

УДК 616.2-002.1-022-07:616.24-002.2-007.272
DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7074

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

И.А. Кузовлева, Я.А. Соцкая

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки»,
г. Луганск, Украина

e-mail: inna.kuzovleva@mail.ru

Цель работы – изучить и проанализировать состояние фагоцитарной активности моноцитов у больных острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Нами обследовано 43 пациента с ОРВИ в сочетании с ХОБЛ в возрасте от 23 до 59 лет.

Изучение фагоцитирующей активности макрофагов (ФАМ) осуществляли оригинальным чашечным методом. Подсчитывали следующие показатели ФАМ: фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс, индекс аттракции, индекс переваривания (ИП). Тест торможения миграции макрофагов дермы ставили на модели «кожного окна» (КО) по Rebusk с дополнительным интрадермальным введением в зону КО 0,01 % стерильного раствора фитогемагглютинина.

Результаты. У больных ОРВИ на фоне ХОБЛ достоверно установлены существенные изменения показателей ФАМ, особенно ФЧ и ИП, свидетельствующие как о значительном уменьшении возможностей моноцитов/макрофагов обследованных пациентов к фагоцитозу, так и о незавершенности фагоцитарной реакции, а в целом – о депрессии функциональной активности макрофагально-моноцитарной фагоцитирующей системы (МФС). После завершения курса общепринятой терапии установлена положительная динамика изученных показателей.

Заключение. Курс общепринятой терапии приводит к нормализации показателей ФАМ у обследованных больных, однако лечение не обеспечивает восстановление сниженных показателей активности МФС, а в клиническом плане позволяет достигнуть стойкой ремиссии хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: макрофаги, фагоцитарная активность моноцитов, хроническая обструктивная болезнь легких.

Введение. Актуальность проблемы острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) остается значимой в связи с убиквитарностью распространения, полиэтиологичностью и полиморфизмом клинических проявлений; с ОРВИ связано 30–50 % потерь рабочего времени у взрослых и 60–80 % пропусков школьных занятий у детей. Кроме того, быстрая изменчивость возбудителей, естественная восприимчивость, высокая контагиозность и развитие нестойкого иммунного ответа способствуют тому, что каждый ежегодно может заболеть ОРВИ 3–4 и более раз [1–4]. Так, в 2015 г. по статистике на

территории ЛНР было зарегистрировано 48 780 случаев ОРВИ и гриппа; в 2016 г. – 183 267 случаев, показатель заболеваемости составил 12 272,9 на 100 тыс. населения; переболело всего 12,3 % населения. В возрастной структуре заболевших дети и подростки составили 73,2 %, взрослые – 26,8 %. Заболеваемость гриппом и ОРВИ характеризовалась двумя эпидемическими волнами: в январе-феврале 2016 г. и декабре 2016 г. – январе 2017 г. Самый высокий уровень заболеваемости наблюдался в городах Луганск и Ровеньки, где показатели заболеваемости превысили средний по республике в 1,7–1,8 раза. В эпи-

демию было вовлечено 21–22 % населения указанных городов. ОРВИ различаются по виду возбудителя, началу заболевания, по ведущим клиническим симптомам, выраженности интоксикационного синдрома, тяжести температурной реакции, характеру развития осложнений [5].

По данным клинико-эпидемиологических исследований выяснено, что ОРВИ в условиях крупных промышленных регионов с нестабильной экологической ситуацией, в частности в Донбассе, зачастую сочетаются с хронической патологией бронхолегочной системы, так как известно, что респираторные вирусы также способны вызывать обструкцию дыхательных путей и усугублять уже имеющиеся нарушения бронхиальной проходимости, что в 70–80 % случаев приводит к обострению хронических заболеваний, затяжному и рецидивирующему течению инфекций [6–9]. В этом плане весьма актуально вести речь о хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Хроническая обструктивная болезнь легких – это группа часто встречающихся хронических заболеваний, характеризующихся синдромом частично обратимой обструкции и ремодуляции бронхов, вызывающих персистирующее гиперэргическое воспаление, ранним признаком которого является рецидивирующий бронхит, и в дальнейшем приводящих к потере эластичности легочной ткани [10–13].

