



УДК 616.233-002-053.2+615.834

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОВТОРНИХ КУРСІВ ЛІКУВАННЯ МЕТОДОМ СПЕЛЕОТЕРАПІЇ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Симулик В.Д., Білак В.М., Томей А.І.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб з дитячими інфекціями, м. Ужгород

Вступ

Повсюдне зростання захворюваності респіраторними алергозами, в структурі яких провідне місце займає бронхіальна астма (БА), є безперечним наслідком погіршення екологічного середовища існування людини, сенсibilізації організму різноманітними фармакологічними, хімічними речовинами, що надає даній проблемі медико-біологічної та соціальної значимості [1, 6, 7, 14, 20, 25, 32, 33].

Завдяки багаточисельним науковим дослідженням збільшились можливості використання різноманітних методів ранньої діагностики захворювання та ідентифікації різних клінікопатогенетичних варіантів перебігу БА з використанням сучасних методів вивчення нереспіраторних функцій легень, імунологічної реактивності організму. Існуючі підходи до аналізу проблеми в своїй більшості базуються на вивченні системних порушень імунітету, тоді як увага дослідників до особливостей локального імунітету при БА є недостатньою [3, 5, 10, 13, 15, 22, 23, 24, 25, 29].

В той же час, патогенетично значимі події відбуваються безпосередньо на топічному рівні та пов'язані із запальними змінами слизової оболонки респіраторного тракту, тому актуальним залишається визначення етіології та характеру запального процесу дихальних шляхів, з'ясування механізмів ураження слизової оболонки, як наслідку ранніх і пізніх алергічних реакцій, руйнуючого впливу бактерій та вірусів, які тісно пов'язані з бронхообструктивним синдромом [3, 5, 10, 13, 15, 22, 23, 24, 25, 29].

З кожним роком удосконалюються етапи лікування та реабілітації дітей, хворих на БА, серед яких немедикаментозні методи, такі як спелеотерапія, галотерапія та аерозоль терапія набувають особливої актуальності [9, 11, 26].

Мета дослідження

Дати цитоморфологічну оцінку та її обґрунтування ефективності спелеотерапії дітей, хворих на БА, в умовах повторних курсів лікування з використанням показників неспецифічної резистентності організму та даних клініко-катамнестичного перебігу хвороби з урахуванням форми, важкості, тривалості перебігу хвороби, повторного (2-3-разового) лікування з інтервалом між окремими курсами спелеотерапії 12-14 місяців.

Матеріали і методи

Для виконання поставлених завдань нами були проведені клініко-лабораторні обстеження у 179 дітей, віком від 7 до 14 років, хворих на БА, у міжнападному періоді захворювання. Клінічне дослідження включало анамнестичні і катамнестичні дані перебігу захворювання, а саме: виявлення фактора успадкування БА, акушерсько-гінекологічні ускладнення з боку дітей у періоді вагітності матері, характеру вигодовування, наявність проявів алергізації організму дітей (діатези), частота респіраторних (ГРВІ, гострий бронхіт, гостра пневмонія) захворювань.

Спеціальні дослідження ферментної активності нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові проводилися цитохімічними методами до і після курсу спелеотерапії у 115 дітей, хворих на БА. Активність лужної фосфатази (ЛФ) визначали методом азосполучення по М.Г. Шубічу (1965), мієлопероксидази (МП) – бензидиновим методом (В.А. Алмазов і С.І. Рябов, 1963). Результати цитохімічних реакцій оцінювалися згідно з принципом L. Karlow (1955), з наступним виведенням середнього цитохімічного коефіцієнта (СЦК). Поряд із цим, визначалися показники сумарної активності (САЕ) МП та ЛФ у одному літрі крові (М.І. Лазорик, 1988).



Функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові хворих дітей характеризували такі показники фагоцитозу, як фагоцитарний показник (ФП), фагоцитарний індекс (ФІ) та фагоцитарне число (ФЧ). Вказані обстеження проведені у 52 хворих дітей, згідно з методикою Е.Ф. Чернушенко і Л.С. Когосової (1978), з використанням тест-мікробу (штам стафілококу №9). В роботі нами використані контрольні дані показників фагоцитарної активності нейтрофілів крові з досліджень А.А. Петросян і Л.К. Катосової (1987).

