

СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА И ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОЙ АДГЕЗИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ДЕФОРМИРУЮЩИМ БРОНХИТОМ И БРОНХОЭКТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Кузник Б.И., Батожаргалова Б.Ц., Витковский Ю.А.

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме. В наблюдениях, проведенных на 37 детях в возрасте от 7 до 14 лет, больных хроническими воспалительными заболеваниями легких (ХВЗЛ), обнаружено снижение относительного и увеличение абсолютного содержания Т-лимфоцитов, несущих маркеры CD3⁺, CD4⁺, В-лимфоцитов (CD20⁺), резкое уменьшение соотношения CD4⁺/CD8⁺, а также снижение уровня IgA, IgG и IgM. При ХВЗЛ у детей уменьшается относительное и увеличивается абсолютное содержание лимфоцитов, способных адгезировать тромбоциты, и возрастает уровень IL-1 β , IL-8, TNF α , IFN α , IFN γ и IL-4.

Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (ЛТА) является объективным тестом, позволяющим судить о функциональном состоянии клеточного иммунитета.

Ключевые слова: заболевания легких, иммунитет, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия.

Kuznik B.I., Batzorgalova B.Ts., Vitkovsky Yu.A.

IMMUNE STATE AND LYMPHOCYTE-TO-PLATELET ADHESION IN CHILDREN WITH CHRONIC DEFORMING BRONCHITIS AND BRONCHIECTASIA

Abstract. Thirty-seven children (7 to 14 years old) with chronic inflammatory lung diseases (ILD) were under study. It was revealed that the contents of T-lymphocytes with CD3⁺ and CD4⁺ markers, and B-lymphocytes (CD20⁺) were relatively decreased in the patients, but their absolute amounts proved to be increased, along with sufficiently decreased CD4⁺/CD8⁺ ratio, and diminished IgA, IgG and IgM concentrations. The numbers of lymphocyte able to adhere to platelets was relatively decreased, being, however, increased in absolute counts. In the patients with ILD, we have found increased levels of IL-1 β , IL-8, TNF α , IFN α , IFN γ . The lymphocyte-to-platelet adherence is an objective test that reflects functional state of cell immunity. (*Med. Immunol.*, vol. 10, N 6, pp 583-588)

Введение

Хронические воспалительные заболевания органов дыхания у детей (ХВЗЛ) являются одной из важнейших проблем современной пульмонологии.

Адрес для переписки:

Кузник Борис Ильич
672000, г. Чита, ул. М.Горького, 39а,
Читинская государственная
медицинская академия,
кафедра нормальной физиологии.
Тел.: (3022) 32-16-23.
Факс: (3022) 32-30-58.
E-mail: bi_kuznik@mail.ru

В конце XX столетия пересмотрены представления о ХВЗЛ и выделены в самостоятельную нозологическую форму хронический бронхит (J42) и бронхоэктатическая болезнь (J47). Эти заболевания встречаются довольно часто, протекают тяжело и характеризуются морфологически расширением и деформацией бронхиального дерева, нередко непрерывно-рецидивирующим течением с отделением гнойной мокроты, осложнениями, антибактериальной устойчивостью микрофлоры, которые существенно снижают качество жизни ребенка и приводят к инвалидности больного [12, 13, 14].

Многочисленными исследованиями установлено, что при ХВЗЛ отмечается снижение

иммунологической реактивности организма в целом и, таким образом, создаются объективные предпосылки для обострения инфекционного процесса [1, 3, 8, 9, 14, 16, 22]. Однако за последние годы разработан новый способ, позволяющий судить о состоянии клеточного иммунитета и получивший наименование лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии – ЛТА [4, 5, 6, 7]. В то же время исследования в этом направлении при ХВЗЛ у взрослых и детей до сих пор не проводились.

Между тем, решение этого вопроса имеет не только теоретическое, но и не менее важное практическое значение. Проводимые нами наблюдения могли бы дать представление о том, насколько по легкому выполнимому и не требующему существенных материальных затрат тесту ЛТА можно было бы судить о состоянии иммунитета при ХВЗЛ у детей и составить прогнозы на дальнейшее течение патологического процесса.

