы: органная ГО₂, которая синтезируется в головном мозге и тестикулах, и индуцируемая ГО₁, которая участвует в процессах расщепления гемма во всех органах. Последняя активируется различными цитокинами. Окись углерода является одной из важнейших сигнальных молекул. Повышение экспираторного CO может отражать уровень гемм-оксигеназы. Гемм-оксигеназа-1 синтезируется в различных клетках респираторного тракта, таких как эпителиальные клетки или клетки воспалительного инфильтрата. В некоторых исследованиях у больных бронхиальной астмой выявлено увеличение продукции ГО₁ альвеолярными макрофагами по сравнению со здоровыми лицами (Lee P.J., Alam J., Sylvester S.L., Inamdar N., Otterbein L., 1996).

P. Paredi, M.J. Leckie et al. (1999) исследовали уровни выдыхаемых CO и NO у некурящих больных атопической БА, не применявших ГКС, до и в течении 20 часов воздействия аллергена. Авторы предположили, что увеличение уровня CO в выдыхаемом воздухе - более чувствительный маркер воспаления при БА, чем увеличение уровня экспираторного NO. В пользу данного предположения свидетельствует обратная корреляционная связь между ростом CO и снижением ОФВ₁ после ингаляции аллергена в раннюю и позднюю фазы аллергического ответа, особенно с учётом того, что у некоторых пациентов во время поздней фазы уровень CO в выдыхаемом воздухе повысился, а NO – не изменился (Paredi P., Leckie M.J. et al., 1999).

Вместе с тем, ряд исследователей считают определение экспираторного CO недостаточно специфичным для оценки выраженности воспаления при БА, поскольку данный показатель повышается не только при бронхиальной астме, но и при ХОБЛ,

бронхоэктазах и фиброзе предстательной железы ([Ramirez-Prieto M.T.](#), [Garcia-Rno F.](#), [Villamor J.](#), 2006; Kharitonov S.A., Wells A.U., O'Connor B.J. et al., 1995; Baraldi E., Azzolin N.M., Biban P., Zacchello F., 1997; Lindberg S., Cervin A., Runer T., 1997). Однако, при установленном диагнозе БА и исключении вышеназванных заболеваний, уровень СО в выдыхаемом воздухе, безусловно, отражает интенсивность воспаления дыхательных путей.

Примечательно, что у некурящих больных с контролируемой БА, получающих адекватную базисную терапию, уровень выдыхаемого СО остаётся в норме ([Zayasu K.](#), [Sekizawa K.](#), et al., 1997; [Horvóth I.](#), [Donnelly L.E.](#), [Kiss A.](#), [Paredi P.](#), [Kharitonov S.A.](#), 1998). В других исследованиях у некурящих больных БА, не принимающих ИГКС, был обнаружен прирост окиси углерода в выдыхаемом воздухе по сравнению со здоровыми лицами (Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, пересмотр 2006, 2007; Sadowska A.M., van Overveld F.J., Gorecka D. et al., 2005; Биличенко Т.Н., Балдуева М.Ф., 2006; Н.П. Княжеская, 2006, Чучалин А.Г., 2007). Таким образом, измерение экспираторного СО – один из лучших способов выявления и мониторинга интенсивности воспаления, вызванного цитокинами и оксидантами, а так же способ контроля эффективности противовоспалительного лечения при бронхиальной астме.

Образование СО у больных бронхиальной астмой дополнительно возрастает при табакокурении, при этом уровень карбоксигемоглобина у «злостных» курильщиков может достигать 10% и более. Логично предположить, что степень оксигенации крови, величина экспираторного СО и карбоксигемоглобина, а также скорость отдачи кислорода в ткани зависят от индивидуальной чувствительности пульмокардиальной системы к табачному дыму, в той или иной степени характеризуя её. Следует отметить, что без анализа уровня карбоксигемоглобина оценка оксигенации крови с помощью транскутанной пульсоксиметрии у курящих больных БА существенно искажается, поскольку не менее 90% карбоксигемоглобина воспринимается датчиком пульсоксиметра, как оксигемоглобин. Проведение СО-метрии выдыхаемого воздуха позволяет определить уровень карбоксигемоглобина, что существенно повышает точность оценки уровня оксигенации крови при хронической бронхообструктивной патологии.

Окись углерода негативно влияет на все этапы транспорта кислорода: нарушается газообмен в легких, образовавшийся при участии СО карбоксигемоглобин ухудшает оксигенацию крови, нарушает доставку и отдачу кислорода тканям, приводя к развитию «синдрома кислородного обкрадывания» (СКО). Алгоритм диагностики и оценки СКО, применимый для клинических условий, до настоящего времени не разработан. До

настоящего времени продолжается активное изучение факторов, влияющих на уровень контроля бронхиальной астмы у курильщиков. Роль нарушений кислородотранспортной функции крови и, в частности, синдрома кислородного обкрадывания, в ухудшении контроля БА требует дальнейшего изучения.

Особый интерес представляет изучение морфофункциональных характеристик циркулирующего пула эритроцитов у курящих больных БА. Для этого чаще всего применяются современные гематологические анализаторы, работа которых основана на применении кондуктометрического метода Культера, принцип которого базируется на измерении амплитуды электрического сигнала при прохождении клеткой измерительного канала. Метод Культера позволяет проводить диагностику нарушений гемоглинообразования (с помощью определения среднего объёма эритроцитов, среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроците, ширины распределения эритроцитов по размерам, гематокрита и др. параметров), оценивая, тем самым, морфофункциональную трансформацию клеток крови (Луговская С.А., Почтарь М.Е., Долгов В.В., 2007).