Цитоморфологічні дослідження мокротиння проведені у 53 дітей із БА, шляхом імерсійної мікроскопії препаратів, забарвлених по методиках Романовського - Гімза, Паппенгейму - Крюкову, Лейшману, Ціль-Нільсену і Граму. Оцінка результатів цитологічного дослідження проводилася згідно з методикою Gamarota (1974), а бактеріоскопічного визначення мікрофлори – за методикою В.І. Световідової (1973).

При такому методологічному підході лабораторного обстеження дітей давалася комплексна цитологічна оцінка стану локальних та загальних факторів неспецифічної резистентності організму дітей, хворих на БА в динаміці лікування методом спелеотерапії.

Результати досліджень

Результати досліджень були оброблені методом варіаційної статистики з вирахуванням середніх величин показників (M), стандартної похибки ($\pm m$) та середньоквадратичного відхилення (δ) згідно з методом К.В. Монцевичюте-Эрингене (1964). Вірогідність розбіжностей середніх величин (P) визначали з допомогою критерію Стьюдента. Розбіжності вважалися вірогідними при $P < 0,05$. Кореляційний аналіз було проведено згідно з методом М.Н. Лакіна (1989).

Для оцінки ступеня позитивної динаміки клінічних показників під впливом спелеотерапії визначався показник відсотка позитивного клінічного ефекту (% ПКЕ) для кожного симптому БА (Е.В. Гублер, А.А. Генкін, 1969; М.Ф. Лендъел, 1974).

Серед 179 обстежених дітей віком 7-14 років атопічна БА (АБА) спостерігалася у 70 (39,1%) хворих, інфекційно-алергічна БА (І-АБА) – у 55 (30,7%), змішана БА (ЗБА) – у 54 (30,2%). Легкий перебіг БА простежувався у 27 (15,1%) дітей, середньоважкий – у 140

(78,2%) та важкий – у 12 (6,7%). За давністю захворювання діти розподілилися так: 1-3 роки мало 14 (7,8%) осіб, 4-6 років – 63 (35,3%) та 7-10 років – 102 (56,9%). Один курс спелеотерапії отримало 104 (58,1%) дітей, два курси – 53 (29,6%), три курси – 22 (12,3%).

Клінічний аналіз обстежуваної групи дітей показав, що більшість (3/4) осіб були чоловічої статі та мали вік старше дев'яти років (92,3%) і постійно проживали у міській місцевості з розвиненою промисловістю (73,2%). У 73% дітей у ранньому дитячому віці реєструвалися часті гострі респіраторні захворювання і мали місце ранні прояви алергізації організму. У 70-80% дітей спостерігалися супутня патологія ЛОР-органів та полівалентна сенсibiliзація до різноманітних алергенів. Клінічно у обстежуваних дітей, хворих на БА, які поступили на лікування методом спелеотерапії майже у половини випадків спостерігалися симптоми захворювання (кашель, виділення мокротиння, аускультативні прояви в легенях, суб'єктивні ознаки захворювання) та порушені показники функції зовнішнього дихання.

Повторні курси лікування діти отримували в більшості випадків з інтервалом у 12-14 місяців. У процесі проведення повторних курсів спелеотерапії у значної частки дітей, хворих на БА, спостерігалися позитивні клінічні зрушення. Встановлено, що у 50% дітей, які поступили на лікування вперше, виявлено кашель, у 33% – вологий із виділенням слизового та слизово-гнійного мокротиння, аускультативна картина над легенями (жорстке дихання, сухі хрипи) була у 38% дітей. При поступленні на 2 курс лікування подібні клінічні ознаки спостерігалися у 25-32%. А при 3 курсі лікування – у 32-67%, відповідно, що свідчило про муколітичний та ефективний санаційний ефект попередніх курсів лікування.

В процесі проведення спелеотерапії спостерігалася клінічне покращення, інтенсивність якого залежала від кратності лікування. Так, ліквідація кашлю при 1 курсі лікування простежувалася у 48% випадків, тоді як при повторних курсах – у 56%. Така динаміка спостерігалася і щодо виділення мокротиння та ліквідації аускультативних проявів у легенях: у лікованих вперше – 25% та повторно – 57%, відповідно.

