

Клинико-функциональные показатели, содержание оксида азота и характеристика клеточного состава индуцированной мокроты при бронхиальной астме, осложненной хронической обструктивной болезнью легких

Шерзод Бахадирович Мурадов
Давлатшоҳ Усманович Нумонов
Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация: В данной статье представлены результаты исследования особенностей клинико-функциональных параметров, содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе и клеточного состава индуцированной мокроты у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Было показано, что эти сочетания заболеваний характеризуются более тяжелым течением, более низкими показателями функции внешнего дыхания, гиперинфляцией и более высоким уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе по сравнению с тяжелой бронхиальной астмой. Всего в исследование было включено 57 респондентов, которые были разделены на три группы. В 1 группу вошли 20 пациентов с БА, во 2 группу - 19 пациентов с сочетанием БА+ХОБЛ и в 3 группу - 19 пациентов с ХОБЛ. Во всех случаях проводилось общеклиническое обследование, оценка функционального состояния дыхательной системы с помощью спирографии и бодиплетизмографии, исследование клеточного состава индуцированной мокроты и содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Ключевые слова: оксида азота, клеточный состав, индуцированная мокрота

Clinical and functional parameters, nitric oxide content and characteristics of the cellular composition of induced sputum in bronchial asthma complicated by chronic obstructive pulmonary disease

Sherzod Bbaxadirovich Muradov
Davlatshox Usmanovich Numonov
Samarkand medical university

Abstract: This article presents the results of a study of the features of clinical and functional parameters, the content of nitric oxide in the exhaled air and the cellular composition of induced sputum in patients with bronchial asthma in combination with chronic obstructive pulmonary disease. These combinations of diseases have been shown to be characterized by a more severe course, lower lung function, hyperinflation, and higher levels of nitric oxide in the exhaled air compared to severe asthma. In total, the study included 57 respondents who were divided into three groups. Group 1 included 20 patients with BA, group 2 - 19 patients with a combination of BA + COPD, and group 3 - 19 patients with COPD. In all cases, a general clinical examination was performed, an assessment of the functional state of the respiratory system using spirometry and body plethysmography, a study of the cellular composition of induced sputum and the content of nitric oxide in the exhaled air.

Keywords: nitric oxide, cellular composition, induced sputum

Введение

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются двумя независимыми, наиболее распространенными респираторными заболеваниями. По данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ поражает 230 миллионов человек во всем мире. Ежегодно от этого заболевания умирают 2,74 млн человек, а к 2020 г. ХОБЛ станет третьей ведущей причиной смерти [1]. ХОБЛ долгое время диагностировали в основном у мужчин, но в настоящее время во всем мире увеличилось употребление табака среди женщин, что привело к увеличению распространенности ХОБЛ среди женского населения.

Около 300 миллионов человек во всем мире страдают астмой - каждый 20 человек на планете. Заболеваемость этим заболеванием колеблется от 1% до 18% в разных странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от астмы умирает 250 000 человек. Согласно аналитическим и прогнозным исследованиям, с ростом урбанизации к 2025 году астма может затронуть 10-150 миллионов человек.

Социально-экономическая значимость ХОБЛ и БА требует углубленного изучения их сочетания у одного больного. Несмотря на четкие диагностические критерии, в некоторых случаях бывает трудно различить эти расстройства [4]. В 2014 г. впервые был выделен перекрестный синдром БА и ХОБЛ - синдром АСОС, сочетающий симптомы обеих нозологий [5]. Сочетанная частота БА и ХОБЛ колебалась от 12,1 до 55,2 % у больных ХОБЛ и от 13,3 до 61,0 % у больных БА. Социально-экономическая значимость ХОБЛ и БА требует углубленного изучения их сочетания у одного больного. Несмотря на четкие диагностические критерии, в некоторых случаях бывает трудно различить эти

расстройства [4]. В 2014 г. впервые был выделен перекрестный синдром БА и ХОБЛ - синдром ACOS, сочетающий симптомы обеих нозологий [5]. Сочетанная частота БА и ХОБЛ колебалась от 12,1 до 55,2 % у больных ХОБЛ и от 13,3 до 61,0 % у больных БА.