Целью работы явилось изучение состояния клеточного и гуморального иммунитета, теста лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА), уровня провоспалительных (IL-1 β , IL-8, TNF α) и противовоспалительного (IL-4) цитокинов, а также интерферонов (IFN) α и γ у детей с хроническим деформирующим бронхитом и бронхоэктатической болезнью.

Материалы и методы

Больные ХВЗЛ в периоде обострения наблюдались в пульмонологическом отделении Детской областной клинической больницы г. Читы с 1999 по 2001 гг. Было обследовано 37 детей с различными ХВЗЛ (21 девочка и 16 мальчиков) от 7 до 14 лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей того же возраста, не имевших клинических и лабораторных признаков воспаления.

Всем детям с ХВЗЛ проведено комплексное обследование с использованием общеклинических, функциональных, рентгенорадиологических, эндоскопических и лабораторных методов исследования.

Больные ХВЗЛ были разделены на 2 группы в зависимости от тяжести заболевания в соответствии с рабочей классификацией клинических форм хронических заболеваний легких: среднетяжелое (хронический деформирующий бронхит) у 17 детей и тяжелое течение (бронхоэктатическая болезнь) у 20 больных. Клинически отмечались кашель с отделением гнойной и слизисто-гнойной мокроты, синдром хронической интоксикации, снижение толерантности к физической нагрузке, у ряда больных локальная симптоматика.

Группу больных с хроническим деформирующим бронхитом (ХДБ) составили 17 детей (9 мальчиков и 8 девочек).

В группе больных с бронхоэктатической болезнью (БЭБ) наблюдалось 20 детей (7 мальчиков и 12 девочек). У 17 из них нарушения вентиляции были значительными и носили комбинированный характер, это были дети в основном с двусторонним процессом в легких.

Все исследования проведены в стадии обострения патологического процесса.

Все больные получали комплексное лечение. Базисным методом являлась антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия, пролонгированными курсами до 3-4 недель, парентерально. В основном использовались полусинтетические пенициллины, аминогликозиды, цефалоспорины 1-3 поколений, макролиды, линкосамиды, фторхинолоны. Выбор препарата определяется характером микрофлоры, высеваемой из бронхиального содержимого больного. Проводилась санационная терапия муколитиками, лаваж бронхиального дерева, постуральный дренаж и симптоматическая терапия (бронхолитики, витамины, кардиометаболическая терапия).

При исследовании клеточного иммунитета выявляли субпопуляции лимфоцитов методом непрямой поверхностной иммуофлуоресценции [2], показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, относящийся к функциональным тестам оценки иммунокомпетентных клеток, вычисляли по способу Ю.А. Витковского и др. [4].

Для оценки гуморального иммунитета определяли иммуноглобулины классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии. Для выявления концентрации цитокинов (IL-1 β , IL-8, TNF α , IFN α , IFN γ и IL-4) использовали метод твердофазного ИФА. Забор крови проводился при поступлении в стационар.

Результаты проведенных исследований статистически обработаны с использованием параметрического критерия Стьюдента (t) в программе Microsoft Excel 2000.

Результаты и обсуждение

Проведенные наблюдения показали, что у больных с бронхоэктатической болезнью отмечался лейкоцитоз, а у больных хроническим деформирующим бронхитом количество лейкоцитов в среднем оставалось в пределах нормы. Отмечался относительный и абсолютный лимфоцитоз у больных ХДБ. Вместе с тем относительное количество зрелых Т-лимфоцитов было уменьшено при ХДБ и БЭБ. Относительное число Т-хелперов по сравнению с нормой было снижено, а абсолютное количество проявляло

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И БОЛЬНЫХ ХВЗЛ (M±m)