За даними катамнезу встановлено продовження терміну стійкої ремісії (від 7 мі-

сяців до року і більше) у дітей, які пройшли повторні курси лікування із 44% до 87%. Слід відзначити, що у віддаленому періоді після курсу спелеотерапії перебіг загострення хвороби характеризувався меншою продовжуваністю та легшою формою. Встановлено, що у 20% дітей після повторних (2-3) курсів спелеотерапії у віддаленому періоді (12-14 місяців) загострення БА взагалі не спостерігалися, а показники частоти недовготривалих загострень БА (7-14 днів) після першого курсу лікування спостерігався у 55% дітей, після другого – у 73% та після третього – у 80%. Поряд із цим, незалежно від форми, важкості і тривалості хвороби, значна частина дітей після повторних курсів спелеотерапії зменшила вживання медикаментозних засобів базисної у 28% дітей, які пройшли один курс лікування, 34% – лікованих двічі, 54% – лікованих три рази.

Дослідження лейкограми периферійної крові в динаміці лікування незалежно від кратності курсів спелеотерапії виявило вірогідне ($P < 0,01$) збільшення кількості сегментоядерних нейтрофілів та зменшення ($P < 0,01$) еозинофілів у групі дітей, лікованих вперше.

Дослідження ензиматичної активності гранулоцитарних лейкоцитів до лікування виявило вірогідно низькі показники МП як у мазку крові (СЦК), так і літрі (САЕ), тоді як показник САЕ МП при поступленні дітей на третій курс лікування відповідав контрольним даним (табл. 1).

В процесі спелеотерапії спостерігалось подальше зниження показників ферментної активності гранулоцитів, і найбільш відчутними ці зміни були в групі дітей, лікованих вперше.

Оцінка результатів цитохімічного дослідження параметрів активності лужної фосфатази гранулоцитів периферійної крові дітей, хворих на БА, при поступленні відповідала рівню здорових дітей. У процесі лікування спостерігалася тенденція до зниження активності ферменту і лише у групі дітей, які пройшли третій курс спелеотерапії, показник САЕ лужної фосфатази вірогідно ($P < 0,05$) був нижчим ніж у контролі.

Проведений кореляційний аналіз між показниками САЕ МП і САЕ ЛФ до лікування виявив тісний позитивний зв'язок у всіх групах обстежуваних ($r = 0,417-0,627$), тоді як після лікування цей зв'язок спостерігався у групах

хворих, які пройшли повторні (2-3) курси спелеотерапії ($r = 0,414-0,507$).

Дослідження параметрів фагоцитарної активності нейтрофілів крові у дітей, хворих на БА, перед застосуванням спелеотерапії свідчили, що такі показники, ФП, ФІ, ФЧ були вірогідно ($P < 0,001$) вищі в 1,5-2,5 разу порівняно з контролем незалежно від кратності курсів лікування. В процесі лікування дані показники вірогідно ($P < 0,01$) знижувались і досягали рівня норми у групах дітей після першого та другого курсу лікування, чого не спостерігалось при трикратному лікуванні.

Таким чином, проведені дослідження морфофункціональних властивостей нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові дітей, хворих на БА, показали, що комплексне лікування з використанням повторних курсів спелеотерапії приводило до нормалізації як показників лейкоцитарної формули, так і параметрів інтрацелюлярної активності ензимів, що супроводжувалося і нормалізацією показників фагоцитозу.

Поряд із дослідженням показників неспецифічної резистентності дітей, хворих на БА, в динаміці проведення спелеотерапії, важливим було дослідження локальних цитологічних проявів патології з боку слизової оболонки бронхів. Як показало дослідження цитологічного пейзажу мокротиння обстежуваних дітей, до лікування, незалежно від кількості курсів спелеотерапії, статистичних розбіжностей у середніх абсолютних показниках епітеліальних елементів слизової оболонки бронхів не виявлено. Більш інформативними в цьому плані були дані якісного цитологічного аналізу. Незалежно від кратності лікування у 70-75% обстежуваних у мокротинні спостерігалися скупчення клітин дрібного циліндричного епітелію (ДЦЕ).

Слід відзначити, що серед хворих, лікованих вдруге, частіше реєструвалися конгломерати скупчень ДЦЕ з еозинофілами – у 61,6%, ніж у дітей, лікованих вперше – 31,3%. Така тенденція спостерігалася і щодо клітин трахеобронхіального епітелію (ТБЕ), що, на нашу думку, пов'язане із наростанням питомої ваги алергічного компонента запальної реакції слизової оболонки бронхів та інволюцію патологічного запального процесу при повторному лікуванні в умовах мікроклімату соляної шахти.