Газообмен, происходящий в альвеолярно-капиллярной мембране, является началом сложных физиологических процессов, таких как эритроцитарный транспорт и «разгрузка» кислорода в периферических тканях с одновременным удалением CO_2 (Гриппи М.А., 1997). В ряде исследований выявлено, что у курильщиков с ХОБЛ и курильщиков без обструкции отмечается достоверное повышение эритроцитарных показателей в сравнении с некурящими. Табакокурение инициирует повышение гемоглинообразования и пролиферативной активности эритроцитарного ростка костного мозга, что является проявлением компенсаторной реакции на дополнительное усиление гипоксемии у курильщиков (Привалова Е.В., Вавилова Т.В., Кузубова Н.А., 2008; Гноевых В.В., 2007). Проведённые нами исследования (2010-2011 гг.) циркулирующего пула эритроцитов с помощью метода Культера показали, что курение в ответ на дополнительное снижение оксигенации крови приводит к компенсаторному усилению гемоглинообразования, способствует анизоцитозу, увеличению объёма эритроцитов с более высоким содержанием в них гемоглобина, приводит к увеличению гематокрита. Однако отдача кислорода в ткани при этом замедляется.

В последние годы предложен способ выявления ранних дисфункций пульмокардиальной системы с помощью нагрузочной респираторной пробы, основанной на мониторинге оксигенации крови во время произвольного апноэ на вдохе - т. н. «модифицированная пульсоксиметрия» с определением респираторно-газового индекса

(РГИ) – показателя, интегрально характеризующего изменения кислородотранспортной функции крови и процессов регуляции дыхания при курении, а также при ассоциированных с ним хронических обструктивных заболеваниях лёгких (Гноевых В.В., 2007). Формула расчёта РГИ получена в результате стохастического имитационного моделирования изменений оксигенации крови во время произвольного апноэ на вдохе (Рудкевич М.В., 2005; Гноевых В.В., 2007).

Оценка степени контроля у больных БА. Табакокурение и контроль бронхиальной астмы.

Начиная с 2006 г., международные эксперты, учитывая, что главной целью лечения больных бронхиальной астмой является достижение полного контроля над заболеванием и повышение качества жизни вне зависимости от степени тяжести БА, рекомендуют определять уровень контроля БА. В связи с этим введено понятие полностью контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой БА – табл. 1.

Эксперты Российского респираторного общества, наряду с оценкой уровня контроля, рекомендуют сохранить в классификации деление БА по степеням тяжести, поскольку подобный комплексный подход способствует более адекватной экспертной оценке клинического состояния больных и сохранению преемственности в разработке уровней лекарственного обеспечения больных бронхиальной астмой в Российской Федерации (Чучалин А.Г., 2008). Такой подход отражает понимание того, что тяжесть БА зависит не только от выраженности симптомов заболевания, но и от ответа на терапию, причём у конкретного пациента степень тяжести может меняться, как в течение нескольких месяцев или лет, так и в течение короткого промежутка времени.

Таблица 1.

Параметры контроля БА (GINA, 2007, 2009).

Параметр	Контроль	Частичный контроль	Неконтролируемое течение БА
Дневные симптомы	Нет или 2 и менее в неделю	Более 2 в неделю	3 показателя частич. контроля или более имеются в любую неделю
Снижение активности	Нет	Любое	
Ночные симптомы	Нет	Любые	
Потребность в β_2 -агонистах короткого действия	Нет или 2 и менее в неделю	Более 2 в неделю	
Лёгочная функция (ПСВ или ОФВ ₁)	Норма	Менее 80% от наилучшего для данного пациента показателя (если известен)	
Обострения	Нет	≥1 в год	1 в течение любой

			недели
ПСВ – пиковая скорость выдоха; ОФВ ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду			

Известны несколько способов оценки контроля БА:

1. Эксперты Европейского респираторного общества рекомендуют клиницистам учитывать основные параметры контроля бронхиальной астмы, представленные выше в таблице 1 (GINA, 2006, 2007, 2009).
2. Рекомендованы опросники: тест по контролю над астмой (Asthma Control Test, АСТ), опросник по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire, АСQ), опросник для оценки эффективности терапии астмы (Asthma Therapy Assessment Questionnaire, АТАQ), шкала оценки контроля над астмой (Asthma Control Scoring System). Опросники активно применяются при проведении научных исследований и в клинической практике, в том числе при оказании первичной медицинской помощи больным (GINA, 2006, 2007, 2009). Кроме того, опросники специально предназначены для самоконтроля. Пациентам рекомендуется заполнять опросники перед визитом к лечащему врачу, непосредственно во время визита и после него. Современные опросники значительно улучшают комплаенс пациента и врача (GINA, 2007, 2009).

Один из лучших опросников, рекомендованных экспертами, - АСТ-тест (Asthma Control Test). Он разработан с учётом результатов спирометрии, применим для скрининга и позволяет корректировать программу лечения бронхиальной астмы. АСТ-тест повышает эффективность рекомендаций врача, помогает контролировать БА пациентам в любой обстановке (Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al, 2004; Белевский А.С., 2005; GINA, 2006, 2007, 2009; Иванов А.Ф., Черняк Б.А., 2007; Огородова Л.М., 2008). Тест состоит из 5 вопросов, ответы на которые представлены в виде пятибалльной шкалы.