Установлено, что поражение респираторного тракта приводит к постепенному накоплению гуморальных антител, уровень которых склонен к быстрому снижению, что приводит к повторному инфицированию и в дальнейшем к образованию вторичной иммунной недостаточности [14–17]. При ОРВИ в сочетании с ХОБЛ наблюдаются как качественные, так и функциональные нарушения иммунобиологического гомеостаза, способствующие прогрессированию сочетанной патологии. Следует подчеркнуть, что у больных с хроническими заболеваниями легких наблюдается значительное нарушение местного иммунитета, ослабление функции альвеолярных макрофагов, увеличение количества нейтрофилов в бронхоальвеолярном секрете, а также имеют место системные иммунные ре-

акции, отражающие иммунологический дисбаланс в целом. Поэтому мы посчитали актуальным изучить состояние макрофагального звена иммунитета при острых респираторных вирусных инфекциях на фоне хронической обструктивной болезни легких с целью перспектив коррекции иммунологических нарушений [18].

Цель исследования. Провести анализ показателей макрофагально-моноцитарной фагоцитирующей системы (МФС) исходя из фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) у больных острыми респираторными вирусными инфекциями на фоне хронической обструктивной болезни легких в динамике общепринятого лечения.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 43 пациента с ОРВИ в сочетании с ХОБЛ в возрасте от 23 до 59 лет, из них 18 пациентов женского (42,5 %) и 25 пациентов (57,5 %) мужского пола. Все больные, находившиеся под наблюдением, постоянно проживали в большом промышленном регионе Донбасса при наличии экологически вредных факторов окружающей среды.

Диагноз устанавливался экспертным путем с учетом жалоб, данных анамнеза, клинической картины болезни, результатов комплексного лабораторного и инструментальных исследований, характеризующих состояние дыхательной системы (согласно приказам МЗ Украины № 499 (2014 г.) и № 128 (2007 г.)), и унифицированного биохимического обследования больных. Всем пациентам был проведен анализ смывов из носоглотки молекулярно-генетическим методом (ПЦР) для определения нозологии.

Больные, находившиеся под наблюдением, получали общепринятое лечение в соответствии со Стандартизованными протоколами диагностики и лечения болезней органов дыхания, включающее противовоспалительные нестероидные препараты, муколитики, бронхолитики, антигистаминные препараты, средства симптоматической терапии.

Для реализации цели исследования наряду с общепринятыми в практике пульмонологии и инфекциониста клинико-лабораторными обследованиями у всех больных было проведено дополнительное иммунологическое ис-

следование, направленное на анализ показателей системы фагоцитирующих макрофагов в динамике: до начала лечения и после его завершения (т.е. через 4–5 нед. с момента предыдущего исследования).

Изучение ФАМ осуществляли оригинальным чашечным методом; при этом в качестве тест-объекта использовали живую точную культуру *Staph. aureus*, штамм 505, который был получен из Института Пастера (Санкт-Петербург). Подсчитывали следующие показатели ФАМ: фагоцитарное число (ФЧ) – количество поглощенных бактериальных клеток на 1 моноцит; фагоцитарный индекс (ФИ) – процент моноцитов, которые принимают участие в фагоцитарной реакции; индекс аттракции (ИА) – число микробных клеток, фиксированных на 100 моноцитах; индекс переваривания (ИП) – процент переваренных микробных клеток от их общего числа, поглощенных 100 моноцитами [19]. Тест торможения миграции макрофагов (ТТММ) дермы ставили на модели «кожного окна» (КО) по Rebusk с дополнительным интрадермальным введением в зону КО 0,01 % стерильного раствора фитогемагглютина (ФГА). При этом на поверхности КО фиксировали предметное стекло, которое через 24 ч снимали, подсушивали, фиксировали мазкоотпечаток метанолом или смесью Никифорова, окрашивали по методу Май-Грюнвальда и затем подсчитывали количество А-клеток (макрофагов), которые мигрировали в зону КО, в сопоставлении с аналогичным показателем, но без введения ФГА [20]. Подсчитывали показатель торможения миграции макрофагов в процентах (отмечали наличие парадоксальной стимуляции миграции макрофагов, которая определялась у части больных с наличием нарушений цитокиновой регуляции макрофагального звена иммунитета).

