Клинико-иммунологические сопоставления при изучении эрозивных поражений гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой

Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Перевозчикова Т.В., Поздняков Р.А.,
Файт Е.А., Дегтярев С.Д.

Clinic immunological comparison when studying erosive affections of gastro duodenal zone in patients with bronchial asthma

Chernyavskaya G.M., Beloborodova E.I., Perevozchikova T.V., Pozdnyakov R.A., Fait E.A., Degtyarev S.D.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Перевозчикова Т.В. и др.

Цель работы — изучить состояние местного иммунитета желудка при БА и роль нарушения отдельных его факторов в формировании гастродуоденальной патологии у этой категории больных. Обследовано 302 больных обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет с экзогенной и смешанной БА разной степени тяжести. У всех пациентов проведено клинико-эндоскопическое исследование гастродуоденальной зоны (ГДЗ) и у 65 больных исследовали местный иммунитет (МИ) желудка. Состояние МИ желудка оценивали по содержанию в желудочном секрете (ЖС) секреторного иммуноглобулина А (sIgA), иммуноглобулина G (IgG), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), активности лизоцима. Среди обследованных больных БА эрозивные поражения ГДЗ эндоскопически диагностированы у 68 (22,5%). Выявлено, что патология гастродуоденальной системы при БА развивается на фоне местного дефицита sIgA и повышения содержания IgG в ЖС. Обнаружен дозозависимый эффект длительной пероральной терапии системными глюкокортикостероидами при БА на патологию ГДЗ и местный иммунитет желудка. Физиологические дозы, снижая содержание IgG и ЦИК в ЖС и, вероятно, уменьшая иммунокомплексные реакции в слизистой оболочке желудка, снижают частоту эрозивных поражений ГДЗ. Лечение супрафизиологическими дозами системных глюкокортикостероидов вызывает срыв специфического звена защиты слизистой оболочки желудка, что приводит к увеличению эрозивных поражений ГДЗ у этой категории больных.

Выявленные нарушения местного гуморального иммунитета желудка у больных негормонозависимой БА имеют общие черты и однонаправленный характер изменений с местным иммунитетом дыхательных путей при БА, что позволяет предполагать участие «общей иммунной системы слизистых» при БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гастродуоденальная зона, эрозивные поражения, местный иммунитет, системные глюкокортикостероиды.

The aim of the work is to study the condition of the local immunity of stomach when there is bronchial asthma and the role of affection of some its factors in the formation of gastro duodenal pathology in this category of patients. 302 patients, both male and female were examined in the age of 18—60 with exogenous and mixed bronchial asthma. Gastro duodenal zone of all patients and local immunity of stomach in 65 patients were examined. The condition of the local immunity of the stomach was evaluated according to the content of secretory antibody A (sIgA), antibody G (IgG), circling immune complexes, activity of lysozyme in stomachic secretion. 68 patients (22,5%) have erosive affections of gastro duodenal zone. It is revealed that pathology of gastro duodenal zone is developed with the local deficit sIgA and rise of the content IgG in stomachic secretion. Dose-dependent effect of the long term peroral therapy by the systematic glucocorticosteroids at bronchial asthma on the pathology of gastro duodenal zone and local immunity of the stomach is revealed. Lowering the content of IgG and circling immune complexes in stomachic secretion and immune complex reactions in mucous membrane of the stomach, physiological doses lower the frequency of erosive affections of gastro duodenal zone. Treatment by supraphysiological doses of systematic glucocorticosteroids brings on disruption of specific protection section in mucous membrane of the stomach. It leads to the rise of erosive affections of gastro duodenal zone in this category of patients.

Revealed affections of the local humoral immunity of the stomach in the patients have general characteristics and one-directed character of changes with the local immunity of respiratory tract when there is bronchial asthma. It gives the opportunity to suppose the participation of immune system of mucous membrane when having bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, gastro duodenal zone, erosive affections, local immunity, systematic glucocorticosteroids.

