

*На правах рукописи*

**Перадзе Анна Тамазовна**

***Клинико-лабораторная оценка эффективности  
лечения больных бронхиальной астмой нетради-  
ционными методами: разгрузочно-диетической  
терапией, человеческим противоаллергическим  
иммуноглобулином и ронколейкином.***

**14.00.05 – Внутренние болезни**

**Автореферат**

*диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук*

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

2000



A2000

11141

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии имени М.В.Черноруцкого Санкт-Петербургского Государственного медицинского Университета имени академика И.П.Павлова.

- Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор В.И.Трофимов.
- Официальные оппоненты – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор В.А.Алмазов, доктор медицинских наук, О.И.Кубарь
- Ведущая организация – Медицинская Академия Постдипломного Образования

Защита состоится "14" ноября 2000 года в "15"<sup>15</sup> часов на заседании диссертационного совета К-074.37.02 при Санкт-Петербургском Государственном Медицинском Университете имени академика И.П.Павлова (ул Льва Толстого, д.6/8).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета имени академика И.П.Павлова

Автореферат разослан "12" октября 2000 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор



Э.Звартау

В настоящее время бронхиальной астмой (БА) страдает 3-8 % населения индустриально развитых стран (Boushey H.A et al , 1987; Barnes P I., 1989). За последние 20 лет во всем мире отмечен рост заболеваемости бронхиальной астмой (Федосеев Г.Б. и др , 1991, Evans R. et al., 1987; Braman S.S., 1993), а также увеличение числа больных с тяжелым течением заболевания, поливалентной аллергией, в том числе и на лекарственные средства (Андрюхин А.А и др , 1989). В последнее время на фоне существенного увеличения применения лекарственных средств для терапии этого заболевания (Kesten S et al , 1993) возросла смертность от бронхиальной астмы (Mitchell E.A., 1989; Picado C. et al., 1989; Sly R.M., 1989; Thom T.S , 1989). Поэтому проблемы диагностики и лечения бронхиальной астмы приобрели международное значение и являются актуальной проблемой терапии.

В настоящее время не вызывает сомнений ведущая роль хронического воспаления в патогенезе БА (Федосеев Г.Б., Немцов В.И., 1996; Чучалин А.Г., 1997; Barnes P J , 1993). Именно воспаление участвует в формировании гиперчувствительности и гиперреактивности бронхов. В основе хронического воспаления при БА лежат сложные нарушения со стороны иммунной системы (Фрейдлин И.С., Тотолян А.А., 1996), что и обуславливает интерес к изучению их роли в патогенезе БА и способов коррекции.

Все большее внимание современных врачей привлекают нетрадиционные методы лечения БА (Федосеев Г.Б., 1996). Разработка показаний и противопоказаний к подобным методам лечения, а также изучение их влияния на патогенез БА, воздействие на иммунную систему являются актуальной проблемой внутренней медицины.

### ***Цель исследования.***

Изучить эффективность лечения больных БА нетрадиционными методами, такими, как терапия человеческим противоаллергическим иммуноглобулином, лечение ронколейкином и разгрузочно-диетической терапией (РДТ), в сравнении с традиционной противовоспалительной терапией

***Задачи исследования.***

1. Изучить клиническую эффективность терапии больных БА человеческим противоаллергическим иммуноглобулином, ронколейкином и РДТ.

2 Провести сравнительную оценку клинической эффективности лечения больных БА человеческим противоаллергическим иммуноглобулином, ронколейкином, РДТ и традиционной противовоспалительной терапии

3 Изучить отдаленные результаты лечения больных БА человеческим противоаллергическим иммуноглобулином, ронколейкином и РДТ

4. Оценить изменение иммуноглобулинового профиля и динамику титров антител к основным классам иммуноглобулинов, а также изменение спонтанной и индуцированной ЛПС, продукции TNF- $\alpha$  в культурах цельной крови больных БА в ходе лечения человеческим противоаллергическим иммуноглобулином, ронколейкином и РДТ.