Таблиця 1

Динаміка показників інтрацелюлярної активності мієлопероксидази (МПО) та лужної фосфатази (ЛФ) гранулоцитів крові у дітей, хворих на бронхіальну астму, в залежності від кількості курсів спелеотерапії (M±m)

Показники		Здорові діти	Кількість курсів спелеотерапії										
			Один курс		p	Два курси		p	Три курси		p	p	p
						Поступ. n=27	Випис. H=27		Поступ. n=19	Випис. n=19			
n=20			Поступ. n=54	Випис. n=53									
СЦК МП (ум. од.)	3,066± 0,05		2,22± 0,09	1,7± 0,095	P1<0,001 P2<0,001 P3<0,001	2,40± 0,1	2,24± 0,12	P1<0,001 P2<0,3 P3<0,001	2,39± 0,15	2,11± 0,17	P<0,001 P2<0,3 P<0,001	P4<0,6 P5<0,02 P6<0,4	P7<0,05 P8<0,7 P9<0,9
САЄ МП (ум. од./л.)	12,94± 0,84		8,88± 0,62	7,0± 0,42	P<0,001 P2<0,02 P<0,001	9,67± 0,68	8,84± 0,56	P1<0,05 P2<0,3 P3<0,001	11,19± 0,78	8,72± 0,74	P<0,2 P2<0,05 P<0,001	P4<0,3 P5<0,05 P6<0,50	P7<0,1 P8<0,4 P9<0,9
СЦК ЛФ (ум. од.)	1,55± 0,056		1,45± 0,12	1,59± 0,09	P1<0,4 P2<0,4 P3<0,7	1,31± 0,08	1,62± 0,13	P1<0,1 P2<0,5 P3<0,6	1,29± 1,18	1,03± 0,11	P1<0,2 P2<0,3 P3<0,001	P4<0,5 P5<0,5 P6<0,5	P7<0,001 P8<0,9 P9<0,01
САЄ ЛФ (ум. од./л.)	6,55± 0,47		5,87± 0,53	6,85± 0,47	P1<0,4 P<0,2 P3<0,7	5,63± 0,5	6,92± 0,77	P1<0,7 P2<0,4 P3<0,9	6,02± 0,95	4,7± 0,65	P1<0,7 P2<0,3 P3<0,05	P4<0,7 P5<0,7 P6<0,9	P7<0,02 P8<0,4 P9<0,2

P вираховано в порівнянні:

P1 – здорові – при вступі
P2 – при вступі – при виписці
P3 – здорові – при виписці
P4 – один курс – два курси при вступі
P5 – один курс – два курси при виписці

P6 – один курс – три курси при вступі
P7 – один курс – три курси при виписці
P8 – два курси – три курси при вступі
P9 – два курси – три курси при виписці

В процесі проведення спелеотерапії вірогідною динаміка показників кількості епітеліальних клітин бронхів та формених елементів крові спостерігалася переважно у дітей, які лікувалися вперше. Так, у динаміці лікування простежувалося вірогідне збільшення у мокротинні кількості клітин ТБЕ з $39,4 \pm 2,1\%$ до $49,3 \pm 2,6\%$ ($P < 0,02$) та зменшення кількості ДЦЕ з $26,8 \pm 2,1\%$ до $20,3 \pm 2,3\%$ ($P < 0,05$). Із формених елементів крові у мокротинні вірогідно ($P < 0,01$) зменшувалася кількість еозинофілів із $12,6 \pm 1,4\%$ до $7,2 \pm 0,6\%$ та зростала лімфоцитів із $17,2 \pm 1,2\%$ до $23,3 \pm 1,4\%$ ($P < 0,01$), що свідчило про зменшення алергічної запальної реакції у бронхах та зниження десквамації епітелію із глибоких відділів респіраторного тракту (табл. 2).