УДК 616.248:616.3-002.446

Введение

Система местной защиты пищеварительного тракта служит первым барьером на пути любого агента, проникающего в организм. В процессе онтогенеза у человека выработалась мощная местная защита пищеварительного тракта, представленная факторами неспецифической защиты и иммунной системы. Защитную функцию «желудочный» барьер осуществляет сбалансированным функционированием этих механизмов защиты. Важность изучения этих подсистем очевидна, т.к., во-первых, развитие патологии гастродуоденальной зоны (ГДЗ) может быть связано с их дисфункцией. Во-вторых, нарушение отдельных механизмов защиты может привести к увеличению суммарной проницаемости, особенно слизистой оболочки (СО) желудка, повышению всасывания антигенов и способствовать развитию сенсибилизации организма, возникновению аллергических реакций, а также развитию аллергических заболеваний [15]. Многочисленные отечественные и зарубежные работы свидетельствуют о частом поражении ГДЗ при таком классическом аллергическом заболевании, как бронхиальная астма (БА). Однако до настоящего времени не ясны причинно-следственные взаимоотношения между этими патологическими процессами, а состояние местной системы защиты желудка и нарушение отдельных ее факторов при БА изучены недостаточно. В литературе имеются единичные сообщения об изменении местного иммунитета (МИ) желудка при БА [1]. Этот вопрос представляет особый интерес в свете выдвинутой в последние годы концепции о единой иммунной системе слизистых оболочек организма [2, 12, 19].

В соответствии с изложенным целью работы является изучение состояния МИ желудка при БА и роли нарушения отдельных его факторов в формировании гастродуоденальной патологии у этой категории больных.

Материал и методы

Обследовано 302 больных обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет с экзогенной и смешанной БА разной степени тяжести, находившихся на обследовании и лечении в пульмонологическом и аллергологическом отделениях ОКБ г. Томска. Диагноз БА обосновывался данными анамнеза, функциональными, аллергологическими и иммунологическими методами исследования. Степень тяжести БА определялась согласно общепринятым критериям [3].

Все больные БА в зависимости от принимаемой стероидной терапии были поделены на 2 группы. Первую группу (209 пациентов) составили больные с легкой (Л), средней (С) и тяжелой негормонозависимой (T_4) БА, ранее не получавшие или эпизодически получавшие короткие курсы системных глюкокортикостероидов (СГК) в период обострения БА. Вторая группа (93 пациента) представлена больными, постоянно, длительно (более года) получавшими поддерживающие дозы пероральных СГК. Вторая группа в зависимости от применяемой суточной дозы СГК была разбита на 2 подгруппы: IIа (n = 66) — больные, получавшие физиологические дозы СГК, т.е. менее 15 мг/сут (в пересчете на преднизолон), и IIб (n = 27) — получавшие СГК в более высоких дозах. Всем пациентам наряду с методами обследования, предусмотренными стандартами для больных БА, проведено клинико-эндоскопическое изучение ГДЗ и у 65 больных исследовали МИ желудка.

Контрольную группу (III группа) составили 20 больных со сходной гастродуоденальной патологией, но не страдающих БА и аллергическими заболеваниями.

При эндоскопическом исследовании ГДЗ, которое проводили после купирования обострения, оценивали состояние СО желудка и ДПК, делали забор надэпителиального слоя желудочного секрета (ЖС) из антрального отдела желудка.

Состояние МИ желудка оценивали по содержанию в ЖС секреторного иммуноглобулина А

(sIgA), иммуноглобулина G (IgG), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), активности лизоцима.

Определение sIgA, IgG в ЖС проводили по методу Manchini (1965) [7], ЦИК — полиэтиленгликолевым методом [6], активность лизоцима определяли по методу Дорофейчук (1968) [5].