5. Определить возможные показания к различным методам нетрадиционной терапии БА: человеческим противоаллергическим иммуноглобулином, ронколейкином и РДТ

***Научная новизна работы.***

Впервые проведена комплексная оценка клинической эффективности лечения больных БА человеческим противоаллергическим иммуноглобулином, ронколейкином и РДТ в сравнении с традиционной противовоспалительной терапией БА

Показано влияние нетрадиционных методов лечения БА - человеческим противоаллергическим иммуноглобулином, ронколейкином и РДТ, на показатели иммунного статуса: иммуноглобулинового профиля и динамику титров антител к основным классам иммуноглобулинов в ходе лечения, а также впервые изучена спонтанная и индуцированная продукция ЛПС, продукция TNF- $\alpha$  в культурах цельной крови больных БА методами ИФА и биологического тестирования.

Впервые изучена возможность применения препарата рекомбинантного IL-2 - ронколейкина в терапии больных БА, определены показания и противопоказания к его применению в комплексном лечении больных БА Впервые проведена сравнительная оценка комп-

лексной терапии больных БА с использованием ронколейкина и традиционной противовоспалительной терапии

### ***Практическая ценность работы.***

Показана клиническая эффективность комплексной терапии больных БА, с использованием нетрадиционных методов терапии – РДТ, терапии противоаллергическим иммуноглобулином и лечением ронколейкином, в сочетании с традиционной противовоспалительной терапией. Определены показания к использованию нетрадиционных методов терапии. Разработаны критерии контроля эффективности лечения РДТ, противоаллергическим иммуноглобулином и ронколейкином у больных БА.

### ***Положения, выносимые на защиту.***

Включение в комплексную терапию больных БА РДТ, терапии противоаллергическим иммуноглобулином или ронколейкином усиливает лечебный эффект традиционной противовоспалительной терапии.

Механизм лечебного действия противоаллергического иммуноглобулина связан с изменением иммуноглобулинового профиля и элиминирующим действием аутоантител

Ронколейкин оказывает нормализующее влияние на нарушенный при БА баланс Th1/Th2 лимфоцитов и таким образом влияет на IgE-зависимые реакции, а также на проницаемость гистогематического барьера бронхов.

РДТ реализует свой лечебный эффект преимущественно путем усиления метаболизма иммунных белков и стимуляции функции коры надпочечников.

### ***Апробация работы.***

Материалы диссертации докладывались на Булатовских чтениях (июнь 1998, 1999, Санкт-Петербург), на научно-практической конференции “Актуальные вопросы пульмонологии и клинической аллергологии” (Санкт-Петербург, 1999), на второй Международной конференции “Дни иммунологии в Санкт-Петербурге” (май 1998 г.), на четвертой научной конференции с международным участием “Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000” (май 2000 г.).

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ

### ***Внедрение результатов исследования.***

Основные результаты исследования внедрены в практику клиники кафедры госпитальной терапии им. М.В.Черноруцкого СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова.

### ***Объем и структура работы.***

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Работа изложена на страницах, иллюстрирована таблицами и рисунками. Библиография включает наименований, из них русскоязычных и иностранных авторов

### ***МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.***

Для решения поставленных задач нами было обследовано 80 больных БА. В соответствии с классификацией Г.Б.Федосеева (1984), больные были разделены на несколько групп по ведущему клинко-патогенетическому варианту заболевания. Атопический клинко-патогенетический вариант БА (БАА) был диагностирован у 16 пациентов (0,20), смешанный, с преобладанием атопии (БАСМ) – у 59 больных (0,74), и у 5 пациентов преобладала гормонозависимая БА (БАГЗ) (0,06)

Среди обследованных пациентов было 9 мужчин (0,11) и 71 женщина (0,89). Средний возраст обследованных составил  $40,7 \pm 31,35$  года. Длительность заболевания менее 1 года наблюдалась у 9 пациентов (0,11), от 1 до 5 лет – у 12 (0,15), от 6 до 10 лет – у 21 больного (0,26) и более 10 лет – у 38 пациентов (0,48). У 35 обследованных больных (0,44) была выявлена отягощенная наследственность по БА и другим аллергическим заболеваниям, тогда как у 45 (0,56) - наследственной предрасположенности обнаружено не было. У 28 пациентов данной группы диагностировали легкое течение заболевания (0,35), у 49 - наблюдалось течение средней тяжести (0,61) и у 3 - тяжелое течение БА (0,04). 42 пациента (0,52) обследовались в фазу затихающего обострения БА и 38 (0,48) - в фазу ремиссии заболевания.

