

© О.І. Лемко, 2013

УДК 616.23/24-007.271-02/-036/-092

О.І. ЛЕМКО

Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра факультетської терапії, Ужгород

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ ТА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (ЧАСТИНА II)

Проаналізована сучасна наукова література щодо головних патогенетичних механізмів розвитку хронічного обструктивного захворювання легень, зокрема ролі порушень імунної системи при даній патології та клінічного значення системного запального процесу в прогресуванні захворювання.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, патогенетичні механізми, системний запальний процес

Вступ. У першій частині огляду були розглянуті питання щодо основних етіологічних чинників хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), патогенетичної ролі вільно-радикальних процесів, порушень антиоксидантного захисту (АОЗ), оксидантного і нітрозольного стресів та інфекційних агентів у розвитку хронічного запального процесу при даній патології. Однак це висвітлення буде однобічним і вельми обмеженим без урахування імунних змін, які забезпечують контроль цілісності і гомеостазу організму, захист від чужорідних агентів, в тому числі інфекційної природи, та беруть участь у всіх запальних, алергічних, аутоімунних чи інших процесах і є одними із провідних механізмів розвитку ХОЗЛ.

Неспецифічні механізми захисту. В системі підтримки імунного гомеостазу організму нейтрофіли є елементом першої лінії захисту, основною функцією яких є фагоцитоз [8]. Патогенетична роль нейтрофілів (Нф) у розвитку ХОЗЛ незаперечна, а їх активація є невід'ємною частиною всіх форм запалення і ефекторним компонентом імунної відповіді [71, 138]. Причому цікавими є дослідження функцій фагоцитозу не лише в крові, а й бронхіальному секреті [73, 76]. Однак, незважаючи на доступність і відносну простоту досліджень фагоцитозу, однозначної думки щодо функціонального стану Нф як мікрофагів немає. Більшість дослідників відзначають низькі значення фагоцитарної активності нейтрофілів (ФАН) та зниження показників тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ-тесту) [39, 76], хоча деякі не спостерігали вірогідних змін активності киснево-залежного метаболізму Нф у хворих на ХОЗЛ порівняно зі здоровими [80].

Вважається, що рівень показників ФАН у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення залежить від тяжкості захворювання [25]. При ХОЗЛ I ст. вони не відрізняються від аналогічних у контролі, а суттєве зниження ФАН спостерігається тільки при ХОЗЛ III ст. Однак в будь-якому випадку, зміни процесів фагоцитозу сприяють персистенції запалення в легенях і мають значення в побудові тактики і стратегії лікування хворих на ХОЗЛ.

Клітинний та гуморальний імунітет. Суттєві зміни відзначаються також у клітинній та гуморальній ланках імунітету. Вони стосуються, перш за все, зниження загальної кількості Т-лімфоцитів, наявності значимих змін їх субпопуляційного складу [11, 78]. Імунні порушення у хворих на ХОЗЛ спостерігаються уже на початкових стадіях розвитку хвороби [25]. Вони проявляються зменшенням загальної кількості CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺-лімфоцитів, зниженням рівня IgG, IgA поряд із збільшенням кількості В-лімфоцитів та підвищенням рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Вказується на певне наростання виявлених змін відповідно до тяжкості хвороби та виділяються варіанти реагування імунної системи хворих на ХОЗЛ: гіперфункція, тотальний імунодефіцит, хелперний або ж супресорний імунодефіцит, інший імунодефіцит [25].

Подібні закономірності щодо характеристики Т- і В-лімфоцитів у хворих на ХОЗЛ відзначали і деякі інші автори [75, 88], хоча У.Р. Фархутдинов і співавт. вказують на одночасне зниження кількості CD8⁺-клітин [76]. На протипагу цьому інші дослідники [12, 39, 101] вказують на збільшення кількості CD8⁺-клітин. Наводяться дані, згідно з якими збільшення кількості CD8⁺-клітин супроводжується зростанням Th1-клітин, що вказує на можливість хронічної імунної стимуляції за допомогою антигенів, представлених через HLA I-класу [107]. Досліджуються також певні специфічні поверхневі антигени на CD8⁺-лімфоцитах крові, наводяться дані, що ХОЗЛ асоціюється з модуляцією цих маркерів [140].