Математические расчеты проводились с помощью пакета программ Statistica 5.0 for Windows. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего. При анализе полученных данных для исследования взаимосвязи использовали метод корреляционного анализа Кендалла, для оценки различия средних применили U — критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Нулевые гипотезы отвергались при достижении уровня значимости соответствующего статистического критерия $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Среди обследованных больных БА эрозивные поражения (ЭП) ГДЗ эндоскопически диагностированы у 68 больных (22,5%). У большинства выявлены хронические (93%), единичные (60%) эрозии, локализующиеся в антральном отделе желудка.

Частота ЭП ГДЗ среди больных Л, С и T_4 БА имела тенденцию к повышению (26,4; 25,0 и 32,2% соответственно) и в среднем в I группе составила 26,3% (рис. 1).

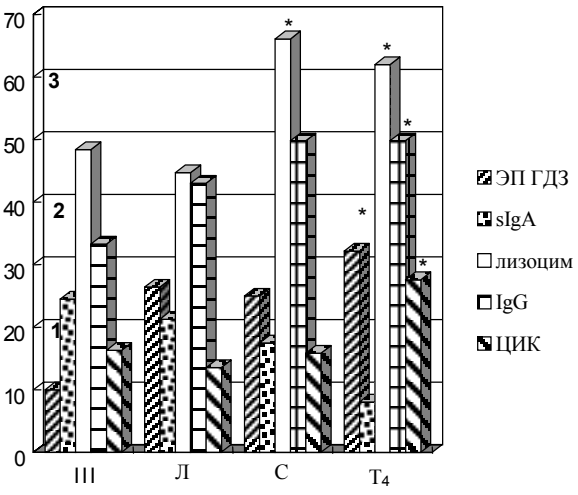

Рис. 1. Частота эрозивных поражений гастродуоденальной зоны
и показатели местного иммунитета надэпителиального желудочного секрета у больных негормонозависимой бронхиальной астмой. По оси ординат — частота ЭП ГДЗ, %; активность лизоцима, %; уровень ЦИК, ед. опт. пл.; уровень sIgA и IgG, мг/мл. III — группа контроля, Л — легкая БА, С — средняя БА, T_4 — тяжелая негормонозависимая БА. * — различия достоверны по сравнению с кон-трольной группой ($P < 0,05$)

Во второй группе больных БА, имеющих гормонозависимую БА, ЭП ГДЗ диагностированы у 13,9%, что достоверно ниже, чем у больных, не получающих СГК ($P_{I—II} < 0,05$). Полученные результаты не соответствуют общепринятым представлениям о действии СГК на СО ГДЗ. Так, согласно представлениям об «ульцерогенном» действии СГК, у больных II группы следовало ожидать еще большего увеличения частоты ЭП ГДЗ. При этом среди больных, получавших физиологические дозы СГК, ЭП ГДЗ выявлены лишь у 7,5% обследованных, что значительно ниже, чем у больных с Л, С, T_4 БА. Среди больных, получавших супрафизиологические дозы стероидов, ЭП встречались в 29,6% случаев, т.е. фактически так же часто, как и у больных I группы (рис. 2).

Следует обратить внимание, что наиболее существенные принципиальные различия в частоте ЭП выявлены между больными с тяжелой негормонозависимой БА и больными, получающими физиологические дозы СГК (32,2 и 7,5% соответственно, $P < 0,01$), которые по тяжести, клинико-функциональным проявлениям БА практически не отличались, и единственным отличием являлось дополнение к базисной терапии небольших доз СГК. Мы сопоставили полученные данные с результатами исследования показателей МИ ЖС у больных БА.