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы STATISTICA 10. Достоверность различий в группах определяли по t-критерию Стьюдента, критерию Фишера; для анализа таблиц совместимости признаков использовали критерий Пирсона [21].

Результаты и обсуждение. Проведение клинических наблюдений позволило устано-

вить, что у 97 % больных ОРВИ на фоне ХОБЛ имели место жалобы на слабость, недомогание, снижение работоспособности; у 70 % больных температура тела повышалась до субфебрильной, у 15 % обследуемых температура тела повышалась до фебрильных цифр, что сопровождалось ознобом. Головная боль беспокоила 68 % больных, больше 80 % пациентов отмечали ломоту во всем теле, снижение аппетита, у 44 % наблюдалась миалгия. Почти треть больных жаловалась на плохой сон, не обеспечивающий полноценный отдых. Больше чем у половины отмечалась заложенность носа, умеренные или обильные слизистые выделения, у 91 % пациентов – першение в горле, у 23 % – боль в горле. Практически у всех обследованных отмечался сухой приступообразный кашель. ХОБЛ у пациентов на момент обследования была в стадии нестойкой ремиссии, что проявлялось периодическим сухим кашлем (95 %), одышкой как при физической нагрузке (42 %), так и в покое (16 %), затруднением дыхания в ночное время (45 %).

При объективном осмотре у 92 % больных слизистая оболочка ротоглотки была гиперемирована, инъецирована, отечна. У 78 % больных наблюдалась вирусная зернистость задней стенки глотки; увеличение периферических лимфатических узлов отмечено в 28 % случаев. У 85 % больных наблюдалось аускультативно-жесткое дыхание (85 %), сухие хрипы в нижнелатеральных отделах легких (47 %).

Анализ лабораторных данных позволил установить, что в острую фазу болезни в крови наблюдалось изменение уровня лейкоцитов: умеренный лейкоцитоз (57 %), лейкопения (43 %); увеличение скорости оседания эритроцитов более 20 мм/ч (57 %); моноцитоз отмечался у 13 (30,2 %) больных, моноцитопения – у 9 (20,9 %) пациентов, лимфопения – у 19 (44,3 %) чел., нейтрофилез – у 14 (42 %) больных.

По данным результатов рентгенологического исследования органов грудной клетки у большинства обследованных пациентов было выявлено повышение прозрачности легочных полей, усиление и деформация легочного рисунка с линейным пневмофиброзом преиму-

шественно в медиальных зонах, уплощение купола диафрагмы, тяжесть корней легких, рассеянные тени бронхов с утолщенными стенками, увеличение передне-заднего размера грудной клетки, в боковой проекции – значительное увеличение ретростернального пространства.

Проведение специального иммунологического исследования до начала лечения позволило установить четко выраженное снижение всех изученных показателей, свидетельствующее о депрессии функциональных возможностей МФС (табл. 1).

Таблица 1

Показатели ФАМ в крови больных ОРВИ на фоне ХОБЛ до начала общепринятой терапии (M±m)

Показатели ФАМ	Норма	Значения показателей у больных	p
ФИ, %	26,5±1,8	16,9±0,8	<0,05
ФЧ	4,00±0,05	2,43±0,15	<0,05
ИА, %	14,8±0,2	10,43±0,13	<0,05
ИП, %	25,0±1,2	12,4±0,3	<0,01
ТТММ дермы, %	30,0±1,7	10,6±1,5	<0,01

Примечание. Здесь и далее p – достоверность различий показателей больных относительно нормы.