Морфологической основой обоих заболеваний является хроническое воспаление бронхиального дерева, которое нарушает целостность эпителиального слоя и вызывает бронхоконстриктивную реакцию, приводящую к бронхообструкции [7, 8]. Известно, что курение вызывает дисбаланс протеаз и антипротеаз в легочной ткани и развитие системного окислительного стресса, усиливающего воспаление [9, 10]. Следует отметить, что риск развития ХОБЛ у астматиков значительно выше, чем у некурящих, хотя общая интенсивность курения ниже, чем у лиц, страдающих только ХОБЛ [11]. В то же время имеются существенные различия и в воспалительной природе БА и ХОБЛ.

По определению, «синдром ACOS характеризуется стойким ограничением скорости воздушного потока, некоторыми признаками, связанными с астмой, и некоторыми признаками, связанными с ХОБЛ» [12]. В настоящее время БА и ХОБЛ можно диагностировать по 3 характерным признакам БА и 3 характерным признакам ХОБЛ.

Цель исследования:

Изучение комплексных клинико-функциональных показателей, содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе и клеточного состава индуцированной мокроты при БА и ХОБЛ.

Материал и методы

Всего было опрошено 57 респондентов, которые были разделены на 3 группы. Критерии включения в исследование: возраст от 40 до 75 лет; получено информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: хронические заболевания легких в анамнезе, кроме БА и ХОБЛ, сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторная ишемическая атака), заболевания сердца (инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность в течение года до поступления (II и III стадии).); злокачественная опухоль; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; для беременных и кормящих женщин.

В 1-ю группу вошли 20 больных БА, во 2-ю - 19 больных с сочетанием БА и ХОБЛ, в 3-ю группу - 18 больных ХОБЛ (табл. 1). Все больные были госпитализированы в Центр пульмонологии и аллергии ККБ. Во 2-й и 3-й группах преобладали мужчины (68,4% и 83,3% соответственно, $p=0,039$ и $p=0,003$), тогда как среди больных БА было больше женщин. Возраст больных БА составил 51 (46, 59) лет, что достоверно ниже, чем у больных 2-й и 3-й групп ($p=0,019$, $p=0,004$ соответственно).

Таблица 1. Основные клинико-анамнестические данные

Показатель	Единицы измерения	БА (n=20)	БА+ХОБЛ (n=19)	ХОБЛ (n=18)	Значимость различий	
		1-я группа	2-я группа	3-я группа		
Возраст	Me [Q ₁ ; Q ₃]	51 [46; 59]	60 [57; 59]	58,5 [54; 64,75]	$p_{1,2}=0,019$ $p_{1,3}=0,004$ $p_{2,3}=0,483$	
Пол	М	Абс./%	7/35	13/68,4	15/83,3	$p_{1,2}=0,039$ $p_{1,3}=0,003$ $p_{2,3}=0,252$
	Ж	Абс./%	13/65	6/31,5	3/16,6	$p_{1,2}=0,039$ $p_{1,3}=0,003$ $p_{2,3}=0,252$
Давность заболевания	Me [Q ₁ ; Q ₃]	7 [3; 15]	11 [5,5; 20]	4 [3; 5,75]	$p_{1,2}=0,279$ $p_{1,3}=0,067$ $p_{2,3}<0,001$	
Курение	Абс./%	7/35	14/73,2	18/100	$p_{1,2}=0,017$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}=0,011$	
Стаж курения	Me [Q ₁ ; Q ₃]	20 [12,5; 22,5]	34,5 [22,5; 44,75]	38 [30; 42,25]	$p_{1,2}=0,033$ $p_{1,3}=0,002$ $p_{2,3}=0,731$	
Индекс пачка/лет	Me [Q ₁ ; Q ₃]	20 [11,25; 20]	23,5 [12; 41,75]	38 [30; 48,25]	$p_{1,2}=0,294$ $p_{1,3}=0,003$ $p_{2,3}=0,006$	

Примечание: значимость различий качественных показателей оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 . Значимость различий количественных показателей оценивали при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни

Диагноз БА был подтвержден у больных с наличием менее 3 признаков ХОБЛ. Всем больным проведено клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное обследование, оценку симптомов заболевания и одышки по шкале MRS.