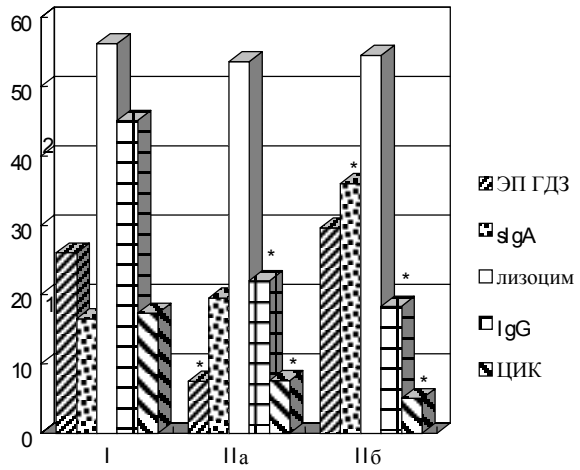

Рис. 2. Частота эрозивных поражений гастродуоденальной зоны
и показатели местного иммунитета надэпителиального желудочного секрета у больных гормонозависимой бронхиальной астмой. По оси ординат — частота ЭП ГДЗ, %; активность лизоцима, %; уровень ЦИК, ед. опт. пл.; уровень sIgA и IgG, мг/мл. I — негормонозависимая БА, II — тяжелая гормонозависимая БА (а — сут. доза СГК < 15 мг, б — сут. доза СГК > 15 мг, в пересчете на преднизолон). * — различия достоверны по сравнению с первой группой ($P < 0,05$)

При анализе результатов исследования МИ желудка мы обратили внимание на то, что в медицинской литературе отсутствуют однозначные данные о его нормальных показателях. Считается, что широкий диапазон результатов связан с различием методов получения материала, а также зависит от места взятия проб.

В I группе показатели sIgA в ЖС были неоднородными, колебались в пределах от 0 до 4 мг/мл и в среднем составили 0,824±0,137 мг/мл, что на 67,3% ниже, чем в контрольной группе (таблица, рис. 1). Следует отметить, что у 34,1% больных БА sIgA в пристеночном ЖС не определялся, у пациентов контрольной группы sIgA в ЖС отсутствовал лишь у 10% больных ($P < 0,05$). При этом отмечена тенденция к снижению sIgA в ЖС с утяжелением БА. Наименьший уровень sIgA по сравнению с контрольной группой отмечен у больных тяжелой негормонозависимой БА (0,400±0,100; 1,225± ±0,262 мг/мл соответственно, $P < 0,05$).

Активность лизоцима ЖС у больных I группы была повышена по сравнению с контролем (56,25±2,49;

Показатели местного иммунитета надэпителиального желудочного секрета у больных бронхиальной астмой ($M \pm m$)

Группа обследованных	Число больных	sIgA, мг/мл	Лизоцим, %	IgG, мг/мл	ЦИК, ед. опт. пл.
I группа, включая:	40	0,824±0,137	56,25±2,49 *	2,253±0,174*, **	17,27±1,84**
Легкая БА	15	1,067±0,222	44,67±9,24	2,151±0,272	13,60±2,56
Средняя БА	15	0,875±0,289	66,14±0,82 *	2,210±0,240	15,90±2,15
Тяжелая негормонозависимая БА	10	0,400±0,100 *	62,01±1,10 *	2,490±0,229*,**	27,61±4,61*,**
II группа, включая:	25	1,062±0,222	53,86±2,80	0,769±0,076	6,83±1,03
IIа группа	20	0,975±0,236	53,60±2,55	1,104±0,169	7,57±1,11*
IIб группа	5	1,800±0,581	54,50±2,60	0,917±0,021	5,00±2,81*
III группа	20	1,225±0,262	48,40±1,82	1,664±0,271	16,25±1,54

I — негормонозависимая БА, II — тяжелая гормонозависимая БА (IIа — суточная доза СГК < 15 мг, IIб — суточная доза СГК > 15 мг, в перерасчете на преднизолон), III — группа контроля. * — различия достоверны по сравнению с группой контроля ($P < 0,05$); ** — различия достоверны по сравнению с тяжелой гормонозависимой БА ($P < 0,05$).

48,4±1,82% соответственно, $P < 0,05$), что может быть обусловлено несколькими факторами. При БА в СО желудка, согласно данным литературы [8] и нашим наблюдениям, повышено содержание дегранулированных тучных клеток, являющихся одним из источников продукции лизоцима. Кроме этого, в условиях снижения sIgA в ЖС увеличение активности лизоцима может являться компенсаторной реакцией.