В процесі проведення повторних курсів спелеотерапії відзначалося зниження показників частоти як поодиноких епітеліальних клітин, так і їх скупчень в 2-4-10 разів по відношенню до лікування. Слід відзначити, що після одного курсу лікування зростала частота скупчень дегенеративно-змінених епітеліальних клітин з 6,3% до 16,7%, тоді як серед лікованих удвічі після лікування проявів дегенерації епітелію слизової бронхів не спостерігалось. Отримані результати дають підставу вважати, що після проведення першого курсу спелеотерапії від-

значається покращення дренажної функції бронхів із наступною санацією глибоких відділів респіраторного тракту. Про санацію глибоких відділів бронхів свідчило зростання частоти виявлення пневмококів у мокротинні після лікування – з 31,3% випадків до 50%.

Таким чином, цитоморфологічні дослідження мокротиння дітей, хворих на БА, які пройшли один та два курси спелеотерапії, показали, що незалежно від кратності лікування запальний процес слизової оболонки бронхів залишався, що потребує подальшого продовження комплексного лікування. Під впливом спелеотерапії спостерігалось зниження процесів десквамації епітелію слизової оболонки глибоких відділів бронхів та зменшення інтенсивності переважно алергічного компонента запальної реакції.

Таким чином, клініко-лабораторні дослідженнями встановили зростання ефективності спелеотерапії у 1,5-2 рази при повторному її використанні для лікування дітей, хворих на БА. Морфологічною основою такого результату є відновлення певних показників неспецифічної реактивності організму дітей завдяки інволюції патологічного процесу лише при повторному лікуванні. Дослідженнями встановлено, що для досягнення високих результатів ефективності даного методу лікування необхідне використання 2-3 курсів спелеотерапії.

Таблиця 2

Динаміка цитоморфологічних показників мокротиння дітей, хворих на бронхіальну астму, при повторних курсах спелеотерапії ($M \pm m$)

Показники		Кількість курсів спелеотерапії					
		Один курс		P1	Два курси		P
		Пост.	Випис.		Пост.	Випис.	
Епітеліальні клітини	Плоский Поверхневий	$8,25 \pm 2,65$	$8,66 \pm 1,8$	$P1 \approx 0,9$	$5,92 \pm 1,89$	$8,0 \pm 1,81$	$P2 \approx 0,6$ $P3 \approx 0,9$
	Плоский Проміжний	$4,75 \pm 0,72$	$3,89 \pm 0,71$	$P1 \approx 0,7$	$6,76 \pm 1,39$	$5,58 \pm 1,24$	$P2 \approx 0,3$ $P3 \approx 0,3$
	Трахео-бронхіальний	$39,4 \pm 2,13$	$49,33 \pm 2,36$	$P1 \approx 0,02$	$46,8 \pm 4,72$	$41,66 \pm 3,79$	$P2 \approx 0,2$ $P3 \approx 0,3$
	Мілкий Циліндричний	$26,81 \pm 2,13$	$20,36 \pm 2,36$	$P1 \approx 0,05$	$24,1 \pm 3,06$	$26,08 \pm 4,2$	$P2 \approx 0,9$ $P3 \approx 0,3$
	Альвеолярні макрофаги	$19,53 \pm 2,92$	$18,9 \pm 2,03$	$P1 \approx 0,9$	$17,0 \pm 3,85$	$18,66 \pm 3,15$	$P2 \approx 0,9$ $P3 \approx 0,9$



Продовження Таблиці 2

Елементи крові	Нейтрофіли	66,96± 1,77	68,78± 1,45	P1 0,9	68,2± 3,01	59,0± 8,25	P1 0,4	P2 0,9 P3 0,3
	Еозінофіли	12,65± 1,46	7,21± 0,66	P1 0,01	18,0± 3,64	12,91± 7,46	P1 0,7	P2 0,2 P3 0,5
	Лімфоцити	17,2± 1,27	23,35± 1,43	P1 0,01	13,6± 1,57	18,09± 3,09	P1 0,3	P2 0,6 P3 0,8

Р вираховано у порівнянні:

P1 – до та після лікування

P2 – один курс – два курси спелеотерапії – при поступленні

P3 – один курс – два курси спелеотерапії – при виписці

Висновки

1. Клінічне та катamnестичне обстеження дітей, хворих на БА, із застосуванням спелеотерапії вказує на зростання її ефективності при проведенні повторних курсів лікування, що відображалось продовження терміну стійкої ремісії, загострення характеризувалися легким перебігом та нетривалим, значна частка дітей зменшувала застосування базисної терапії. Ефективність лікування після повторних курсів спелеотерапії зростала у 2-2,5 разу.