Обследования функции внешнего дыхания (ФДО) включают: плетизмографию всего тела (измерение функциональной остаточной жизненной емкости легких (ФОЕ), определение общей жизненной емкости легких (ОЖЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ) и его отношения (ООЛ/ОТД), на вдохе Дыхательные пути сопротивления (SDP) и выдоха (SDP ext.) и спирометрии с бронхорасширяющим тестом (альбутерол 400 мкг) (измеряют жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), индекс Генслера (ОФВ1/ФЖЕЛ).

Индукцированную мокроту исследовали путем непрерывной ингаляции 3%, 4% и 5% растворов хлорида натрия через ультразвуковой небулайзер (Omron, Япония) в течение 5 мин, контролируя функцию внешнего дыхания с последующим не менее 400 подсчетов в 100 полях зрения. Количество полученных клеток выражается в процентах

Полученные данные были обработаны статистически с помощью программы Statistica версии 7.0. Количественные значения выражены в виде медианы (Me) и межквартильных размахов (Q1 и Q3), где Q1 - 25-й перцентиль,

а Q3 - 75-й процентиль. Качественные переменные описываются абсолютной и относительной частотой (в процентах). При анализе групповых сравнений по количественным признакам использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни (нормальное распределение выборок, определенное методом Колмогорова-Смирнова и критерием Шапиро-Уилка, не было стационарным). Корреляционный анализ и расчет корреляции Спирмена используются для оценки связи между функциями. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Наиболее значительная продолжительность заболевания зарегистрирована у больных БА и ХОБЛ, достигая 11 (5,5; 20) лет. Следует подчеркнуть, что у коморбидных больных, включенных в исследование, ХОБЛ развилась на фоне длительно текущей БА. Кроме того, у пациентов 3-й группы была наименьшая продолжительность заболевания - 4 (3; 5,75) года, что могло быть связано с поздней диагностикой и поздним обращением больных.

Согласно полученным данным, курение являлось фактором риска ХОБЛ в 3-й группе в 100% случаев. Кроме того, интенсивность курения, оцениваемая по индексу пачка/год, у больных ХОБЛ была достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах ($p = 0,003$).

При оценке клинической симптоматики количество обострений бронхиальной астмы на 6-е (3,5, 8-е) сутки как у больных БА, так и у больных ХОБЛ было достоверно выше, чем у больных 1-й группы. ($p=0,031$) и 2-я группа ($p=0,029$): 3 (2; 5) и 2 (1; 2,75) соответственно. Наибольшая потребность в β_2 -агонистах короткого действия (КДБА) также зафиксирована при сочетании БА и ХОБЛ. Кроме того, в этой группе чаще использовались высокие дозы ИГКС по сравнению с больными БА и ХОБЛ у 63,2% больных (15%, $p=0,004$ и 42,1%, $p=0,046$ соответственно).

Одним из показателей тяжести заболевания является количество обострений и госпитализаций в течение года. Согласно полученным результатам, у больных с сопутствующей патологией наибольшее количество обострений, требующих госпитализации, достигало 2 (1,5; 3) по сравнению с 1,5 (1; 3,25) ($p = 0,279$) при БА и - 2 при ХОБЛ (1; 2) ($p=0,031$).

Нарушение бронхиальной проходимости зарегистрировано по данным спирометрии во всех группах. Наиболее значимые изменения ($p < 0,05$) выявлены у больных ХОБЛ, наименьшие - у больных БА. Индекс скорости у больных с патологией получил среднее значение (табл. 2).