На фоне снижения содержания sIgA в ЖС у больных БА в I группе отмечено достоверное увеличение уровня IgG в ЖС по сравнению с показателями
в контрольной группе (2,253±0,174; 1,664±0,271 мг/мл соответственно, $P < 0,05$) и

тенденция к его повышению с утяжелением БА. Разнонаправленные изменения показателей sIgA и IgG в ЖС отмечены у больных БА и при индивидуальном анализе: повышение уровня IgG было характерно для большинства больных с низкими показателями sIgA, что указывает на включение специфического звена защиты СО желудка.

Содержание ЦИК в ЖС у пациентов I группы не отличалось от контроля (17,27±1,84 и 16,25±1,54 ед. опт. пл. соответственно, $P > 0,05$), однако можно предположить, что изменился качественный состав ЦИК: уменьшилось содержание sIgA и увеличился уровень IgG-содержащих комплексов. Отмечена явная тенденция к их увеличению при утяжелении БА: так, самые высокие показатели по сравнению с контролем были у пациентов с тяжелой негормонозависимой БА (27,61±4,61; 16,25±1,54 ед соответственно, $P < 0,05$). Наряду с увеличением уровня IgG в ЖС это указывает на активацию специфического звена иммунитета в результате включения механизма специфической защиты СО желудка.

Проведенный анализ выявил, что содержание sIgA — негативно ($r = –0,21$, $P < 0,05$), а уровень IgG и ЦИК прямо ($r = +0,31$, $P < 0,05$ и $r = +0,41$, $P < 0,01$ соответственно) коррелировали со степенью тяжести БА. До сих пор не уточнено значение выявления ЦИК в тканях и секретах и не ясно, как их расценивать — как этиологический фактор, следствие заболевания или как «свидетеля» заболевания [16]. В ЖС ЦИК могут формироваться разным путем: при поступлении антигенов с пищей, а соответствующие антитела из крови через сосудистую стенку в СО желудка и в слизь, или местно в результате иммунных реакций в СО желудка. Тенденцию к увеличению ЦИК в ЖС по мере нарастания тяжести БА с одновременным повышением уровня IgG в ЖС, вероятно, можно расценить как показатель того, что с утяжелением БА увеличивается значение иммунокомплексных повреждающих реакций в формировании гастродуоденальной патологии. Установлено, что взаимодействие sIgA с антигенами происходит без включения комплемента, при этом иммунные комплексы инактивируют последние по альтернативному пути, ингибируя хемотаксис эозинофилов, не вызывают повреждения тканей. Считается, что именно увеличение IgG в СО желудка может поддерживать хронический воспалительный процесс и способствовать хронизации эрозивных поражений СО ГДЗ [20]. Антитела типа IgG, вступая в связь с антигенами, включают комплемент и активируют его по классическому пути с образованием иммунных комплексов, обладающих агрессивным действием вследствие того, что при фагоцитозе этих иммунных комплексов происходит выброс активных веществ (в том числе провоспалительных цитокинов), привлечение и активация клеток, участвующих в поддержании хронического процесса и альтерации СО желудка.

На наш взгляд, полученные нами данные о состоянии МИ желудка у больных БА укладываются в современные представления о барьерной функции желудка. При дефиците антител типа sIgA в ЖС, составляющих первую линию защиты СО желудка, возникает гиперпродукция IgG плазматическими клетками и повышение его в ЖС (вторая линия защиты), что приводит к формированию ЦИК in situ и реализации иммунокомплексной реакции. Таким образом формируется «порочный круг», являющийся одним из важных механизмов возникновения и хронизации эрозивного процесса ГДЗ [10, 20, 21].

С этих позиций одновременное снижение содержания ЦИК и IgG при тенденции к увеличению уровня sIgA ЖС у больных IIa группы следует расценить как позитивный эффект стероидной терапии, поскольку логично предполагать, что уменьшение показателя ЦИК в ЖС под действием физиологических доз СГК происходит именно за счет падения доли IgG (см. таблицу, рис. 2). В результате этого, вероятно, восстанавливается оптимальный баланс специфических и неспецифических факторов защиты СО желудка.