2. Проведені дослідження лейкограми, морфологічних властивостей нейтрофілних гранулоцитів периферійної крові дітей, хворих на БА, показали, що лише комплексне лікування з використанням по-

вторних курсів спелеотерапії приводило до нормалізації як показників лейкоцитарної формули, так і параметрів інтрацелюлярної активності ензимів, що супроводжувалося нормалізацією показників фагоцитозу.

3. Цитоморфологічні дослідження мокротиння дітей, хворих на БА, які пройшли один та два курси спелеотерапії, показали, що незалежно від кратності лікування запальний процес слизової оболонки бронхів залишався, що потребує подальшого продовження комплексного лікування. Під впливом спелеотерапії спостерігалось зниження процесів десквамації епітелію слизової оболонки глибоких відділів бронхів та зменшення інтенсивності переважно алергічного компонента запальної реакції.

Резюме. В статті наведені результати комплексного клініко-лабораторного дослідження ефективності повторних курсів спелеотерапії у 179 дітей, хворих на бронхіальну астму. За критерії ефективності взяті морфологічні показники гранулоцитів периферійної крові та дані цитоморфологічного пейзажу бронхіального секрету. Доведено, що повторне лікування спелеотерапією збільшує її ефективність у 2-2,5 разу за рахунок нормалізації показників неспецифічної резистентності організму та зменшенню інтенсивності запального процесу, переважно алергічного характеру, слизової оболонки бронхів.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, клініка, цитохімія гранулоцитів, цитоморфологія бронхів, спелеотерапія.

The efficiency of repeated treatment of children with bronchial asthma by speleotherapy

Symulyk V.D., Bilak V.M., Tomey A.I.

Summary. The article presents the results of a comprehensive clinical and laboratory study of the efficacy of repeated speleotherapy courses in 179 children with asthma. For performance criteria morpho- functional indices of peripheral blood granulocytes and cytomorphological landscape data of bronchial secretions were taken. It has been proven that repeated speleotherapy treatment increases its efficiency by 2-2.5 times due to normalization of nonspecific resistance of the body and reduction of bronchial mucosa inflammation intensity of mostly allergic genesis.

Key words: children, asthma, clinic, cytochemistry granulocytes, cytomorphology bronchi, speleotherapy.