В ряде исследований выявлена достоверная корреляция между уровнем контроля БА, определенного с помощью АСТ-теста, и значением ОФВ₁ (Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al., 2004; Shatz M., Zeigert R.S., Vollmer W.M., 2006, Огородова Л.М., 2008). Установлена обратная зависимость между контролем бронхиальной астмы и интенсивностью воспаления дыхательных путей, оценённого по уровню оксида азота в выдыхаемом воздухе (G. Senna и соавт., 2007). Кроме того, выявлена взаимосвязь бронхиальной гиперреактивности с уровнем контроля БА по данным АСТ-теста (Черняк Б.А., Иванова А.Ф., 2008; Brannan J.D., 2010).

3. Boulet et al (Boulet L-P, Boulet V, Milot J. , 2002, Leblanc A, Robichaud P, Lacasse Y, Boulet LP, 2007) разработали интегральную шкалу оценки контроля бронхиальной астмы (Asthma Control Scoring System), учитывающую не только субъективные данные (количество приступов, частота использования короткодействующих β_2 -агонистов и др.), но и результаты лабораторно-инструментальной диагностики (ОФВ₁, вариабельность ПСВ при пикфлоуметрии, степень эозинофилии индуцированной мокроты).

Campbell J.D. et. al. (2008), сравнив результаты одновременного применения трёх различных методов контроля БА, выявили прямую корреляционную взаимосвязь между различными методами в уровне оценки контроля бронхиальной астмы и расчетах экономических затрат, но при этом отметили существенные различия в структуре распределении больных бронхиальной астмой по степени контроля (Campbell J.D., Blough D.K., Sullivan S.D., 2008).

Следует учесть, что термин «полный контроль БА» означает устранение проявлений заболевания, а не его излечение. Это касается клинических проявлений БА, маркёров воспаления и иных признаков заболевания. Так, исследование AIRE (Asthma Insights and Reality in Europe, 1998-1999) показало, что только у 5 % больных БА была контролируемой, при этом число пациентов, регулярно использующих ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), не превысило в европейских странах 30 %. Исследование NHWS (The National Health and Wellness Survey), проведенное в 5 странах Европы в 2006–2007 годах, в котором использовался тест по контролю над астмой (Asthma Control Test – АСТ), продемонстрировало значительное увеличение доли пациентов с контролируемой БА – в среднем до 45% (от 28% в Германии до 55% в Испании). Примечательно, что при этом большинство пациентов, несмотря на наличие явных симптомов заболевания, считали, что астма находится под контролем. Авторы указанного и ряда других исследований отметили, что недооценка тяжести состояния и переоценка результатов лечения широко распространены в популяции больных бронхиальной астмой (Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B. и др., 2000; Огородова Л. М., Деев И. А., Селиванова П. А., 2007; Головачева Г.А., 2009).

Анализ многочисленных литературных источников позволяет сделать вывод о необходимости комплексного подхода для оценки контроля БА, поскольку ни один из рекомендованных методов не дает исчерпывающего представления о состоянии пациента (GINA-2009; Bateman E.D., Frith L.F., Woodcock A.A., Bagdonas A., Boonsawat W., Gibbs

M.R., Bousquet J., Bateman E.D. , 2007; Bateman E.D, Clark T.J.H., Frith L., Bousquet J., Busse W.W., Pedersen S.E., 2007; Levy M.L., 2008; Mancuso C.A., 2008).

Проведённые нами в 2008-2011 гг. комплексные исследования показали, что курение негативно влияет на контроль бронхиальной астмы. Так, у некурящих больных контролируемое течение БА (GINA 2007, 2009) наблюдалось у 22%, частично контролируемое – у 41% и неконтролируемое течение – у 22% пациентов. По результатам АСТ-теста полный контроль над симптомами астмы (≥ 25 баллов) был выявлен у 35%, частичный (20-24 балла) - у 22%, а неконтролируемое течение (< 20 баллов) – у 43% больных БА (табл. 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика больных бронхиальной астмой по степени контроля.

Признак	Банк, n = 47	БАк, n = 46
Степень контроля БА согласно рекомендациям GINA, 2007		
Контролируемая БА, ОЧ (95% ДИ)	0,22 (0,05-0,39)	0,07 (0,03-0,17) **
Частично контролируемая БА, ОЧ (95% ДИ)	0,41 (0,22-0,6)	0,19 (0,04-0,32) **
Неконтролируемая БА, ОЧ (95% ДИ)	0,37 (0,18-0,56)	0,74 (0,58-0,89) **
Степень контроля по АСТ-тесту		
25 баллов ОЧ (95% ДИ)	0,35 (0,16-0,54)	0,11 (0,05-0,23) **
20-24 балла ОЧ (95% ДИ)	0,22(0,05-0,39)	0,16 (0,03-0,29) **
менее 20 баллов ОЧ (95% ДИ)	0,43 (0,24-0,62)	0,73 (0,57-0,89) **
Средний бал по АСТ-тесту (M \pm SD)	19,1 \pm 6,18	14,0 \pm 5,17**
Степень контроля БА с использованием Asthma Control Scoring System of Boulet et al.		
ШКК, %	68,3	57,0
ШФК, %	65,3	48,3**
ОШК, %	73,2	62,1**
Средний койко-день в зависимости от степени контроля (баллы АСТ-теста)		
Средний койко-день (M \pm SD)	11,5 \pm 5,02	14,0 \pm 4,59**
Койко-день при ≥ 25 баллах (M \pm SD)	9,0 \pm 1,60	10,5 \pm 0,71
Койко-день при 20-24 баллах (M \pm SD)	8,1 \pm 2,60	9,4 \pm 3,41
Койко-день при ≤ 20 баллах (M \pm SD)	14,5 \pm 5,51	17,9 \pm 4,12**

ШКК – шкала клинического контроля; ШФК – шкала физиологического контроля; ОШК – общая шкала контроля бронхиальной астмы; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; ** – достоверное ($p < 0,05$) отличие показателя от группы некурящих и курящих больных БА (критерий Фишера или тест Манна-Уитни).