Полученные данные согласуются с проведенными нами результатами эндоскопического исследования ГДЗ у больных БА: объясняют высокую частоту ЭП ГДЗ среди больных I группы и уменьшение встречаемости ЭП ГДЗ у больных, получающих стероиды в физиологических дозах. На первый взгляд, полученные результаты о снижении риска ЭП ГДЗ у больных БА, длительно получающих физиологические дозы СГК, проти-

воречат общепринятой концепции. Однако анализ литературных данных свидетельствует о том, что дискуссия по вопросу о действии СГК на СО ГДЗ продолжается, поскольку ульцерогенные свойства глюкокортикостероидов до настоящего времени не отвергнуты, но и полностью не доказаны. В последние годы появились клинические и экспериментальные работы, в которых высказывается предположение о гастропротективном действии физиологических доз СГК [9, 17, 18]. К этому же выводу пришли и мы при анализе результатов эндоскопического исследования ГДЗ у больных БА (см. рис. 2) [22]. Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что одним из механизмов обнаруженного противоэрозийного эффекта физиологических доз СГК у больных БА является их способность уменьшать иммунокомплексные реакции в СО ГДЗ. У больных 1-й группы, получающих супрафизиологические дозы СГК, отмечена тенденция к дальнейшему снижению уровней IgG и ЦИК в ЖС (у некоторых больных IgG и ЦИК в ЖС отсутствовали) при значительном росте в ЖС содержания sIgA, что, вероятно, является показателем срыва специфических факторов защиты СО желудка, в результате на первый план выходит неспецифическое звено защиты СО желудка. Можно предположить, что этого недостаточно для поддержания защитной функции слизистого барьера желудка. В итоге увеличивается его проницаемость для антигенов в СО желудка и повышается частота ЭП ГДЗ у этой категории больных.

Выявленный нами дозозависимый характер в действии на МИ желудка физиологических и супрафизиологических доз СГК подтверждает данные литературы о их влиянии на общий иммунитет [11] и поднимает проблему целесообразности длительного назначения больших доз кортикостероидов (в том числе, вероятно, и топических) при лечении больных БА, а также диктует необходимость поиска других методов лечения, альтернативу применению супердоз кортикостероидов.

Следует обратить внимание, что выявленные нарушения местного гуморального иммунитета ЖС у больных негормонозависимой БА имеют общие черты и однонаправленный характер изменений с МИ дыхательных путей при БА. Так, большинство исследователей обращают внимание на снижение уровня sIgA в бронхиальном отделяемом (бронхиальных смывах, слизи), коррелирующее со степенью тяжести БА [13, 14, 23]. В отношении содержания IgG в бронхиальном отделяемом у больных БА сведения противоречивы. Одни исследователи указывают на снижение IgG [13, 14, 23], другие, отмечая повышение IgG в бронхиальном отделяемом, даже предлагают этот показатель использовать для дифференциальной диагностики БА [4].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что патология гастродуоденальной системы при БА развивается на фоне местного дефицита sIgA и повышения содержания IgG в ЖС, а выявленные нами изменения МИ желудка имеют общие черты и однонаправленный характер изменений с МИ дыхательных путей при БА, что позволяет предполагать участие «общей иммунной системы слизистых» при БА.