Таблица 2. Показатели функции внешнего дыхания в исследуемых группах

Показатель	БА (n=20)	БА+ХОБЛ (n=19)	ХОБЛ (n=18)	Значимость различий
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
ФЖЕЛ, % от должного	83,7 [74,8; 88,1]	79,15 [70,1; 88,38]	57,65 [53,625; 64,975]	$p_{1,2}=0,830$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$
ОФВ ₁ , % от должного	58,15 [50,93; 66,4]	47 [40,8; 62,95]	27,55 [24,4; 32,93]	$p_{1,2}=0,177$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, % от должного	71,32 [65,9; 75,15]	55,57 [48,78; 62,16]	38,45 [35,7; 41,64]	$p_{1,2}=0,004$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$

Примечание: значимость различий оценивали при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни

По результатам исследования изменения скоростных показателей по данным спирометрии в группе больных ХОБЛ коррелировали с интенсивностью курения, что подтверждалось отрицательной корреляционной связью между стажем курения и показателями ОФВ₁ ($r=-0,50$, $p=0,041$) и ФЖЕЛ ($r=-0,57$, $p=0,016$), индексы пачка/год ОФВ₁ ($r=-0,49$, $p=0,038$) и ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r=-0,48$, $p=0,039$). Кроме того, снижение ОФВ₁ ассоциировалось с увеличением индекса MRS ($r=-0,68$, $p=0,014$).

По данным бодиплетизмографии установлено, что во всех группах регистрировалось увеличение сопротивления дыхательных путей на вдохе и выдохе (табл. 3), причем наибольший показатель у больных ХОБЛ, наименьший - у больных БА ($p < 0,05$). Высокие уровни ФОЕ и внутригрудного объема (ВВО) при ХОБЛ и сочетании ХОБЛ и БА свидетельствуют о гиперинфляции легочной ткани.

В группе больных ХОБЛ повышенная бронхиальная резистентность была связана с тяжестью клинических проявлений по данным плетизмографии, о чем свидетельствует прямая корреляция между бронхиальной экспираторной резистентностью и суточной потребностью в КАДК ($r=0,58$; $p=0,018$). Кроме того, наличие гипервентиляции легочной ткани коррелировало с длительностью заболевания, что подтверждается прямыми корреляциями с ОФВ₁/ФЖЕЛ, ОФВ₁ ($r=0,59$, $p=0,015$; $r=0,8$, $p<0,001$ соответственно). У пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ тяжесть легочной гиперинфляции была связана с более высокой потребностью в препаратах неотложной помощи ($r=0,81$, $p=0,039$). В группе больных БА увеличение числа приступов удушья и потребность в КДБА коррелировали с показателями ТРЛ ($r=0,90$, $p=0,037$ и $r=0,97$, $p=0,004$ соответственно).

Таблица 3. Показатели бодиплетизмографии в исследуемых группах

Показатель	БА	БА+ХОБЛ	ХОБЛ	Значимость различий
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
СДП вд., кПа-л-с	0,28 [0,16; 0,27]	0,38 [0,24; 0,5]	0,56 [0,39; 0,91]	$p_{1-2}=0,020$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
СДП выд., кПа-л-с	0,4 [0,29; 0,72]	0,55 [0,43; 0,84]	1,18 [0,74; 1,72]	$p_{1-2}=0,057$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
СДП выд./СДП вд.	1,42 [1,26; 1,89]	1,52 [1,3; 1,8]	1,82 [1,62; 2,42]	$p_{1-2}=0,836$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,006$
ОЕЛ, % от должного	120 [106,7; 129,8]	127,1 [117,8; 142,7]	137,15 [130,1; 166,5]	$p_{1-2}=0,040$ $p_{1-3}=0,015$ $p_{2-3}<0,001$
ООЛ, % от должного	170,15 [131,5; 179,5]	193,7 [166,3; 244,8]	281,1 [238,6; 346,2]	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ООЛ/ОЕЛ, % от должного	136,7 [110,9; 150]	154,8 [139,4; 169,9]	190,8 [184,2; 217,8]	$p_{1-2}=0,004$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
РО выд., % от должного	82,65 [38,7; 99,9]	61,1 [35,9; 96,4]	80,85 [53,1; 93,5]	$p_{1-2}=0,510$ $p_{1-3}=0,272$ $p_{2-3}=0,950$
ВГО, % от должного	136 [117,5; 154,8]	161,5 [136,1; 189,7]	213,4 [188; 258]	$p_{1-2}=0,013$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ФОЕ, % от ОЕЛ	60,15 [54,75; 64,03]	65,64 [60,37; 70,47]	67,3 [64,1; 73,24]	$p_{1-2}=0,075$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$