ЛІТЕРАТУРА

1. Алергологія: Підручник / Ю.В. Вороненко, Л.В. Кузнецова, Б.М. Пухлик [та ін.]. – К., 2008.
2. Алергологія и иммунология в педиатрии. – 2004. – №1. – С. 28 – 32.
3. Алексеева Ю.А. Возможности ранней диагностики бронхиальной астмы у детей / Ю.А. Алексеева, М.А. Борисова, Е.Г. Королюк [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2002. – Т.9, №2. – С.70 – 72.
4. Богатырева С.П., Онучин Н.А., Викулина И.Н. Нарушение иммунного статуса и методы его коррекции у детей с бронхиальной астмой // Тез. докл. 5 Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – Москва, 1995. – №298.
5. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика: Научно-практическая программа. – М., 2004. – 46 с.
6. Балаболкин И.И. Ранняя диагностика и профилактика респираторной аллергии у детей / И.И. Балаболкин // Алергологія и иммунология в педиатрии. – 2004. – №1. – С. 28 – 32.
7. Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Агар, 1997. – 400 с.
8. Васильев Н.В. Аллергия и экология: научно-познавательный очерк / Н.В. Васильев, Ю.А. Волянский, В.А. Адо [и др.] – Харьков: Основа, 1994. – 256 с.
9. Горбенко П.П. Влияние микроклимата Солотвинских солекопей на течение бронхиальной астмы: Дис... канд. – Л., 1982. – 147 с.
10. Дрынов Г.И. Терапия аллергических заболеваний / Г.И. Дрынов. – М., 2004. – 398 с.
11. Ефимова Л.К., Симулик В.Д., Билак В.М., Малеваник Н.Г., Кучерук В.М. Эффективность спелеотерапии по данным катамнеза при бронхиальной астме у детей // Тез. докл. Всесоюз. конф. «Аллергические заболевания у детей». – Махачкала, 1991. – С. 80.
12. Зонис Я.М., Кочмала Н.Н. Применение природных факторов в профилактике бронхиальной астмы // Тез. XVII всесоюзного съезда терапевтов: часть 11. – Москва, 1981. – С. 62 – 63.
13. Емельянов А.В. Исследование взаимосвязи нижних и верхних дыхательных путей у больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой / А.В. Емельянов, Т.Е. Тренделева, О.И. Краснощекова // Алергологія. – 2001. – С. 3 – 5.
14. Иегер Л. Клиническая иммунология: Пер. с нем. В 3 т. / Под ред. Р.В. Петрова. – М., 1990.
15. Иммунология и иммунопатология детского возраста: Руководство для врачей / Д.В. Стефанини, Ю.Е. Вельтищев. – М.: Медицина, 1996. – 384 с.
16. Лебедев К.А. Иммунная недостаточность (Выявление и лечение) / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – М.: Медицинская книга, 2003. – 443 с.
17. Лемко О.І. Значение повторных курсов спелеотерапии при реабилитации больных бронхиальной астмой // Тез. Междунар. симп. по спелеотерапии. Солотвино (Украина). – 1993. – С. 41 – 42.
18. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М., 1980. – 280 с.
19. Лазорик М.И. Лаб. дело. – 1988 – №1. – С.64 – 65.
20. Минцевич-Эрингене Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе // Пат. физиол. и экспер. терап. – 1964. – №4. – С.71 – 78.
21. Общая алергологія: В 2 т. / Под ред. Г.Б. Федосеева. – СПб., 2001.
22. Пешехонова Ю.В. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук / Ю.В. Пешехонова. – СПб., 2005. – 21 с.
23. Ревякина В.А. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей и организация педиатрической алергологіческой службы в России / В.А. Ревякина // Педиатрия. – 2003. – №4. – С. 47 – 57.
24. Смирнов Н.А. Бронхиальная астма в Центральной и Восточной Европе: представления больных и реальная клиническая практика (результаты исследования AIR SEE) / Н.А. Смирнов, И.В. Смоленов // Алергологія. – 2001. – №4. – С. 3 – 9.
25. Сойджодах Р. Характеристика системного и местного иммунитета у детей, больных бронхиальной астмой в период ремиссии: Дис... канд. мед. наук / Р. Сойджодах. – М., 2000. – 131 с.
26. Теплова С.Н. Секреторный иммунитет / С.Н. Теплова, Д.А. Алексеев. – Челябинск: Челябинский Дом Печати, 2002. – 200 с.
27. Торохтин М.Д. Спелеотерапия больных бронхиальной астмой. – Киев: Здоров'я, 1987. – 94 с.
28. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. – Киев: Здоров'я, 1978. – 160 с.



29. Шубич М.Г. // Лаб. дело. – 1965. – № 1. – С. 10 – 14.
30. Яковлева И.А. Характеристика секреторного иммунитета у больных с сезонным аллергическим ринитом в периоде ремиссии, обострения и лечения: Дис... канд. мед. наук / И.А. Яковлева. – Челябинск, 2005. – 127 с.
31. Green R.H. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial / R.H. Green, C.E. Brightling, S. McKenna [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 1715 – 1721.
32. Hallahan A.R., Armour C.L., Black J.L. Products of neutrophils and eosinophils increase the responsiveness of human isolated bronchial tissue // *Eur. Respir. J.*. – 1990. – №3(5). – P.554 – 558.
33. Hennekens C.H. Epidemiology in medicine / C.H. Hennekens, J.E. Buring. – Boston / Toronto: Little, Brown and Company, 1987. – 383 p.
34. Kaplow L.S. Blood, 1955. – Vol. 10. – P.1023 – 1029.
35. Cakmak S. Effect of airborne allergens on emergency visits by children for conjunctivitis and rhinitis / S. Cakmak, R.E. Dales, R.T. Burnett [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359 (9310). – P. 947 – 948.
36. Manzke H. Secretory immunoglobulin A in saliva of healthy children and children with airway diseases / H. Manzke, S. Groh, C. Glienicke // *Klin. Padiatr.* – 1991. – Vol. 203, №3. – P. 149 – 154.
37. Prigent A.F., Fonlupt P., Dubois M., Nemoz G. Cyclic nucleotide phosphodiesterases and methyltransferases in purified lymphocytes, monocytes, polymorphonuclear leucocytes from healthy donors and asthmatic patients. *Eur. J. Clin. Invest.* – 1990. – №20(3). – P. 323 – 329.