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют о существенном угнетении всех изученных показателей системы фагоцитирующих макрофагов. Так, ФИ был снижен в среднем в 1,56 раза относительно нормы и составил 16,9±0,8%; ФЧ в этот период исследования был снижен до 2,43±0,15, что в среднем было в 1,64 раза ниже нормы; показатель ИА был в среднем в 1,41 раза ниже нормы, т.е. понижался до 12,4±0,3%; показатель ИП понижался до 12,4±0,3%, что было в среднем в 2 раза ниже соответствующего показателя нормы (p<0,01). ТТММ дермы составил 10,6±1,5%, т.е. был ниже нормы в 2,8 раза.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что до начала проведения лечения имеют место существенные изменения показателей ФАМ, свидетельствующие как о значительном уменьшении возможностей моноцитов/макрофагов обследованных пациентов к фагоцитозу, так и о незавершенности фагоцитарной реакции, а в целом – о депрессии функциональной активности МФС.

Повторное исследование ФАМ позволило установить, что после завершения общепринятого лечения у больных ОРВИ на фоне

ХОБЛ в целом показатели функциональной активности МФС оставались достоверно ниже нормы, но отмечена их некоторая оптимизация. Так, ФИ повысился по сравнению с исходным в 1,27 раза и составил в основной группе 21,5±0,9%, что было в 1,23 раза меньше соответствующего показателя нормы; ФЧ у этих больных повысилось относительно исходного его значения в 1,2 раза, что было в 0,75 раза меньше нормы (p<0,05). ИА повысился до 12,40±0,15% – меньше нормы в среднем в 1,19 раза (p<0,05). ИП составлял 19,5±0,4% и был ниже нормы в 1,3 раза (p<0,05). ТТММ составил 19,2±1,6%, что ниже нормы в 1,8 раза (табл. 2).

В клиническом плане в ходе лечения у больных ОРВИ в сочетании с ХОБЛ отмечались более ранние сроки ликвидации клинической симптоматики основного заболевания, повышались показатели работоспособности; в большинстве случаев достигалась более стойкая ремиссия обострения хронического патологического процесса в легких. Следовательно, проведение общепринятой терапии у больных ОРВИ на фоне ХОБЛ имеет определенное положительное влияние на изученные клинические и иммунологические показате-

ли, в частности на функциональную активность системы макрофагов, но не обеспечивает их полную нормализацию, о чем свидетельствует динамика тестов ФАМ. Поэтому в

дальнейшем мы считаем перспективным изучение нарушений иммунобиологического гомеостаза у больных ОРВИ на фоне ХОБЛ с целью их коррекции.

Таблица 2

**Показатели ФАМ в крови больных ОРВИ на фоне ХОБЛ
после завершения общепринятой терапии (M±m)**

Показатели ФАМ	Норма	Значения показателей после лечения	p
ФИ, %	26,5±1,8	21,5±0,9	<0,05
ФЧ	4,00±0,05	3,00±0,15	<0,05
ИА, %	14,8±0,2	12,40±0,15	<0,05
ИП, %	25,0±1,2	19,5±0,4	<0,01
ТТММ %	30,0±1,7	19,2±1,5	<0,01

В клиническом плане в ходе лечения у больных ОРВИ в сочетании с ХОБЛ отмечались более ранние сроки ликвидации клинической симптоматики основного заболевания, повышались показатели работоспособности; в большинстве случаев достигалась более стойкая ремиссия обострения хронического патологического процесса в легких. Следовательно, проведение общепринятой терапии у больных ОРВИ на фоне ХОБЛ имеет определенное положительное влияние на изученные клинические и иммунологические показатели, в частности на функциональную активность системы макрофагов, но не обеспечивает их полную нормализацию, о чем свидетельствует динамика тестов ФАМ. Поэтому в дальнейшем мы считаем перспективным изучение нарушений иммунобиологического гомеостаза у больных ОРВИ на фоне ХОБЛ с целью их коррекции.