Примечание: значимость различий оценивали при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни

Согласно полученным данным, уровень выдыхаемого оксида азота при сопутствующих заболеваниях был достоверно выше (0,001 и 0,003 соответственно) по сравнению с БА и ХОБЛ в отдельности (рис. 1) и был связан с количеством обострений ($p<0,001$ и $p=0,003$) [12], что указывает на эозинофильный характер воспаления дыхательных путей.

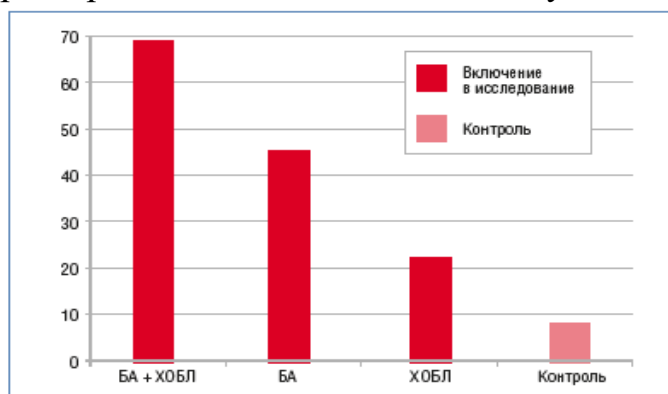


Рис. 1. Содержание оксида азота (ppb) в конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов исследуемых групп (значимость различий оценивали при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни)

Индукцированные отклонения клеточного состава мокроты от нормальных значений могут характеризовать тип воспаления в зависимости от содержания в мокроте эффекторных воспалительных клеток - эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов. Их количество зависит от активности процесса, т.е. потому что они первыми реагируют на патогены и вызывают воспаление. Одним из наиболее важных изученных методов является подсчет клеток мокроты и составление карты клеток, показывающей процентное содержание каждого типа клеток. В результате обширных исследований было выявлено 4 клеточных фенотипа. 1) эозинофильный ($\geq 2\%$ эозинофилов); 2) нейтрофильный ($\geq 61\%$ нейтрофилов); 3) смешанный; 4) незозинофильный (эозинофилов $< 2\%$) и ненейтрофильный (нейтрофилов $< 61\%$)

При анализе цитограмм индуцированной мокроты наибольшее содержание эозинофилов наблюдалось при БА и сопутствующих заболеваниях (табл. 4), что свидетельствовало об эозинофильном типе воспаления.

Таблица 4. Клеточный состав индуцированной мокроты

Клетки	БА	БА+ХОБЛ	ХОБЛ	Значимость различий
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Эозинофилы, %	4 [1,5; 11]	5 [1; 18,75]	2 [0; 4]	$\rho_{1,2}=0,173$ $\rho_{1,3}=0,023$ $\rho_{2,3}=0,018$
Нейтрофилы, %	56 [42; 80,75]	80 [61; 91]	72 [85,25; 96]	$\rho_{1,2}=0,001$ $\rho_{1,3}=0,006$ $\rho_{2,3}=0,136$
Макрофаги, %	28 [3; 40,25]	26 [16; 34]	31 [19; 59]	$\rho_{1,2}=0,084$ $\rho_{1,3}=0,068$ $\rho_{2,3}=0,136$