Исследуемые показатели	Здоровые (n = 20)	Больные ХДБ (n = 17)	Больные БЭБ (n = 20)
Лейкоциты, в 1 мкл	6665,5±118,7	7358,8±604,5	8340,0±670*
Лимфоциты	%	31,5±1,4	40,2±3,4*
	абс. (в 1 мкл)	2035,55±54,75	2785,6±249,6**
CD3 ⁺	%	56,1±0,5	45,4±1,2***
	абс. (в 1 мкл)	1117,3±46,9	1269,4±118,4
CD4 ⁺	%	33,1±0,6	24,4±1,4***
	абс. (в 1 мкл)	659,3±30,9	717,0±80,1
CD8 ⁺ (ЦТЛ)	%	20,6±0,09	23,9±1,17*
	абс. (в 1 мкл)	409,4±17,4	683,0±84,8**
CD16 ⁺	%	10,8±0,3	11,6±1,03
NK-клетки	абс. (в 1 мкл)	212,1±9,2	321,0±44,8*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺		1,61±0,03	1,06±0,03***
CD20 ⁺	%	21,1±1,2	26,3±1,3**
	абс. (в 1 мкл)	437,0±14,1	722,8±71,6**
IgA, МЕ/мл		106,0±13,0	68,6±5,4*
IgG, МЕ/мл		145,0±16,0	91,4±10,1*
IgM, МЕ/мл		129,0±20,0	77,9±7,8*

Примечания. Достоверность различий со здоровыми детьми: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

тенденцию к повышению, относительное и абсолютное число ЦТЛ – повышено при ХДБ и БЭБ, из-за чего оказалось сниженным соотношение CD4⁺/CD8⁺. Относительное число NK-клеток оставалось в пределах нормы, тогда как абсолютное количество их было значительно увеличено (табл. 1).

Представленные нами данные свидетельствуют о том, что у больных с ХВЗЛ имеется напряжение клеточного иммунитета. В то же время у обследуемых больных выявлено нарушение в соотношении CD4⁺/CD8⁺, что является явно неблагоприятным признаком.

Наряду с изменениями у больных Т-клеточного звена иммунитета нами отмечены существенные сдвиги в гуморальном иммунитете. У пациентов с ХВЗЛ по сравнению со здоровыми наблюдалось понижение концентрации IgA, IgM, IgG, что соответствует результатам, полученным другими авторами [1, 3, 8, 14, 17]. Представленные данные можно расценить как проявления относительного гуморального иммунодефицита, возникающего

на фоне повышения абсолютного содержания В-лимфоцитов.

Следует отметить, что сдвиги в содержании иммуноглобулинов оказались неоднородными. У большинства детей, больных бронхоэктазами, имелось явное снижение концентрации иммуноглобулинов классов А, М и G. В то же время у отдельных пациентов содержание иммуноглобулинов классов М и G могло быть повышенным, тогда как концентрация IgA – сниженной, и наоборот. Выявить зависимость между содержанием отдельных видов иммуноглобулинов и тяжестью патологического процесса на нашем материале мы не смогли.

В следующей серии наблюдений мы изучили, как изменяется содержание основных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у детей, больных ХВЗЛ (табл. 2).

У больных ХВЗЛ повышается содержание всех изучаемых провоспалительных цитокинов и уровень IL-4. В то же время у больных с БЭБ содержание исследуемых цитокинов возрастает гораздо сильнее, чем при ХДБ, что лишний раз

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХВЗЛ, пкг/мл (M±m)

Цитокины	Здоровые дети (n = 20)	Больные ХДБ (n = 17)	Больные БЭБ (n = 20)
IL-1β	34,0±2,5	187,6±8,2*	324,0±12,1* #
IL-8	42,5±1,7	171,9±17,4*	325,9±18,2* #
TNFα	35,3±3,2	317,9±12,6*	422,4±8,7* #
IL-4	50,8±4,7	128,7±8,6*	187,0±10,0* #
IFNα	30,6±4,3	100,9±13*	180,8±14,6* #
IFNγ	33,7±3,2	117,0±21,4*	191,5±27,2* ##

Примечания. Достоверность различий со здоровыми детьми: * – $p < 0,001$; достоверность различий между больными ХДБ и БЭБ: # – $p < 0,001$; ## – $p < 0,05$.

свидетельствует о большей тяжести течения патологического процесса.

Довольно значительное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов у обследуемых больных не вызывает удивления. Известно, что содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов всегда возрастает при воспалении [7, 8, 12, 13, 14, 17, 22].