Выводы:

1. У больных ОРВИ на фоне ХОБЛ клиническая картина характеризовалась наличием симптомов интоксикации, катаральных проявлений, лихорадкой, симптомами обструкции дыхательных путей.

2. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки у большинства пациентов выявлялось усиление и деформация легочного рисунка с линейным пневмофиброзом преимущественно в

медиальных участках на фоне диффузного пневматоза, усиление и тяжесть корней легких, уплощение купола диафрагмы.

3. Проведение иммунологического исследования позволило выявить существенное ослабление функциональной активности макрофагов/моноцитов, отражающее незавершенность фагоцитоза у больных с данной коморбидной патологией, что характеризовалось существенным снижением всех изученных показателей.

4. Курс общепринятой терапии приводит к нормализации показателей ФАМ у обследованных больных, однако лечение не обеспечивает восстановление сниженных показателей активности МФС, а в клиническом плане позволяет достигнуть стойкой ремиссии хронической обструктивной болезни легких.

5. В дальнейшем планируется исследовать состояние показателей клеточного иммунитета у больных ОРВИ на фоне ХОБЛ.

Литература

1. Купченко А.Н., Понезжева Ж.Б. Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ. Архивъ внутренней медицины. 2016; 1 (27): 6–12.
2. Еришов Ф.И., Шульдяков А.А., Романцов М.Г., Рамазанова К.Х., Шульдякова О.Г. Совершенствование профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013; 9 (3): 492–495.
3. Сергеева И.В., Камзалакова Н.И., Тихонова Е.П., Булыгин Г.В. Патогенез острых вирусных инфекций и гриппа. Практическая медицина. 2012; 6 (61): 47–50.
4. Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. Лечащий врач. 2010; 10: 65–69.
5. Львов Н.И. Острые респираторные заболевания: руководство по инфекционным болезням: в 2 кн. СПб.: Фолиант; 2011. 2 (III). 122.
6. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Леценко И.В., Мецеракова Н.Н. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Российское респираторное общество. Пульмонология. 2014; 3: 15–54.
7. Княженская Н.П., Баранова И.А., Фабрика М.П., Белевский А.С. Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2012; 3 (46): 37–40.
8. Белевский А.С., ред. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.): пер. с англ. М.: Российское респираторное общество; 2014. 92.
9. Терешин В.А., Пересадин Н.А., Соцкая Я.А., Круглова О.В., Дьяченко Т.В. Эффективность лечения пациентов с частыми ОРВИ на фоне хронических болезней ЛОР-органов. Практическая медицина. 2013; 5 (74): 166–169.
10. Дьяченко Т.В., Пересадин Н.А. Эффективность применения антигомотоксичных препаратов у больных с хронической патологией бронхолегочной патологии и лор-органов. Украинський медичний альманах. 2010; 13 (3): 75–79.
11. Пересадин Н.А., Дьяченко Т.В. Реабилитология. Стратегия и тактика эффективного восстановления здоровья. Луганск: Знание; 2004. 480 с.
12. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Тарадин Г.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: определение, эпидемиология, патофизиология, клиника и лечение. Архивъ внутренней медицины. 2015; 6 (26): 3–13.
13. Demedts I.K., Brusselle G.G., Vermaelenetal K.Y. Identification and characterization of human pulmonary dendritic cells. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2005; 32: 177–184.
14. Keynan Y., Card C.M., McLaren P.J. The role of regulatory T-cells in chronic and acute viral infections. Clin. Infect. Dis. 2008; 46 (7): 1046–1052.
15. Соминина А.А., Банников А.И., Зарубаев В.В., Писарева М.М. Лабораторная диагностика острых респираторных и других вирусных инфекций. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. СПб.; 2003: 70–91.
16. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Перемены как повод для обсуждения. Вестник современной клинической медицины. 2015; 8 (1): 62–69.
17. Юренев Г.Л., Юренева-Тхоржевская Т.В. Бронхообструктивный синдром при острых респираторных вирусных инфекциях: причины и последствия. Практическая пульмонология. 2014; 1: 22–29.
18. Ерохина В.В., Романова Л.К., ред. Клеточная биология легких в норме и при патологии: руководство для врачей. М.; 2000. 496.
19. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов

- периферической крови. Лабораторное дело. 1989; 8: 121–122.
20. Векслер Х.М., Кейш Я.Д. Принципы современных подходов к изучению функционального состояния макрофагов в клинической практике. Рига: Зинатне; 1989: 11–18.
21. Козлов А.П., Попов Н.Н. Медицинская статистика: учебное пособие. Харьков: ХНУ; 2006. 88.