Примечание: значимость различий оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2

Нейтрофилы считаются не только клетками, осуществляющими фагоцитоз и продуцирующими цитотоксические вещества при воспалении. Они секретируют несколько протеаз, таких как протеаза нейтрофилов, эластаза, катепсин G нейтрофилов и др., которые разрушают паренхиму легких и участвуют в распаде эластина, что приводит к эмфиземе. По мнению Г.Б. Федосеевой и соавт., при сочетании БА и ХОБЛ нейтрофильный фенотип мокроты встречается с частотой 59% [22] и может быть показателем тяжелого течения заболевания. Для таких больных характерна неэффективность лечения ИГКС. Согласно полученным данным, высокое содержание нейтрофилов наблюдалось у больных ХОБЛ, а также у больных с сопутствующими заболеваниями БА и ХОБЛ. Во второй группе содержание нейтрофилов в

индуцированной мокроте также было связано с увеличением дозы базисного лечения, о чем свидетельствует прямая зависимость между количеством этих клеток и дозой ИГКС. ($r=0,70$, $p=0,021$)

Поэтому клеточный состав индуцированной мокроты варьирует в зависимости от заболевания. Наиболее различается содержание эозинофилов и нейтрофилов в цитограмме. Наличие множественных эффекторных клеток при сочетании астмы и ХОБЛ, включая эозинофилы и нейтрофилы, свидетельствует о смешанной модели воспаления.

Выводы

Сравнительный анализ показал, что БА и ХОБЛ вместе имеют более выраженную гиперинфляцию легких, проявляющуюся увеличением функциональной остаточной жизненной емкости и объема грудной клетки, что может свидетельствовать о поражении дистальных отделов бронхов и развитии гиперинфляции легких.

Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе был повышен при сопутствующих заболеваниях, что коррелировало с количеством обострений.

Хронический воспалительный процесс в бронхолегочной системе при сочетании БА и ХОБЛ характеризуется увеличением количества эозинофилов и нейтрофилов, что обусловлено нарушением физиологических взаимоотношений между отдельными клеточными популяциями в мокроте, что соответствует увеличению количества основного лечения. .

Использованная литература

1. Урясьев О.М., Рогачиков А.И. Роль оксида азота в регуляции дыхательной системы // Наука молодых - Eruditio Juvenium. 2014. №2. С.133–140 [Urjas'ev O.M., Rogachikov A.I. Rol' oksida azota v reguljácii dyhatel'noj sistemy // Nauka molodyh — Eruditio Juvenium. 2014. №2. S.133–140 (in Russian)]
2. Ненашева Н.М. Персонализированная терапия бронхиальной астмы: реалии и перспективы // Практическая пульмонология. 2013. №4. С.12–18 [Nenasheva N.M. Personalizirovannaja terapija bronhial'noj astmy: realii i perspektivy // Prakticheskaja pul'monologija. 2013. №4. S.12–18 (in Russian)].
3. Шмелев Е.И. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Международный медицинский журнал. 2006. №3. С.49–53 [Shmeljov E.I. Sochetanie bronhial'noj astmy i hronicheskoy obstruktivnoj bolezni ljogkih // Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. 2006. №3. S.49–53 (in Russian)].
4. Bateman E., Reddel H.K., van Zyl-Smit R.N. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases // The Lancet Respiratory Medicine. 2015. Vol. 9. P.719–728.

5. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и gold) // Практическая пульмонология. 2014. №2. С.12–19 [Belevskij A.S. Sindrom perekresta bronhial'noj astmy i hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih (po materialam sovmestnogo dokumenta rabochih grupp jekspertov GINA i gold) // Prakticheskaja pul'monologija. 2014. №2. S.12–19 (in Russian)].

6. Wurst K.E., Kelly-Reif K., Bushnell G.A. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome // Respiratory Medicine. 2016. Vol. 110(1). P. 1–11.

7. Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Кнышова В.В. и др. Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы // Пульмонология. 2014. №6. С.5–10. doi:10.18093/0869-0189-2014-0-6-5-10 [Lobanova E.G., Kalinina E.P., Knyshova V.V. i dr. Osobennosti reguljacji immunnogo otveta u pacientov s komorbidnym techeniem hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih i bronhial'noj astmy // Pul'monologija. 2014. №6. S.5–10 doi:10.18093/0869-0189-2014-0-6-5-10 (in Russian)].

8. Шапорова Н.Л., Трофимов В.И., Марченко В.Н. Бронхиальная астма тяжелого течения // Пульмонология и аллергология. 2014. №4. С.3–6 [Shaporova N.L, Trofimov V.I, Marchenko V.N. Bronhial'naja astma tjazhologo techenija // Pul'monologija i allergologija. 2014. №4. S.3–6 (in Russian)].

9. Дробик О.С., Битеева Д.В. Неконтролируемая бронхиальная астма — варианты решения проблемы // Астма и аллергия. 2013. №4 [Drobik O.S., Biteeva D.V. Nekontroliruemaja bronhial'naja astma — varianty reshenija problemy // Astma i allergija. 2013. №4 (in Russian)].

10. Прозорова Г.Г., Бурлачук В.Т., Трибунцева Л.В. и др. Клеточный состав индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой как прогностический критерий эффективности лечения заболевания // Журнал анатомии и гистопатологии. 2016. № 1(17). С.52–57 [Prozorova G.G, Burlachuk V.T, Tribunceva L.V, i dr. Kletochnyj sostav inducirovannoj mokroty u bol'nyh bronhial'noj astmoj kak prognosticheskij kriterij jeffektivnosti lechenija zabolevanija // Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2016. № 1(17). S.52–57 (in Russian)].

11. Иванов А.Ф., Черняк Б.А. Эффективность тиотропия бромида в лечении пациентов с бронхиальной астмой // Пульмонология. 2014. №4. С.112–117 doi:10.18093/0869-0189-2014-0-4-112-117 [Ivanov A.F., Chernjak B.A. Jeffektivnost' tiotropija bromida v lechenii pacientov s bronhial'noj astmoj // Pul'monologija. 2014. №4. S.112–117. doi:10.18093/0869-0189-2014-0-4-112-117 (in Russian)].

12. Зыков К.А., Агапова О.Ю., Бейлина В.Б. Новые подходы к лечению пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ – фокус на пролонгированные м-холинолитики // Российский медицинский журнал. 2014. №18. С.1836–1842 [Zykov K.A., Agarova O.Ju., Bejlina V.B. Novye podhody k lecheniju pacientov s sochetaniem bronhial'noj astmy i HOBL — fokus na prolongirovannye m-holinolitiki // Rossijskij medicinskij zhurnal. 2014. №18. S.1836–1842 (in Russian)].

13. Шмелев Е.И. Современные возможности коррекции одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2013. №6. С.79–84 [Shmel'jov E.I. Sovremennye vozmozhnosti korrekcii odyshki u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'ju ljogkih // Pul'monologija. 2013. №6. S.79–84 (in Russian)].

14. Белевский А.С., Княжеская Н.П. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы — лечебные возможности // Астма и аллергия. 2014. №2. С.13–16 [Belevskij A.S., Knjazheskaja N.P. Sochetanie hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih i bronhial'noj astmy — lecebnye vozmozhnosti // Astma i allergija. 2014. №2. S.13–16 (in Russian)].

15. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии // Практическая пульмонология. 2014. №2. С.2–11 [Nenasheva N.M. Fenotipy bronhial'noj astmy i vybor terapii // Prakticheskaja pul'monologija. 2014. №2. S.2–11 (in Russian)].

16. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2010. Vol. 181. P.315–323.

17. Miravittles M., Soriano J.B., Ancochea J. Characterisation of the overlap COPD – asthma phenotype. Focus on physican activity and health status // The Respiatory Medicine. 2013. Vol. 107. P.1053–1060.