Большинство больных БА – 63 человека (0,79) получали терапию ингаляционными симпатомиметиками (беротеком, сальбутамолом или беродуалом) 36 пациентов (0,45) в качестве базисной противовоспалительной терапии получали стабилизаторы мембран тучных клеток (интал или тайлед) 36 человек (0,45) лечились ингаляционными глюкокортикоидными гормонами в комбинации с бронхолитиками и нестероидными противовоспалительными препаратами

Исходя из поставленных задач, все больные были разделены на две группы. Основную группу составили 64 пациента (0,80), получавших нетрадиционную терапию БА, группу сравнения составили 16 больных (0,20), лечившихся традиционной противовоспалительной терапией.

Все пациенты основной группы были, в свою очередь, разделены на подгруппы, в зависимости от вида получаемой нетрадиционной терапии. Первую подгруппу составили 25 пациентов (0,39), получавших терапию донорским иммуноглобулином G, вторую подгруппу – 18 пациентов (0,28), получавших терапию ронколейкином, и третью подгруппу – 21 пациент (0,33), получавший разгрузочно-диетическую терапию (РДТ)

Кроме общепринятого клинико-лабораторного и инструментального обследования, больным проводилось цитологическое исследование мокроты, изучение клеточного и гуморального иммунитета в лаборатории клинической иммунологии ЦКДЛ СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, биохимическое исследование крови. Больным, получавшим лечение ронколейкином, кроме этого, проводилась диагностическая фибробронхоскопия с цитологическим исследованием бронхо-альвеолярной лаважной жидкости, которое осуществлялось в бронхологической лаборатории кафедры госпитальной терапии СПбГМУ. В группе больных, получавших ронколейкин, также определяли уровень альбумина и иммуноглобулинов основных классов и подклассов IgG в крови и бронхо-альвеолярном лаваже – исследование проводилось в лаборатории клинической иммунологии ЦКДЛ СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Уровень суммарных 11-ОКС плазмы крови определяли флуориметрическим методом по De Moor (1962) в модификации Л.В. Павлихиной и соавт. (1967). Исследования проводились в гормональной лаборатории кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого.

Все исследования проводились в динамике - до начала курса лечения и после его окончания

Обследование функции внешнего дыхания проводилось в межклинической лаборатории физиологии внешнего дыхания СПбГМУ им акад И П Павлова по следующим методикам: спирография с оценкой показателей ОФВ<sub>1</sub>; петля "поток-объем", которая регистрировалась с помощью пневмотахографа "Система дыхания-2300" фирмы "Ohio" (США) с последующим расчетом показателей ПОС выдоха, МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub>. Показатели петли поток-объем выражали в процентах должной величины по Knudson K J и соавт (1976). Весь комплекс исследований повторялся через 15 минут после ингаляции 1 стандартной дозы беротека. Для определения степени нарушений ФВД использовали рекомендации Канаева Н Н (1980).

Всем больным проводилось определение TNF- $\alpha$  с помощью ИФА и метода биологического тестирования в лаборатории иммунорегуляции отдела иммунологии ВНИИЭМ РАМН.

Всем больным проводилось исследование титра аутоантител к основным классам сывороточных иммуноглобулинов в лаборатории иммунологии НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург. Активность аутоантител к иммуноглобулинам А, М, G в крови больных бронхиальной астмой определяли в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с антигенными эритроцитарными диагностикумами.

Для оценки чувствительности тканей к регулируемому влиянию глюкокортикоидных гормонов определяли кортизолпоглощение лимфоцитов по методу В И Пыцкого и соавт (1980) в модификации Трофимова В И и др (РП № 876 от 11 10 89). Исследования проводились в гормональной лаборатории кафедры госпитальной терапии СПбГМУ им акад И П Павлова.

IgA, IgM, IgG, IgE, субклассы IgG, sIgA в крови и лаважной жидкости определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем фирмы "Полигност" (Санкт-Петербург, Россия). Содержание альбумина в сыворотке крови проводили методом колориметрического анализа с бромкрезоловым зеленым с использованием реактивов фирмы Dia Sys International (Holzheim, Germany).

Для клинической оценки состояния больных до и после проведенного лечения нами оценивались частота приступов удушья и выраженность синдрома бронхоспазма в соответствии со Стандартами

диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких.