Збільшення кількості В-лімфоцитів, на яке вказують більшість авторів, може бути зумовлене антигенним навантаженням, або ж Т-лімфоцитопенією, що супроводжується втратою контролю Т-лімфоцитів над В-клітинами [69]. Це зумовлює активацію останніх і суттєво змінює кількісний і якісний склад субпопуляцій лімфоцитів. В той же час деякі дослідники достовірних змін з боку В-лімфоцитів при ХОЗЛ не спостерігали [12].

Зміни імунологічної реактивності при ХОЗЛ приводять до накопичення макрофагів, Нф і активованих Т-лімфоцитів у слизовій бронхіального

дерева [101, 116]. Активация цих клітин супроводжується появою на поверхні їх мембран певних активаційних маркерів, які можуть характеризувати активність процесу. Однак дослідження цих маркерів у хворих на ХОЗЛ є поодинокими. Н.І. Кубишева і співавт. [68] встановили підвищення відсоткового вмісту CD25⁺, CD38⁺-мононуклеарних клітин крові та розчинних форм цих маркерів. Автори вважають, що оскільки однією з функцій sCD25⁺ є нейтралізація ІЛ-2 залежних реакцій, в тому числі пригнічення функцій НК-клітин, то його підвищений вміст може сприяти зниженню противірусного захисту з можливим загостренням ХОЗЛ.

Встановлено, що хронічний запальний процес, навіть у стадії ремісії, проявляється значною лабільністю показників імунограми як в бік недостатності, так і активації або гіперфункції імунної відповіді [167]. Дисбаланс імунорегуляторних клітин та підвищений вміст В-лімфоцитів можуть відігравати важливу роль в прогресуванні патологічного процесу, що визначає необхідність патогенетичного обґрунтування імунотропної (імуномодулюючої) терапії.

Значимо, що роль імунних порушень в патогенезі гострих станів, викликаних антигенами з вираженими цитопатичними властивостями, мінімальна і навіть несуттєва, але при хронічних інфекціях, які обумовлені мікробами, позбавленими цих властивостей, імунопатологічні реакції відіграють ключову роль в порушенні цілісності тканин [120]. Це може сприяти розвитку аутоімунних пошкоджень при ХОЗЛ, механізми і значення яких почали посилено вивчати в останні роки [63, 94, 100, 142].

Про глибокі порушення імунної системи при ХОЗЛ також свідчать дослідження Vonsigne M.R. і співавт. [105], які досліджували стовбурові CD34⁺-клітини. Автори дійшли висновку, що кістковий мозок задіяний в патогенезі ХОЗЛ, і, ймовірно, це є проявом системних пошкоджень при даній патології [105]. Цікавими також є дослідження можливих імунних механізмів розвитку емфіземи, які базуються на вивченні цитокінового мікрооточення активованих CD8⁺-клітин [119].

Таким чином, імунологічні дослідження у хворих на ХОЗЛ вказують на різнопланові, неоднозначні порушення імунного статусу, які мають суттєве значення у перебігу захворювання та його прогресуванні і є підґрунтям для розробки комплексного довготривалого лікування з включенням імунотропних впливів.

Місцеві імунні механізми захисту бронхолегеневої системи. У патогенезі ХОЗЛ важливе значення має порушення функціонування місцевої захисної системи легень, яку слід розглядати з позицій мікрооточення, що відіграє велику роль як в розвитку, так і в особливостях перебігу та прогресуванні різних патологічних процесів. Така точка зору дає можливість розробки нових диференційо-

ваних підходів до включення імунотерапії в загальну схему лікування [7]. Виділяють кілька ланок місцевого захисту (МЗ) бронхо-легеневої системи: мукоциліарний апарат, гуморальна ланка (імуноглобуліни, лізоцим, лактоферин, антипротеази, комплемент, інтерферони), клітинна ланка (альвеолярні макрофаги, Нф і лімфоцити, бронхоасоційована лімфоїдна тканина) [22, 28, 33, 45, 52, 53].