Литература

1. *Баранов А.А., Климанская Е.В.* Актуальные проблемы детской гастроэнтерологии // Педиатрия. 1995. ‹ 5. С. 48—51.
2. *Беляков И.М.* Иммунная система слизистых // Иммунология. 1997. ‹ 4. С. 7—14.
3. *Бронхиальная* астма, глобальная стратегия // Пульмонология. 1996. Прилож. С. 1—165.
4. *Брусиловский Б.М., Берзнер А.Н.* Значение иммуноглобулинов сыворотки крови и бронхиального секрета в дифференциальной диагностике бронхиальной астмы, хронического бронхита и синдромного бронхоспазма // Тер. архив. 1980. ‹ 3. С. 83—86.
5. Б*ухарин О.В., Васильев Н.В.* Лизоцим и его роль в биологии и медицине. Томск, 1984. 241 с.
6. *Гриневич Ю.А., Алферов А.Н.* Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных. // Лаб. дело. 1981. ‹ 8. С. 493—495.
7. *Иммунологические* методы / Под ред. Г. Фримель. М.: Медицина, 1987. 472 с.
8. *Калинина Е.П., Колганова Л.А., Фурман И.Е. и др.* О сочетанном поражении слизистых оболочек бронхов
и желудочно-кишечного тракта при атопическом синдроме и крапивнице // Пульмонология. 1994. ‹ 4. С. 37—42.
9. *Каратеев А.Е., Насонова В.А, Муравьев Ю.В.* Оценка влияния противовоспалительных препаратов на развитие эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями // Тер. архив. 1999. ‹ 2. С. 26—30.

10. *Кононов А.В., Непомнящих Г.И., Зиновьев А.С. и соавт.* Морфогенез хронических воспалительных заболеваний дыхательной и пищеварительной систем: стереотипные иммунопатологические реакции слизистых оболочек // Бюл. Сиб. отд. АМН СССР. 1988. ‹ 1. С. 75—85.
11. *Корнева Е.А., Шхинек Э.К.* Гормоны и иммунная система. Л.: Наука, 1988. 176 с.
12. *Логинов А.С., Царедворцева Т.М., Зотина М.М.* Иммунная система и болезни органов пищеварения. М.: Медицина, 1986. 256 с.
13. *Матвеева Л.А.* Местная защита респираторного тракта
у детей. Томск, 1993. 276 с.
14. *Пан И.Р., Федорова Т.С., Кривова Н.А., Матвеева Л.А.* Особенности состояния надэпителиального слизистого слоя дыхательных путей и факторов местного иммунитета при бронхиальной астме у детей // Сиб. мед. журнал. 2000. ‹ 4. С. 19—22.
15. *Парфенов А.И., Мазо В.К., Глюшинская И.В., Сафронова С.А.* Барьерная функция желудочно-кишечного тракта // Тер. архив. 2000. ‹ 2. С. 10—14.
16. *Физиологические* и патофизиологические механизмы проходимости бронхов / Федосеев Г.Б., Жихарев С.С., Лаврова Т.П. и др. Л.: Наука, 1984. 203 с.
17. *Филаретова Л.П.* Стрессорные язвы желудка: защитная роль гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 1995. ‹ 3. С. 50—59.
18. *Филаретова Л.П., Багаева Т.Р.* Роль эндогенных глюкокортикостероидов в поддержании целостности слизистой оболочки желудка // Рос. физиологич. журнал им. И.М. Сеченова. 2000. ‹ 11. С. 1548—1558.
19. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Особенности функционирования иммунной системы желудочно-кишечного тракта
в норме и патологии // Новости науки и техники. Серия: Медицина. Выпуск: Алл., астма и клин. имм. 1998. ‹ 4. С. 1—5.
20. *Циммерман Я.С., Ведерников В.Е.* Гастродуоденальные эрозии // Клин. медицина. 1999. ‹ 3. С. 9—15.
21. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Язвенная болезнь и иммунная система организма // Клин. медицина. 2000. ‹ 7. С. 15—21.
22. *Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Плешко Р.И.* Гипотеза о снижении риска развития эрозивных поражений гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой при лечении системными глюкокортикостероидами в физиологических дозах. Деп. рук. ВНТИЦ ‹ 72200200030.
23. *Юдашева И.А.* Характеристика бронхоальвеолярных смывов у больных бронхиальной астмой // Иммунология. 2002. ‹ 2. С. 109—112.

Поступила в редакцию 02.11.2002 г.