Таким образом, развитие хронического воспалительного процесса в легких сопровождается значительной продукцией цитокинов.

В заключительной серии экспериментов мы изучили, как у детей, больных ХВЗЛ, осуществляется лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (табл. 3). Установлено, что в норме лимфоциты способны к спонтанному розеткообразованию с тромбоцитами. Доказано, что клетками, взаимодействующими с кровяными пластинками, являются Т-хелперы, а при стимуляции ИЛ-2 – и НК-лимфоциты [4, 5, 6, 7, 10, 11, 20, 21]. Вот почему мы решили выяснить, какое абсолютное и относительное количество лимфоцитов способно присоединять к себе тромбоциты, а также процент Th и Th⁺НК-клеток, адгезирующих кровяные пластинки (табл. 3).

Как показывают наши наблюдения, у детей, больных ХВЗЛ, относительное содержание лимфоцитов, способных присоединять к себе тромбоциты, оказалось сниженным. Вместе с тем абсолютное число лимфоцитов, адгезирующих кровяные пластинки, у больных не отличалось от нормы. В то же время процент Th, а также Th совместно с НК-лимфоцитами, образующих коагрегаты с тромбоцитами, у детей с ХВЗЛ (особенно при БЭБ) был снижен.

Таким образом, при ХВЗЛ адгезивные свойства лимфоцитов понижены, что свидетельствует о значительных нарушениях в системе иммунитета [7, 10, 11, 17, 18, 20, 21].

Ради справедливости следует отметить, что в отдельных случаях у детей число ЛТА повышалось. Аналогичная картина наблюдалась и при других заболеваниях [5, 6, 10, 11]. Эти данные позволили нам прийти к выводу, что изменения лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии протекают в 2 фазы: на начальных этапах ЛТА повышается, а затем снижается. Чем тяжелее протекает заболевание, тем сильнее падает процент

лимфоцитов, способных присоединять кровяные пластинки [10, 11].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у детей, больных ХВЗЛ, преимущественно развивается вторая фаза ЛТА, свидетельствующая о срыве компенсаторных реакций клеточного иммунитета, направленных на ликвидацию патологического процесса [7, 10, 11].

Какое же значение может иметь изучение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при пневмонии?

Не вызывает сомнения, что при хронической пневмонии в зоне развития патологического процесса возникает нарушение целостности и функциональной активности эндотелия, благодаря чему затрудняется экспрессия большинства адгезивных молекул. В результате этого нарушается кооперация и миграция клеток в зоне повреждения. Между тем тромбоциты, с одной стороны, способны прилипнуть к субэндотелию, а с другой – к лимфоцитам [7, 10, 11, 14, 17, 18]. Прикрепление кровяных пластинок к поврежденной поверхности снижает реакцию лимфоцитов на коллаген как антиген. Одновременно с этим тромбоцит отчасти компенсирует недостающую антиген-презентирующую функцию, утраченную в связи с повреждением эндотелия. Из тромбоцитов высвобождается ИЛ-1, благодаря чему усиливается их контакт с лимфоцитами. Под воздействием ИЛ-1 повышается продукция ИЛ-2, усиливающего функцию Th2, и натуральных киллеров (CD16⁺). Следует заметить, что ИЛ-2 является специфическим индуктором адгезивной молекулы ICAM-1, рецептор которой находится на мембране лимфоцита [17, 18, 19]. Таким образом, активированные лимфоциты, адгезирующие тромбоциты, благодаря ретракции последних продвигаются дальше через поврежденную сосудистую стенку вглубь к месту развития воспалительного процесса. При этом тромбоциты осуществляют трофическую и репаративную функции, секретирова в процессе реакции высвобождения в окружающую среду целый ряд ростовых факторов, что приводит к усилению репаративных процессов [10, 11, 14].