У курильщиков с персистирующей БА контролируемое течение БА (GINA 2007, 2009) мы выявили лишь у 7%, частично контролируемое наблюдалось у 41% и неконтролируемое течение – у 74% больных. По результатам АСТ-теста полный контроль был выявлен у 11%, частичный – у 16%, а неконтролируемой течение – у 73% курильщиков с БА. Курение значительно ухудшило ($p = 0,000$) степень контроля данного заболевания по среднему уровню АСТ-теста с 19,2 \pm 6,0 баллов в группе БАНк до 14,9 \pm 5,9 баллов в группе курящих больных БА.

Структурный анализ с использованием Asthma Control Scoring System of Boulet et al. показал, что курение, в первую очередь, негативно влияет на физиологическую составляющую общего контроля БА в сочетании с тенденцией к ухудшению клинического контроля над астмой. В результате средняя продолжительность койко-дня возросла ($p < 0,05$) с $11,5 \pm 5,02$ в ГС до $14,5 \pm 4,59$ у курильщиков с бронхиальной астмой.

Анализ многочисленных литературных источников приводит к выводу о необходимости дальнейшего изучения влияния табакокурения на выраженность воспаления, клинические проявления и функциональные характеристики пульмокардиальной системы у больных бронхиальной астмой.

Литература:

1. Антонов Н.С. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний в России // Пульмонология, 2006.-4.-83-8;
2. Белевский А.С. Тест контроля астмы – «новая игрушка» или важный инструмент // Атмосфера. Пульмонология и аллергология, 2005.-1.-33-4;
3. Биличенко Т.Н., Балдуева М.Ф. Значимость измерения окиси азота выдыхаемого воздуха при болезнях органов дыхания // Пульмонология, 2006.-6.- 118-22;
4. Биличенко Т. Н. Бронхиальная астма. Под ред. А. Г. Чучалина, М.: 1997.-458;
5. Бримкулов Н.Н., Винников Д.В. Особенности табачной зависимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология, 2002.-№4.-21-4;
6. Веницкая Р.С. Капнография в диагностике лёгочной недостаточности, 2002.-
<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=5835>;
7. Геппе Н.А. Современные представления о тактике лечения бронхиальной астмы у детей // РМЖ, 2002.- т.10. -7.- 353-58;
8. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006. Русская версия под редакцией академика РАМН Чучалина А.Г. М.: «Атмосфера», 2007.-1-160;
9. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2007. Русская версия под редакцией академика РАМН Чучалина А.Г. М.: «Атмосфера», 2008.-1-160;
10. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. (Global Initiative for Asthma, GINA), пересмотр 2009 г. (<http://www.ginasthma.org>);
11. Гноевых В.В. Эффективность адаптации респираторной системы к курению у студентов медицинских вузов при никотинассоциированном риске хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология, 2005.- т.15.-№3.-69-73;
12. Гноевых В.В. Никотинассоциированные особенности качества жизни у больных бронхиальной астмой молодого возраста/В.В. Гноевых, В.А. Семенов, Е.А. Шалашова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Серия «Медицинские науки», 2006.-№ 1 (22).-81-91;

13. Гноевых В.В. Дисфункции пульмо-кардиальной системы при табакокурении у лиц молодого возраста и хронические обструктивные заболевания лёгких // Автореф. дисс. на соискание уч. ст. доктора мед. наук, Ульяновск, 2007.-41 стр.;
14. Гноевых В.В. Математическое моделирование ранних никотинассоциированных дисфункций пульмо-кардиальной системы на начальных этапах развития ХОБЛ // Пульмонология, 2007.-№2.-63-7;
15. Гноевых В.В. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. Издание для практикующих врачей и исследователей: монография.-Ульяновск: УлГУ, 2007.-ISBN 978-5-88866-276-2.-174 стр.;
16. Гноевых В.В. Нозологические последствия табакокурения среди лиц молодого возраста/В.В. Гноевых, В.А. Семёнов, А.Ю. Смирнова, Е.А. Шалашова, Л.А. Бесова, А.А. Куприянов, М.Ю. Зверев, Р.М. Хайретдинова // Вестник новых медицинских технологий, 2008.-т. XV.-№2.-110-12;
17. Гноевых В.В. Дисфункции кардиореспираторной системы при табакокурении у лиц молодого возраста/В.В. Гноевых, С.П. Григорьев, О.В. Александров, В.А. Семёнов, А.Ю. Смирнова, А.А. Куприянов, Р.М. Хайретдинова // Российский медицинский журнал, 2008.-№4.-13-7;
18. Гноевых В.В. Дисфункции пульмокардиальной системы у лиц молодого возраста в процессе адаптации к табакокурению // Клиническая физиология кровообращения, 2008.-№2.-53-62;
19. Головачева Г.А. Анализ основных причин неконтролируемого течения бронхиальной астмы // Сибирский медицинский журнал, 2009, № 4.-128-30;
20. Гриппи М.А. Патофизиология легких: Пер. с англ. Под ред. Ю.В. Наточина.-М.: Бином; 1997.109-53;
21. Емельянов А.В., Федосеев Г.Б., Сергеева Г.Р., Иванова Н.И., Зибрина Т.М. и др. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга. // Аллергология. 2002. №2.-10-5;
22. Заридзе Д.Г. Курение - основная причина высокой смертности россиян/ Д.Г. Заридзе, Р.С. Карпов, С.М. Киселева и др. // Вестник РАМН, 2002.- №9.-40-5;
23. Здоровье лёгких в Европе»: факты и цифры. Адаптированная версия «White Book»/пер. А.Г. Чучалина, Н.С. Антонова, Е. Корягиной, 2003;
24. Ивчик Т.В. Факторы риска хронической обструктивной болезни лёгких/ Т.В. Ивчик, А.Н. Кокосов, Е.Д. Янчина и др. // Пульмонология, 2003.-т. 13.-№3.-6-15;
25. Иванов А.Ф., Черняк Б.А. Показатели контроля бронхиальной астмы и их взаимосвязь с неспецифической гиперреактивностью бронхов у молодых больных // Пульмонология, 2007.-№5.-19-23;
26. Карпушкина А.В., Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Коростовцев Д.С, Малахов А.Б. и др. Многоцентровое открытое рандомизированное клинико-экономическое исследование различных режимов фармакотерапии при лечении среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у детей // Аллергология, 2004.-№3.-24-32;