Для оценки эффективности проведенного лечения нами была разработана анкета, которая заполнялась больными в срок от 6 месяцев до 1 года после проведенного курса терапии. В анкету были включены параметры, характеризующие патологический процесс, которые оценивались больными по 4-бальной системе

### ***Описание использованных методов нетрадиционной терапии больных БА.***

При лечении донорским иммуноглобулином пациенты получали пять внутримышечных инъекций по 2 мл человеческого противоаллергического иммуноглобулина производства Института им Пастера (Санкт-Петербург) в течение 20 дней.

Курс разгрузочно-диетической терапии включал в себя 10-дневный разгрузочный период (больные были полностью лишены пищи, питьевой режим составлял 1,5 литра щелочной минеральной воды), сопровождавшийся водными процедурами: подводный душ-массаж или душ Шарко (по показаниям), и период выхода из голода, в течение 3-4 недель, в соответствии с рекомендациями ВНИИП МЗ СССР (Кокосов А.Н. и др., 1984)

Ронколейкин, производства ООО "Биотех" (Санкт-Петербург), вводился больным однократно в дозе 500 тыс ЕД, разведенных в 400 мл физиологического раствора, внутривенно капельно.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики (Урбах В.Ю., 1975; Поллард Дж., 1982; Рунион Р., 1982) и системы концептуального моделирования «COMOD», разработанной на кафедре АиПУ СПбГЭТУ.

### ***Результаты исследования и их обсуждение.***

Результаты проведенных исследований подтвердили эффективность применения нетрадиционных методов, таких, как РДТ, терапия человеческим противоаллергическим иммуноглобулином и лечение ронколейкином, в комплексной терапии больных БА, а также позволили выявить особенности механизмов реализации терапевтических эффектов этих методов нетрадиционной терапии.

Клиническая эффективность терапии больных БА человеческим противоаллергическим иммуноглобулином проявлялась купированием приступов удушья и бронхообструктивного синдрома, что подтверждалось достоверным повышением ОФВ<sub>1</sub> и достоверным снижением потребности в симпатомиметиках после проведенного лечения. При проведении корреляционного анализа нами была выявлена достоверная положительная связь эффекта от проведенного лечения и длительности ремиссии. Длительность ремиссии после проведенного лечения человеческим противоаллергическим иммуноглобулином была достоверно больше при исходно менее выраженном синдроме бронхоспазма и соответственно более высоком исходном ОФВ<sub>1</sub>, что позволяет рекомендовать проведение такого вида лечения в фазу ремиссии или затихающего обострения БА, а также при нетяжелом течении заболевания.

Известно, что действующим началом препарата служат иммуноглобулины класса G, которые являются блокирующими антителами, так как они конкурируют с IgE-реагинами за связь с Fc-рецепторами. Один из путей предотвращения аллергии состоит в усилении IgG-ответа и ослаблении IgE-ответа на аллергены. Мы получили достоверное снижение уровня IgE в крови больных после курса терапии. Анализ результатов с помощью "COMOD"-технологии выявил достоверное нарастание титров аутоантител ко всем основным классам иммуноглобулинов. Поскольку антитела, идентичные по специфичности, но относящиеся к разным классам, связываются с одними и теми же эпитопами, повышение титров аутоантител к Ig классов A, M, G могло являться одним из механизмов снижения уровня IgE.

Обращает на себя внимание достоверное снижение эозинофилии мокроты на фоне терапии, которое достоверно коррелировало с эффективностью терапии.

Нами впервые была изучена эффективность лечения больных БА ронколейкином. Наблюдался хороший клинический эффект с выраженным улучшением самочувствия больных, положительной динамикой бронхоскопической картины с уменьшением и/или исчезновением гиперемии или отечности слизистой бронхиальной дерева, положительной динамикой изменения лабораторных показателей крови и бронхоальвеолярной жидкости.

Действие ронколейкина, видимо, обусловлено снижением активности воспалительного процесса в бронхах на фоне терапии. Об этом свидетельствуют и результаты бронхоскопии, и данные цитологического исследования БАЛ. уменьшение степени выраженности воспаления слизистой бронхиального дерева, оцениваемое визуально согласно стандартным эндоскопическим критериям (выраженность гиперемии и отечности), уменьшение клеточности лаважа, а также количества эозинофилов и нейтрофилов в БАЛ.