Известно, что в α -гранулах тромбоцитов содержатся фактор P4, β -тромбомодулин (β -Tm), фактор, регулирующий активацию Т-клеток – RANTES (regulation upon activation normal T-cell

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОЙ АДГЕЗИИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХВЗЛ (M \pm m)

Исследуемый контингент	n	Число ЛТА			
		% по отношению к общему количеству лимфоцитов	абс. (в 1 мкл)	% по отношению к Th	% по отношению к Th+НК
Здоровые дети	20	15,9 \pm 0,7	323,6 \pm 14,7	49,1 \pm 1,7	37,1 \pm 1,6
Больные ХДБ	17	12,7 \pm 0,6**	356,9 \pm 37,6	46,6 \pm 1,4	34 \pm 1,3
Больные БЭБ	20	10,9 \pm 0,5***	311,2 \pm 25,8	43,7 \pm 1,2*	29,8 \pm 0,9**

Примечания. Достоверность различий со здоровыми детьми: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

expressed and presumably expressed), макрофагальный воспалительный пептид-1 α (MIP-1 α , macrophage inflammatory protein-1 α). Фактор Р4 является хемоаттрактантом для нейтрофилов, моноцитов и фибробластов. Посредством Р4 усиливается адгезия нейтрофилов к нестимулированному эндотелию и высвобождение содержимого вторичных гранул. Представитель класса хемокинов RANTES индуцирует высвобождение гистамина базофилами и секрецию катионных белков эозинофилами. Кроме того, RANTES содействует выходу моноцитов из общей циркуляции и их стойкой адгезии к активированному эндотелию. MIP-1 α , как и RANTES, влияет на высвобождение гистамина базофилами и является хемоаттрактантом для лимфоцитов CD8⁺. В дополнение ко всему MIP-1 α и RANTES оказывают непосредственное влияние на кровяные пластинки, повышая их агрегацию и ускоряя высвобождение содержимого гранул, что приводит к развитию гиперкоагуляции [10, 14, 18, 19].

Тромбоцитарные α -гранулы содержат значительную концентрацию IgG, IgM, IgA и IgE, которые способны выделяться в окружающую среду при стимуляции кровяных пластинок [11].

В тромбоцитах находится фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF – vascular endothelial growth factor), высвобождаемый в процессе их агрегации. VEGF стимулирует выход белков плазмы за пределы сосудистого русла и тем самым вызывает отек. Более того, VEGF поддерживает образование раневой жидкости и инициирует ангиогенез в стадии заживления раны. Тромбоцитарный фактор роста – PDGF (platelet derived growth factor) является хемоаттрактантом для нейтрофилов и моноцитов и контролирует пролиферацию фибробластов и гладких мышечных клеток.

Трансформирующий фактор роста β (TGF β – transforming growth factor β) влияет на заживление ран, начиная с ранних этапов воспаления и заканчивая восстановлением экстрацеллюлярного матрикса. TGF β усиливает хемотаксис и активацию нейтрофилов и моноцитов, а на более поздних стадиях – угнетает воспалительную реакцию. Ростовой фактор фибробластов (FGF – fibroblast growth factor) усиливает хемотаксис нейтрофилов. Он также стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток и совместно с ангиопоэтином и VEGF обеспечивает ангиогенез. Ангиопоэтин высвобождается стимулированными тромбоцитами и стабилизирует пролиферацию эндотелиальных клеток. Эпидермальный фактор роста (EGF – epidermal growth factor) участвует в развитии фибробластов и эпителиальных клеток в процессе формирования грануляционной ткани [14, 18, 19].

Представленные факты говорят о том, что тромбоциты, соединяясь с лимфоцитами, посредством высвобождения содержимого α -гранул выполняют центральную регуляторную роль на всех стадиях воспаления и последующего заживления раневой поверхности. Сказанное в равной мере относится и к хроническому деформирующему бронхиту, и к бронхоэктатической болезни легких.

Мы считаем, что отсутствие увеличения числа ЛТА при пневмониях является срывом защитной реакции, основное назначение которой направлено не только на уничтожение возбудителей, вызвавших патологический процесс, но и на развитие репарации поврежденных тканей.

Как показывают наши наблюдения, адгезировать тромбоциты способны главным образом активированные лимфоциты [6, 7, 8, 10, 11, 20, 21]. В то же время, несмотря на высокую концентрацию IL-1 и IL-8, усиливающих адгезивную функцию лимфоцитов, относительное число Th и NK-клеток, способных присоединять к себе кровяные пластинки, у больных детей остается значительно пониженным. Все это свидетельствует о нарушении у больных ХВЗЛ клеточного иммунитета.