- 27.** Княжеская Н.П. Основные принципы диагностики, классификации и лечения бронхиальной астмы // Consilium-medicum, 2006.-т. 8.-№3;
- 28.Княжеская Н.П. Легкая персистирующая астма: вопросы диагностики, лечения и контроля // Атмосфера. Пульмонология и аллергология, 2006.-№4.-26-30;
- 29.Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни лёгких, вызванной курением табака. Методические рекомендации Министерства здравоохранения и социального развития РФ №2002/154. М., 2003;
- 30.Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. Под ред. академика РАМН Чучалина А.Г. Москва: Атмосфера, 2008.-224;
31. Куценко С. А Основы токсикологии, 2003.-т. 4.-119;
32. Лещенко И.В. Распространенность бронхиальной астмы в Свердловской области// Пульмонология, 2001.- 2.- 50-5;
- 33.Луговская С.А., Почтарь М.Е., Долгов В.В. Гематологические анализаторы. Интерпретация анализов крови. Метод. рекомендации. М.: «Триада», 2007.-17-103;
34. Ноников В.Е. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ): диагностика и лечение // Consilium Medicum, 2004.-т.6.-№1;
35. Ноников В.Е. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: терапия при стабильном течении // Consilium Medicum, 2006.-т.8.-№3.-66-70;
- 36.Огородова Л. М., Деев И. А., Селиванова П. А. GINA 2006: Контроль астмы как основная цель лечения и критерий эффективности терапии // Пульмонология, 2007. – № 6.– 42 – 45.
- 37.Привалова Е.В., Вавилова Т.В., Кузубова Н.А. Морфофункциональные характеристики эритроцитов у курильщиков с обструктивной болезнью легких // Пульмонология, 2008.-№6.- 48 -52;
- 38.Ракита Д.Д. Влияние курения на течение хронической обструктивной болезни лёгких // Дисс. на соискание уч. ст. канд. мед.наук, Рязань, 2004.-124 с.;
- 39.Рудкевич М.В. стохастическая имитационная модель одного механизма пульмо-кардиальной системы. Дисс. на соискание уч. ст. канд. ф.-м.н. Ульяновск, 2005.-104с.;
- 40.Синопальников А.И. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни лёгких/А.И. Синопальников, А.Г. Романовских // Атмосфера. Пульмонология и аллергология, 2006.-№3.-15-22;
41. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология, 2006.-5.-122-26;
42. Соодаева С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. М.: «Бином»; 1998.-92–110;

43. Соодаева С.К., Лисица А.В., Кубышева Н.И. и др. Перспективы применения антиоксидантов в клинике внутренних болезней. «Атмосфера», 2004; 1(12): 55–6;
44. Уэст Дж. Физиология дыхания. Основы.-М.-«Мир», 1988.-200 с.;
45. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. СПб.: Нордмедиздат, 2006;
46. Федеральная целевая программа «Бронхиальная астма» 2011-2015 годы). М., 2009;
47. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни лёгких. М.: Бином, 1999.-512 с.;
48. Чучалин А.Г. Практическое руководство по лечению табачной зависимости/ А.Г. Чучалин, Г.М. Сахарова, К.Ю. Новиков // РМЖ, 2001.-т.9.-№21.-904-11;
49. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.Е. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой // Пульмонология, 2006, №6.-94-102;
50. Цой А.Н., Архипов В.В., Чапурин С.А. Фармакоэкономическое исследование новой концепции применения симбикорта у больных бронхиальной астмой // Пульмонология, 2007.-№3.-34-40;
51. Шалашова Е.А. Диагностика ранних изменений функционального состояния кардиореспираторной системы у больных бронхиальной астмой //Автореферат дисс. на соискание уч. степени к. м. н., Ульяновск, 2006.-24 стр.;
52. Шмидт Р. Физиология человека. Пер. с англ. под ред. Костюка П.Г./Р. Шмидт, Г. Тевс. М.: «Мир», 1996;
53. Asthma. European Respiratory Monograph 23/Edited by Chung F., Fabbri L.M., European Respiratory Society J., 2003.-V. 8.-458 pp.;
54. Bakke P.S. Educational level and obstructive lung disease given smoking habits and occupational airborne exposure: A Norwegian Community Study/ P.S. Bakke, R. Hanao, A. Gulsvik // Am. J. Epidemiol., 1995.-141.-1080-88;
55. Baraldi E., Azzolin N.M., Biban P., Zacchello F. Effect of antibiotic therapy on nasal nitric oxide concentration in children with acute sinusitis // Am. J. Respir. Crit Care Med., 1997.-155.-1583–1680;
56. Barnes P. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids// Eur Respir J, 2002.-19.-182–91;
57. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J., Busse W.W., Clark T.J., Pauwels R.A., et al. Can guideline_defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study // Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2004.-170(8).-836-44;
58. Bisgaard H., Loland L., Oj J.A. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast // Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1999.- 160.-1227–231;
59. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from <http://www.ginasthma.org>, 2004;