18. Miravittles M., Soler-Cataluna J., Calle M. Spanish COPD Guidelines (Ges EPOC): pharmacological treatment of stable COPD // Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch. Broncopneumol. 2012. Vol. 48 (7). P.247–257.

19. Савушкина О.И., Черняк А.В. Теоретические и методические аспекты бодиплетизмографии и ее клиническое применение // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. №60. С.117–124. doi:10.12737/20131 [Savushkina O.I., Chernjak A.V. Teoreticheskie i metodicheskie aspekty bodipletizmografii i ee klinicheskoe primenenie // Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija. 2016. №60. S.117–124 doi:10.12737/20131 (in Russian)].

20. Ненашева Н.М., Фомина Д.С., Буриев Б.Б. Оксид азота в выдыхаемом воздухе как маркер контроля бронхиальной астмы // Российский аллергологический журнал. 2010. №2. С.32–36 [Nenasheva N.M, Fomina D.S,

Buriev B.B. Oksid azota v vydyhaemom vozduhe kak marker kontrolja bronhial'noj astmy // Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2010. №2. S.32–36 (in Russian)].

21. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2014. №3. С.15–35 [Chuchalin A.G, Avdeev S.N, Ajsanov Z.R. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju hronicheskoi obstruktivnoj bolezni ljogkih // Pul'monologija. 2014. №3. S.15–35 (in Russian)].

22. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Негруца К.В. и др. Характеристика мокроты для оценки наличия и характера воспаления бронхолегочного аппарата у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких // Российский аллергологический журнал. 2015. №1. С.15–26 [Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Negruca K.V. i dr. Harakteristika mokroty dlja ocenki nalichija i haraktera vospalenija bronholegochnogo apparata u bol'nyh bronhial'noj astmoj i hronicheskoi obstruktivnoj bolezni legkih // Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2015. №1. S.15–26 (in Russian)].

23. Vaguliene N., Zemaitis M., Lavinskiene S. Local and systemic neutrophilic inflammation in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease // BMC Immunology. 2013. Vol. 6. P.14–36.

24. Telenga E. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response // Allergy. 2012. Vol. 67. P.1060–1068.

25. Махмудова, А.Н., Ибрагимова, Э.Ф., Шукурова, Д.Б., Абдурахмонова, З.Э. and Наимова, З.С., 2020. Медицина Узбекистана-достижения и перспективы развития сферы. Достижения науки и образования, (3 (57)), pp.49-52.

26. Махмудова, А.Н. and Махмудова, С., 2022. Гуманитаризация медицинского образования как фактор повышения качества обучения в вузе. Science and Education, 3(6), pp.709-718.

27. Махмудова, А.Н., 2022. Правовая защита пациентов в сфере здравоохранения в новом Узбекистане. Academic research in educational sciences, (Conference), pp.102-107.

28. Махмудова, А.Н., Афанасьева, О.Г. and Камариддинзода, А.К., 2022. ФОРМИРОВАНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО МИРОВОЗРЕНИЯ И ЦЕННОСТЕЙ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА. ФИЛОСОФИЯ И ЖИЗНЬ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЖУРНАЛ, (SI-2)

29. Nugmanovna, M.A. and Kamariddinovna, K.A., 2021, January. Modern biotechnical problems of medicine and their solutions. In Archive of Conferences (Vol. 13, No. 1, pp. 169-173).

30. Nugmanovna, M.A., 2022. BIOETHICS AS A FORM OF PROTECTION OF INDIVIDUALITY AND PERSONALIZED MEDICINE. Thematics Journal of Social Sciences, 8(4).

31. Nugmanovna, M.A., 2022. BIOETIKA ZAMONAVIY MADANIYATDA INDIVIDUALLIKNI HIMOYA QILISH SHAKLI SIFATIDA. ФИЛОСОФИЯ И ЖИЗНЬ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЖУРНАЛ, (SI-2).