Таким образом, хронический деформирующий бронхит и в большей степени бронхоэктатическая болезнь у детей сопровождаются выраженными количественными и качественными изменениями иммунокомпетентных клеток, депрессией гуморального иммунитета, снижением способности лимфоцитов адгезировать тромбоциты, гиперпродукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, нарушением взаимосвязи между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами.

Список литературы

1. Артемова О.П., Борисова А.М., Кулаков А.В., Сергеев В.А., Пинегин Б.В. Гуморальные факторы местного иммунитета у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Иммунология. – 1996. – № 6. – С. 59-62.
2. Барышников А.Ю. Моноклональные антитела серии ИКО к дифференцировочным антигенам лимфоцитов человека. – Гематология и трансфузиология // 1990. – № 8. – С. 4-7.
3. Борисова А.М. Иммунитет у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Рос. мед. журн. – 1997. – № 1. – С. 15-21.
4. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования // Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 35-37.
5. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-

тромбоцитарную адгезию // Мед. иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 135-136.

6. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В., Шенкман Б.З. Влияние интерлейкинов 1 β , 2, 10 и 16 на взаимодействие лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов с экстрацеллюлярным матриксом // Иммунология. – 2006. – № 3. – С. 141-143.

7. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии // Мед. иммунология. – 2006. – Т. 8, № 5-6. – С. 745-753.

8. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология / Под ред. А.В. Караулова. – М.: Медицина, 1999. – С. 400-401.

9. Иллек Я.Ю., Скобелев В.А., Галкин В.Н. Иммуные нарушения у больных хронической пневмонией, подвергавшихся резекции пораженных участков легких // Педиатрия. – 2001. – № 5. – С. 34-38.

10. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Солпов А.В. Адгезивные молекулы и лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия // Вестник гематологии. – 2006. – № 2. – С. 42-55.

11. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая гуморальная система защиты организма // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – № 2. – С. 3-16.

12. Лев Н.С. Патогенетическая роль оксида азота при бронхиальной астме // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 4. – С. 48-51.

13. Розина Н.Н., Каганов С.Ю. Хроническая пневмония у детей // Пневмонии у детей / Под ред. С.Ю. Каганова, Ю.Е. Вельтищева. – М.: Медицина, 1995. – С. 233-256.

14. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 17. – С. 727-728.

15. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. – СПб., 2000. – 225 с.

16. Floret D., Gillet Y., Lina G. Current problems posed by staphylococcal infections in pediatric patients // Presse Med. – 2001. – Vol. 8, N 30 (37). – P. 1836-1843.

17. Gaga M., Bentley A.M., Humbert M., Barkans J., O'Brien F., Wathen C.G., Kay A.B., Durham S.R. Increases in CD4⁺ T-lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis // Thorax. – 1998. – N 53. – P. 685-691.

18. Li N., Ji Q., Hjerdahl P. Platelet-lymphocyte conjugation differs between lymphocyte subpopulations // J. Thromb. Haemost. – 2006. – N 4. – P. 874-881.

19. Li N. Platelet-lymphocyte cross-talk // J. Leukoc Biol. – 2008. – Vol. 83. – P. 1069-1078.

20. Shenkman B., Brill G., Solpov A., Vitkovsky Yu., Kuznik B., Koltakov A., Kotev-Emeth Sh., Savion N., Bank I. CD4⁺ lymphocytes require platelet for adhesion to immobilized fibronectin in flow: Role of β 1 (CD29), β 2 (CD18) related integrins and non-integrin receptors // Cell. Immunol. – 2006. – N 11. – P. 315-321.

21. Vitkovsky Yu., Solpov A., Kuznik B. Cytokine influence on lymphocyte-platelet adhesion // Thromb. Haemost. – 2001 (Suppl.). – P. 2711.

22. Wilson C.B., Jones P.W., O'Leary C.J. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis // Eur. Respir. J. – 1998. – N 12. – P. 820-874.

поступила в редакцию 07.04.2008

принята к печати 11.06.2008