60. Beckman J.S. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly/ J.S. Beckman, W.H. Koppenol // *Am. J. Physiol.*, 1996.-271.-1432–37;
61. Boulet L-P, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? // *Chest*, 2002.-122.-2217-23;
62. Bousquet J., Jeffery P.K., Busse W.W., Johnson M., Vignola A.M. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000.-161(5):1720-45;
63. [Boychuk R.B.](#), [Yamamoto L.G.](#), [De Mesa C.J.](#), [Kiyabu K.M.](#) Correlation of initial emergency department pulse oximetry values in asthma severity classes (steps) with the risk of hospitalization // [Am. J. Emerg. Med.](#), 2006 Jan.-24(1).-48-52;
64. Bowler R.P. The role of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease/ R.P. Bowler, P.J. Barnes, J.D. Crapo // *J. COPD*, 2004.-2.-255–77;
65. Brannan J.D. Bronchial hyperresponsiveness in the assessment of asthma control: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance // *Chest*, 2010.-138(2 Suppl).-11S-7S;
66. Campbell J.D., Blough D.K., Sullivan S.D. Comparison of guideline-based control definitions and associations with outcomes in severe or difficult-to-treat asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol*, 2008.-101.-474–81;
67. Cerveri I., Accordini S., Corsico A., et al. Chronic cough and phlegm in young adults // *Eur. Respir. J.*, 2003.-22.-13–417;
68. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., Thomson L.J., McSharry C.P., Thomson N.C. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma // *Thorax*, 2002.-57.-226–30;
69. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., Thomson L.J., McSharry C.P., Thomson N.C. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma // *Thorax*, 2002.-57.-226–30;
70. Chandra R. The Effects of Cigarette Smoking on Anesthesia // *Anesth. Prog.*, 2000.- 47.-143-50;
71. Chaudhuri R., Livingston E., McMahon A.D., Thomson L., Borland W., Thomson N.C. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003.-168.-1308–11;
72. Coburn R.F. Carbon monoxide toxicity // In Fahri L.E., Tenney S.M. (eds.) *Handbook of Physiology*, Sect. 3: The Respiratory System, Vol. IV. Bethesda. Amer. Physiology Soc., 1987.-176-94;
73. Cohn L., Elias J.A., Chupp G.L. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression // *Ann. Rev. Immunol.*, 2004.-22.-789-815;

74. Convery R., Leitch D., Bromly C., Ward R., Bartlett G., Hendrick D. Effect of inhaled fluticasone propionate on airway responsiveness in treatment-naive individuals: a lesser benefit in females // Eur. Respir. J., 2000.-15.-19-24;
75. Coultas D. Passive smoking and risk of adult asthma and COPD: an update // Thorax, 1998.-53.-381-87;
76. Davidson J.A.H., Hosie H.E. Limitations of pulse oximetry: respiratory insufficiency - a failure of detection // BMJ, 1993.-307.-372-73;
77. Dixon A.E. Asthma in American Indian adults: the Strong Heart Study // Chest, 2007.-131(5).-1323-30;
78. Ehrich R.I. Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking/ R.I. Ehrich, D. Toit, E. Jordaan et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1996.-154.-681-8;
79. Eggleston P.A. The environment and asthma in US inner cities // Chest, 2007; 132(5 Suppl)/- 782-8;
80. Environmental tobacco smoke: a hazard to children. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health // Pediatrics, 1997.-99.-639-42;
81. Fagerstrom K. O./K.O. Fagerstrom, U. Sawe // Cardiovasc. Risk Factor, 1997.-Vol. 6.-№3.- 135
82. Fearnley S.J., Manners J.M. [Pulse oximetry artifact in a patient with a right ventricular myxoma](#) // Anaesthesia, 1993.-48(1).-87-8;
83. Ferrence R. Protecting children from passive smoking/R. Ferrence, M.J. Ashley // BMJ, 2000.-321.-310-311;
84. Gerald L.B. Changes in environmental tobacco smoke exposure and asthma morbidity among urban school children // Chest, 2009.-135(4).-911-6;
85. Gilliland F.D. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function/F.D. Gilliland, K. Berhane, R. McConnell et al. // Thorax, 2000.-55.-271-276;
86. Godtfredsen N.S. Changes in smoking habits and risk of asthma: a longitudinal population based study/N.S. Godtfredsen, P. Lange, E. Prescott et al. // Eur. Respir. J., 2001.-18.-549-54;
87. Groneberg D.A., Quarcoo D., Frossard N., Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases // Allergy, 2004.-59(11).-1139-52;
88. [Horváth I.](#), [Donnelly L.E.](#), [Kiss A.](#), [Paredi P.](#), [Kharitonov S.A.](#), [Barnes P.J.](#) Raised levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker of oxidative stress // [Thorax](#), 1998 Aug.-53(8).-668-72;
89. [Higenbottam T.W.](#), [Feyerabend C.](#), [Clark T.J.](#) Cigarette smoking in asthma // [Br. J. Dis. Chest](#), 1980 Jul.-74(3).-279-84;
90. Hutton P., Clutton-Brock T. The benefits and pitfalls of pulseoximetry // BMJ, 1993.-307.-457-458;