Наши результаты указывают на активацию местного иммунитета под влиянием терапии ронколейкином. Об этом свидетельствует повышение содержания иммуноглобулинов, особенно классов G и M, в лаважной жидкости, и увеличение коэффициента проницаемости для иммуноглобулинов, которое у части больных сопровождалось повышением коэффициента проницаемости для альбумина, что свидетельствует о перераспределении иммуноглобулинов из крови в лаважную жидкость, а у других не сопровождалось увеличением этого коэффициента, что указывает на активацию их местного синтеза.

Нами выявлено достоверное повышение как спонтанной, так и стимулированной продукции TNF- $\alpha$  после терапии ронколейкином, что сопровождалось повышением его биологической активности в сравнении с группой пациентов, которые получали только традиционную противовоспалительную терапию. Таким образом, эти результаты позволяют предположить возможный механизм действия ронколейкина через активацию клеточно-опосредованных реакций.

Обращают на себя внимание изменения гормонального гомеостаза у больных БА на фоне терапии ронколейкином. Повышение КПЛ (величины, характеризующей и мембранное, и рецепторное звено поступления гормона в клетку) при одновременном уменьшении КПЭ (показателя, который характеризует только мембранный компонент поступления гормона в клетку) указывает, что ронколейкин воздействует именно на внутриклеточные рецепторы к глюкокортикоидным гормонам.

Клиническая эффективность метода РДТ проявлялась купированием бронхообструктивного синдрома, достоверным снижением потребности в ингаляторах, а также достоверным повышением МОС<sub>75</sub> после проведенного курса.

У больных на фоне РДТ происходило снижение активности местного воспалительного процесса, что подтверждалось достовер-

ным уменьшением количества эозинофилов в мокроте и достоверно связанным с ним ослаблением выраженности воспалительных признаков по результатам цитологического исследования мокроты

Наши исследования выявили повышение спонтанной и индуцированной ЛПС продукции TNF- $\alpha$  в культурах цельной крови больных БА на фоне терапии РДТ, что свидетельствует об активации клеточно-опосредованных реакции

Мы также получили достоверное снижение титров аутоантител к IgA и тенденцию к снижению титров аутоантител к IgG и IgM.

У больных БА под влиянием РДТ в 1,5 раза повысился уровень кортизола плазмы крови.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что одним из возможных механизмов лечебного действия РДТ являются активизация катаболических процессов в результате лечебного голодания и стимуляция функции коры надпочечников.

### **ВЫВОДЫ.**

1. Включение в комплексную терапию больных с преимущественно атопической БА РДТ, терапии противоаллергическим иммуноглобулином или ронколейкином эффективно и усиливает положительный лечебный эффект традиционной противовоспалительной терапии.
2. Включение в комплексную терапию больных с преимущественно атопической БА РДТ и терапии противоаллергическим иммуноглобулином приводило к увеличению продолжительности ремиссии.
3. Механизм лечебного эффекта противоаллергического иммуноглобулина связан со снижением уровня IgE за счет блокирующего действия IgG и влияния на гуморальный иммунитет
4. Механизм лечебного эффекта РДТ связан с опосредованным действием на иммунную систему, изменением показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета и стимуляцией функции коры надпочечников.
5. Механизм лечебного действия ронколейкина связан с усилением клеточно-опосредованного иммунитета, подавлением IgE-зависимых реакций, усилением факторов местной защиты и нормализацией исходно измененной проницаемости гистогематического барьера бронхов.

***Практические рекомендации.***

- 1 РДТ, терапия противоаллергическим иммуноглобулином или лечение ронколейкином должны проводиться в комплексе с традиционной противовоспалительной терапией больных БА
- 2 РДТ, терапия противоаллергическим иммуноглобулином или ронколейкином должны применяться в фазу затихающего обострения или ремиссии БА.
- 3 В качестве лабораторных показателей контроля эффективности терапии могут быть рекомендованы: для противоаллергического иммуноглобулина - уровни IgE и IgG в сыворотке крови, для РДТ - уровень TNF- $\alpha$  в культуре цельной крови и титры антител к иммуноглобулинам, для ронколейкина - уровень TNF- $\alpha$  в культуре цельной крови и показатели активности воспаления в лаваже.