PHAGOCYtic ACTIVITY OF MACROPHAGES IN PATIENS WITH ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS ASSOCIATED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

I.A. Kuzovleva, Ya.A. Sotskaya

Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Ukraine

e-mail: inna.kuzovleva@mail.ru

The aim of the work is to study and analyze the state of phagocytic activity of monocytes in patients with acute respiratory viral infections (ARVI) associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and Methods. We examined 43 patients aged 23–59 with ARVI associated with COPD. The phagocytic activity of macrophages (PAM) was studied by an original cup method. We conducted the following PAM indices: phagocytic number (PN), phagocytic index (PI), attraction index (AI), digestion index (DI). Macrophage Migration Inhibition Test (MMIT) of the dermis was conducted using Rebeck skin window (SW) technique with additional intradermal injection of 0.01 % sterile phytohemagglutinin (PHA) into the SW zone.

Results. In patients with ARVI associated with COPD significant changes in PAM, especially in PN and DI were observed. These changes indicate both a significant decrease of phagocytic activity of monocytes/macrophages and unfinished phagocytic reaction. In general, these changes indicate depression of functional activity of mononuclear phagocyte system (MPS). Upon standard treatment the positive dynamics in analyzed indicators was observed.

Conclusion. Standard treatment contributes to normalization of PAM indices in patients. However, such treatment does not increase the reduced rates of MPS activity, and leads to a stable remission of chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: *macrophages, phagocytic activity of monocytes, chronic obstructive pulmonary disease.*

References

1. Kupchenko A.N., Ponezheva Zh.B. Sovremennyye printsipy diagnostiki i lecheniya ORVI [Modern principles of ARVI diagnosis and treatment]. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2016; 1 (27): 6–12 (in Russian).
2. Ershov F.I., Shul'dyakov A.A., Romantsov M.G., Ramazanova K.Kh., Shul'dyakova O.G. Sovershenstvovanie profilaktiki i lecheniya ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy [Progress in prevention and treatment of acute respiratory viral infections]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2013; 9 (3): 492–495 (in Russian).
3. Sergeeva I.V., Kamzalakova N.I., Tikhonova E.P., Bulygin G.V. Patogenez ostrykh virusnykh infektsiy i grippa [Pathogenesis of acute viral infections and influenza]. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 6 (61): 47–50 (in Russian).
4. Lytkina I.N., Malyshev N.A. Profilaktika i lechenie grippa i ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy sredi epidemiologicheskimi znachimykh grupp naseleniya [Prevention and treatment of influenza and acute respiratory viral infections among epidemiologically relevant groups]. *Lechashchiy vrach*. 2010; 10: 65–69 (in Russian).
5. L'vov N.I. *Ostrye respiratornye zabolovaniya* [Acute respiratory infections]: rukovodstvo po infektsionnym boleznyam: 2 parts. St. Petersburg: Foliant; 2011. 2 (III). 122 (in Russian).
6. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy obstruktivnoy bolezni