91. Ilowite J., Bennett W., Sheetz M., Groth M., Nierman D. Permeability of the bronchial mucosa to ^{99m}Tc-DTPA in asthma // *Am Rev Respir Dis*, 1988.-139.-1139-43;
92. James A. Airway remodeling in asthma // *Curr Opin Pulm Med*, 2005.-11(1).-1.-6;
93. Jarvis M.J. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake/ M.J. Jarvis, M.A. Russel, Y. Saloojee // *BMJ*, 1980.-281.-484-5;
94. Jindal S.K. The relationship between tobacco smoke & bronchial asthma/ S.K. Jindal, D.Gupta // *Indian J. Med. Res.*, 2004.-Vol. 120(5).-443-53;
95. Kaiser H., Schoetzau A., Flammer J. Blood flow velocity in the extraocular vessels in chronic smokers // *Br. J. Ophthalmol.*, 1997.-81.-133-5;
96. Kharitonov S.A. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide/S.A. Kharitonov, R.A. Robbins, D. Yates et al. // [Am. J. Respir. Crit. Care Med.](#), 1995.-152(2).-609-12;
97. Kerstens H.A.M. Decline of EFV1 by age and smoking status: facts, figures an fallacies/H.A.M. Kerstens, B. Rijcken, J.P. Schouten et al. // *Thorax*, 1997.-52.-820-7;
98. Ko F.W., Wang H.Y., Wong G.W., Leung T.F., Hui D.S., Chan D.P., et al. Wheezing in Chinese schoolchildren: disease severity distribution and management practices, a community_based study in Hong Kong and Guangzhou // *Clin. Exp. Allergy*, 2005.-35(11).-1449-56;
99. Kogevinas, Anto M., Soriano J.M., Tobia A. The risk of asthma attributable to occupational exposures: a population based study in Spain (Spanish Group of the European Asthma Study) // *Am. J. Resp. and Crit. Care Med.*, 1996.-154.-137-43;
100. Kelly A.M., McAlpine R., Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of COPD? // *Resp. Med.*, 2001.-95.-336-40;
101. Kuschner W.G. Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults/W.G. Kuschner, A. D'Alessandro, H. Wong et al. // *Eur. Respir. J.*, 1996.-9(10).-1989-94;
102. Lai C.K., De Guia T.S., Kim Y.Y., Kuo S.H., Mukhopadhyay A., Soriano J.B., et al. Asthma control in the Asia_Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia_Pacific Study // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003.-111(2).-263-8;
103. Lange P., Parner J., Vestbo J., Schnohr P., Jensen G. A 15 year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma // *N Engl J Med*, 1998.-339.-1194-200;
104. Laustiola K., Lassilia R., Kaprio J., Koskenvuo M. Decreased beta-adrenergic receptor density and catecholamine response in male cigarette smokers: a study of monozygotic twin pairs discordant for smoking // *Circulation*, 1988.-78.-1234-40;
105. Lenney W. The burden of pediatric asthma // *Pediatr Pulmonol Suppl*, 1997.-15.-13-6;
106. Levy M.L. Guideline-defined asthma control: a challenge for primary care // *Eur. Respir.*, 2008.-31.-229-31;

107. Lee P.J., Alam J., Sylvester S.L., Inamdar N., Otterbein L., Choi A.M.K. Regulation of heme oxygenase-1 expression in vivo and in vitro in hyperoxic lung injury // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1996.-14.- 556.-68;
108. Lindberg S., Cervin A., Runer T. Nitric oxide (NO) production in the upper airways is decreased in chronic sinusitis // *Acta Otolaryngol.*, 1997.-117.-113–17;
109. Lindstrom M. Smoking, respiratory symptoms and diseases/ M. Lindstrom, J. Kotaniemi, E. Jonson et al. // *Chest*, 2001.-119.-852–861;
110. Mancuso C.A. Patient-reported and physician-reported depressive conditions in relation to asthma severity and control // *Chest*, 2008.- 133(5).- 1142-8;
111. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report // *Allergy*, 2004.-59(5).-469-78;
112. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur. J. Pharmacol.*, 2001.-429.-195–207;
113. Mannino D.M. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity // *Chest*, 2002.-5(Suppl).-121S-6S;
114. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Eur. Respir. Monograph* 38/Edited by Siafakas N.M. // *European Respiratory Society J*, 2006.-V. 11.-475 pp.;
115. Maneechotesuwan K. Loss of control of asthma following inhaled corticosteroid withdrawal is associated with increased sputum interleukin-8 and neutrophils // *Chest*, 2007.-132(1).-98-105;
116. Miller A.L., Lukacs N.W. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease // *Immunol Allergy Clin. North. Am.*, 2004.-24(4).-667-83;
117. Moyle J.T.B. Pulseoximetry. Principles and Practice Series. Editors: Hahn C.E.W. and Adams A.P. // *BMJ Publishing*, London, 1994;
118. Montuschi P. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress/ P. Montuschi, P.J. Barnes, L.J. Roberts // *FASEB J.*, 2004.-18.-1791–800;
119. Nafstad P., Kongerud J., Botten G., Hagen J.A., Jaakkola J.J. The role of passive smoking in the development of bronchial obstruction during the first 2 years of life // *Epidemiology*, 1997.-8(3).-293.-7;
120. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, et al. development of asthma control test: a survey for assessing asthma control // *J Allergy and Clinical Immunology*, 2004.- 113. -59-65;
121. Neffen H., Fritscher C., Schacht F.C., Levy G., Chiarella P., Soriano J.B., et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey // *Rev. Panam Salud Publica*, 2005.-17(3).-191-7;
122. Newman R.B. The effect of active and passive household cigarette smoke exposure on pregnant women with asthma // *Chest* .-2010.-137(3).- 601-8;