***Список работ, опубликованных по теме диссертации.***

- 1 Изучение продукции TNF мононуклеарами крови больных бронхиальной астмой в динамике разгрузочно-диетической терапии. // Сборник трудов. 9-й Национальный конгресс РААКИ. Москва, 1998. – С.729 (в соавт. с К.А.Малышкиным, И.С.Фрейдлин).
- 2 Иммуномониторинг больных бронхиальной астмой при оценке эффективности иммуномодулирующей терапии. // Иммунология, 1998, №6. – С 57 (в соавт. с К.А.Малышкиным).
3. Продукция фактора некроза опухолей–альфа мононуклеарами крови больных атопической бронхиальной астмой при разных схемах лечения. // Материалы конференции молодых ученых России с международным участием “Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины”, Москва, 1998.-С.139 (в соавт с К.А.Малышкиным, И.С.Фрейдлин).
- 4 Особенности продукции фактора некроза опухолей–альфа при различных вариантах терапии // Медицинская иммунология 1999 – Т.1 - №3-4.-С.24 (в соавт с К.А.Малышкиным, И.С.Фрейдлин).
- 5 Эффективность лечения больных бронхиальной астмой ронколейкином.//Сборник резюме 9-го Национального Конгресса по болезням органов дыхания Москва, 1999.-С.39 (в соавт. с Н.Л. Шапоровой, А.А.Тотолян, А.П.Каклюгиным, А.Маслянский).
- 6 Эффективность лечения больных бронхиальной астмой ронко-

- лейкином. // Тезисы докладов научно-практической конференции “Актуальные вопросы пульмонологии и клинической аллергологии”. СПб. Нормед-Издат, 1999, С 23-24 (в соавт с Н.Л Шапоровой, А.А.Тотолян, А.П Каклюгиным, А Масляным)
7. Продукция туморнекротизирующего фактора альфа у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой. // Матералы Второй Всероссийской конференции “Гомеостаз и инфекционный процесс”, 20-21 мая 1998 года Саратов.- С.47 (в соавт. с К А Малышкиным, И.С.Фрейдлин).
  - 8 Продукция фактора некроза опухоли альфа (ФНО) мононуклеарами крови больных атопической бронхиальной астмой (БА) // International Journal on Immunorehabilitation. 1999-№12 –С 22 (в соавт. с К А.Малышкиным, В.И Трофимовым).
  9. Некоторые аспекты клинического применения отечественного препарата интерлейкина –2 (Ронколейкина) в терапии больных бронхиальной астмой // Материалы симпозиума “Ронколейкин – рекомбинантный интерлейкин-2 человека Терапия вторичных иммунодефицитных состояний”, 23-25 мая 2000. Санкт-Петербург. – С 27-28 (в соавт. с Н.Л.Шапоровой, К А Малышкиным, В И Трофимовым, О.В.Галкиной, А П Каклюгиным, А Л Масляным, М.Н.Смирновым, А.А.Тотолян).
  10. Inflammation indices and immune status dynamics during interleukin-2 treatment in the patients with bronchial asthma. // European Respiratory Journal. Abstracts. World Congress of Lung Health and 10th ERS Annual Congress. Florence. Italy August 30 – September 3, 2000. – P.561s (N L Shaporova, V.I.Trofimov, K A Malishkin, O.V Galkina, O.A.Ivanova, A.P Caclugin).

Автор выражает глубокую благодарность за помощь и сотрудничество члену-корреспонденту РАМН, профессору И С Фрейдлин, директору НИИЭМ им Л Пастера, профессору А Б Жебруну, директору ГП по производству бактериальных препаратов НИИЭМ им Л Пастера Е А.Слатину, а также сотруднику лаборатории иммунологии НИИЭМ им Л Пастера Г Ф Быстровой, сотруднику лаборатории иммунорегуляции отдела иммунологии ВНИИЭМ РАМН К А Малышкину

A2000  
11141  
-11141

Подписано в печать 25 09 2000 г Усл печ л 1 0  
Формат 60x84 1/16 Печать офсетная  
Тираж 100 экз. Заказ № 46  
197089, Санкт-Петербург,  
Издательство СПбГМУ, ул Толстого 6/8