- legkikh [Federal guidelines for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–54 (in Russian).
7. Knyazhenskaya N.P., Baranova I.A., Fabrika M.P., Belevskiy A.S. Novye vozmozhnosti lecheniya i profilaktiki ORVI u patsientov s khronicheskimi obstruktivnymi zabolevaniyami legkikh [New possibilities of treatment and prevention of ARVI in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2012; 3 (46): 37–40 (in Russian).
 8. Belevskiy A.S. *Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (peresmotr 2011 g.): per. s angl.* [Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2011): trans. from English]. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2014. 92 (in Russian).
 9. Tereshin V.A., Peresadin N.A., Sotskaya Ya.A., Kruglova O.V., D'yachenko T.V. Effektivnost' lecheniya patsientov s chastymi ORVI na fone khronicheskikh bolezney LOR-organov [Efficacy of treating patients with ARVI associated with chronic diseases of upper respiratory tract]. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 5 (74): 166–169 (in Russian).
 10. D'yachenko T.V., Peresadin N.A. Effektivnost' primeneniya antigomotoksichnykh preparatov u bol'nykh s khronicheskoy patologiyey bronkholegochnoy patologii i lor-organov [Efficacy of antihomotoxic drugs in patients with chronic bronchopulmonary pathology and chronic diseases of upper respiratory tract]. *Ukrains'kiy medichniy al'manakh*. 2010; 13 (3): 75–79 (in Russian).
 11. Peresadin N.A., D'yachenko T.V. Reabilitologiya. *Strategiya i taktika effektivnogo vosstanovleniya zdorov'ya* [Recreation therapy. Strategy and tactics of effective health recovery]. Lugansk: Znanie; 2004. 480 (in Russian).
 12. Vatutin N.T., Smirnova A.S., Taradin G.G. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh: opredelenie, epidemiologiya, patofiziologiya, klinika i lechenie [Chronic obstructive pulmonary disease: definition, epidemiology, pathophysiology, characteristics and treatment]. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2015; 6 (26): 3–13 (in Russian).
 13. Demedts I.K., Brusselle G.G., Vermaelen K.Y. Identification and characterization of human pulmonary dendritic cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2005; 32: 177–184.
 14. Keynan Y., Card C.M., McLaren P.J. The role of regulatory T-cells in chronic and acute viral infections. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (7): 1046–1052.
 15. Sominina A.A., Bannikov A.I., Zarubaev V.V., Pisareva M.M. *Laboratornaya diagnostika ostrykh respiratornykh i drugikh virusnykh infektsiy. Gripp i drugie respiratornye virusnye infektsii: epidemiologiya, profilaktika, diagnostika i terapiya* [Laboratory diagnosis of acute respiratory and other viral infections. Influenza and other respiratory viral infections: epidemiology, prevention, diagnosis and therapy]. St. Petersburg; 2003: 70–91 (in Russian).
 16. Vize' A.A., Vize' I.Yu., Amirov N.B. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh (KhOBL). Peremeny kak povod dlya obsuzhdeniya [Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Change as an opportunity for discussion]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2015; 8 (1): 62–69 (in Russian).
 17. Yurenev G.L., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Bronkhoobstruktivnyy sindrom pri ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiyakh: prichiny i posledstviya [Bronchial obstruction in acute respiratory viral infections: causes and consequences]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; 1: 22–29 (in Russian).
 18. Erokhina V.V., Romanova L.K. *Kletochnaya biologiya legkikh v norme i pri patologii: rukovodstvo dlya vrachey* [Cellular lungs biology: Physician's manual]. Moscow; 2000. 496 (in Russian).
 19. Frolov V.M., Peresadin N.A., Gavrilova L.A. Opredelenie fagotsitarnoy aktivnosti monotsitov perifericheskoy krovi [Phagocytic activity of peripheral blood monocytes]. *Laboratornoe delo*. 1989; 8: 121–122 (in Russian).
 20. Veksler Kh.M., Keysh Ya.D. *Printsipy sovremennykh podkhodov k izucheniyu funktsional'nogo sostoyaniya makrofagov v klinicheskoy praktike* [Modern approaches to functional state of macrophages in clinical practice]. Riga: Zinatne; 1989: 11–18 (in Russian).
 21. Kozlov A.P., Popov N.N. *Meditsinskaya statistika: uchebnoe posobie* [Medical statistics: textbook]. Khar'kov: KhNU; 2006. 88 (in Russian).

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/279710/Launch-Conference-Project-Prevention-Control-NCDs-ru.pdf