123. Paredi P., Leckie M.J., Horvath I., Allegra L., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Changes in exhaled carbon monoxide and nitric oxide levels following allergen challenge in patients with asthma // *Eur Respir J*, 1999.-13.-48-52;
124. Pellegrino R.. Assessing the reversibility of airway obstruction/ R. Pellegrino, J.R. Rodarte, V. Brusasco // *Chest*, 1998.-114.-1607-12;
125. Pedersen B., Dahl R., Karlstrom R., Peterson C., Venge P. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in one-year trial with inhaled budesonide // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996.-153.-1519-29;
126. Piipari R.. Smoking and asthma in adults/ R. Piipari, J.J.K. Jaakkola, N.J Jaakkola et al. // *Eur. Respir. J.*, 2004.-24(5).-734-39;
127. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in (AIRE) Study // *Eur. Respir. J.*, 2000.-16.- 802-7;
128. [Rahman I](#), [Morrison D](#), [Donaldson K](#), [MacNee W](#). Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996 Oct.-54(4 Pt 1).-1055-60;
129. [Ramírez-Prieto MT](#), [García-Río F](#), [Villamor J](#). Role of oxidative stress in respiratory diseases and its monitoring // *Med Clin (Barc)*, 2006 Sep 16.-127(10).-386-96;
130. Ramsdale E. H., Morris M. M., Roberts R. S., Hargreave F. E. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol*, 1985.- 75.- 73-7;
131. Robbins R.A., Barnes P.J., Springall D.R., et al. Expression of inducible nitric oxide in human lung epithelial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994.-203.-209-18;
132. Sadowska A.M., van Overveld F.J., Gorecka D. et al. The interrelationship between markers of inflammation and oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: modulation by inhaled steroids and antioxidant // *Respir. Med.*, 2005.-99.-241-49;
133. Saetta M. CD8zT-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease/M. Saetta, A. Di Stefano, G. Turato, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998.-157.-822-826;
134. Sinex, J. Pulse oximetry: principles and limitations // *Am J Emerg Med.*, 1999.-17(1).-59-67;
135. Siroux V, Pin I, Oryszcyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study // *Eur. Respir. J.*, 2000.-15.-470-77;
136. Shatz M., Zeigert R.S., Vollmer W.M. Predictors of future long-term asthma control // *J. Allergy and Clinical Immunology*, 2006.-118.-1048;
137. Sherwood N. Effects of nicotine on human psychomotor performance // *Human Psychopharmacology.: Clinical and Experimental*, 1993.-Vol. 8.-155-84;
138. Soubani A.O. Noninvasive monitoring of oxygen and carbon dioxide // *Am. J. Emerg. Med.*, 2001.-19(2).-141-46;

139. Soyseth V., Postnatal maternal smoking increases the prevalence of asthma but not of bronchial hyperresponsiveness of atopy of their children/ V. Soyseth, J. Kongerud, J. Boe // Chest, 1995.-107(2).-389-94;
140. Stoneham M.D.,Saville G.M.,Wilson I.H. Knowledge about pulse oximetry among medical and nursing staff // Lancet, 1994.-334.-1339-42;
141. Tillie-Leblond I.,Gosset P., Tonnel A.B. Inflammantory events in severe acute asthma // Allergy, 2005.- V.60.- 1.- 23-9;
- 142.Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking // Eur. Respir J, 2004.-24.-822-33;
143. Thomson NC, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities // Curr Opin Pulm Med, 2009.-15.-39–45;
- 144.Trofor A. Health disorders related to tobacco use and passive smoking // ERS Learning Resources: Smoking cessation, Bucharest, 2004.-<http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id=1848>;
- 145.Trofor A. Polyaddictions Part I // ERS Learning Resources: Smoking cessation, Bucharest, 2004. -<http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id=1848>;
- 146.Van de Louw A./A. [Van de Louw, C. Cracco, C. Cerf et al.](#) // Intens. Care Med.-2001.-27.-1606-13;
- 147.Wahlgren D.R. Involuntary smoking and asthma/D.R. Wahlgren, M.F. Hovell, E.O. Meltzer et al. // Curr. Opin. Pulm. Med., 2000.-6.-31-6;
148. Weitzman M. Maternal smoking and childhood asthma/ M. Weitzman, S. Gortmaker, D.K. Walker et al. // Pediatrics, 1990.-85.-505-11;
149. Willis D, Moore AR, Frederick R,Willoughby DA. Heme oxygenase: a novel target for the modulation of the inflammatory response // Nature Med, 1996.-2.-87-90;
- 150.Woodcock AA, Bagdonas A, Boonsawat W, Gibbs MR, Bousquet J, Bateman ED. Improvement in asthma endpoints when aiming for total control: salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone // Prim Care Respir J, 2007.-16.-155–161;
- 151.Yang S.R., Wright J., Bauter M., Seweryniak K., Kode A., Rahman I. Sirtuin regulates cigarette smoke–induced pro–inflammatory mediator release via RelA/p65 NF–kappaB in macrophages in vitro and in rat lungs in vivo: implications for chronic inflammation and aging // Am. J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007.- 292.-567–76;
- 152.[Zayasu K](#), [Sekizawa K](#), [Okinaga S](#), [Yamaya M](#), [Ohroi T](#), [Sasaki H](#). Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients // [Am J Respir Crit Care Med.](#), 1997 Oct.-156(4 Pt 1).-1140-3.