Виключно велике значення серед механізмів МЗ бронхо-легеневої системи займає мукоциліарний кліренс (МЦК), порушення якого є ключовою ланкою розвитку ХОЗЛ [22, 24, 33, 53, 54]. Епідеміологічні дослідження свідчать, що порушення МЦК тісно корелюють з легеневою інфекцією, бронхо-легеневою захворюваністю та летальністю, пов'язаною з хворобами респіраторного тракту [33]. Тому використання лікувальних чинників, здатних вплинути на МЦК є вельми актуальним.

Окремо слід зупинитись на патогенетичній ролі макрофагів у розвитку ХОЗЛ, оскільки неадекватна запальна реакція є основною ланкою патогенезу ХОЗЛ [79]. Зокрема, виявлено, що у хворих на ХОЗЛ, на відміну від здорових, альвеолярні макрофаги мають виражений М1-фенотип і направляють імунну відповідь по клітинному Th₁-типу [79, 133, 143], а у осіб без ХОЗЛ альвеолярні макрофаги мають М2-фенотип і, відповідно, спрямовують імунну відповідь по гуморальному типу [154]. На думку І.Ю. Малишева і співавторів [79], значення такої трансформації фенотипів альвеолярних макрофагів ще слід оцінити.

Водночас відомо, що сурфактантний білок D (SP-D) є одним із ключових регуляторів функцій альвеолярних макрофагів [149, 155, 156]. В експериментальних дослідженнях, проведених на мишах, доведено, що зниження вмісту SP-D може відігравати суттєву роль в розвитку ХОЗЛ за рахунок посилення оксидативного стресу і апоптозу в легенях [151]. Крім того, зменшення рівня SP-D у хворих на ХОЗЛ зумовлює зниження протиінфекційного захисту, збільшує ризик загострень та сприяє прогресуванню патологічного процесу [117, 150, 151]. Інші автори більшу увагу приділяють сурфактантному білку А [129, 144].

Для моніторингу місцевого запалення найбільш часто використовують дослідження мокротиння, отриманого спонтанно чи індуковано, та бронхоальвеолярного змиву (БАЗ) [93, 134]. Зростає інтерес до аналізу конденсату видихуваного повітря (КВП), як до простого неінвазивного методу для отримання зрізів секрету з нижніх відділів дихальних шляхів [4, 15, 30, 38, 93, 127, 148]. Актуальність дослідження місцевих маркерів запалення особливо зростає у зв'язку з даними, отриманими Н.Н. Верноу із співавторами [132]. При одночасному дослідженні маркерів системного запалення в сироватці крові та локального запалення в індукованому мокротинні вони не виявили суттєвих взаємозв'язків між ними і дійшли висновку, що місцева та системна запальна відповідь регулюються по-різному.

Доведено, що аналіз мокротиння дозволяє отримувати дані, подібні до БАЗ, і навіть біопсії та є атравматичним способом оцінки запального процесу в бронхах [44, 93, 108, 128]. Індуковане мокротиння все частіше використовується для моніторингу запальних захворювань дихальних шляхів [72, 93, 108]. Значення ролі місцевого фагоцитарного захисту в підтримці хронічного персистуючого запалення при ХОЗЛ не викликає сумнівів, однак динамічна варіабельність і різнонаправленість виявлених змін викликає великі труднощі в їх трактуванні [34, 73, 77, 108].

Аналіз різноманітних біомаркерів у повітрі, що видихається, дозволяє проводити атравматичний контроль активності запалення і оксидативного стресу при захворюваннях легень [15, 93, 127, 132]. Особливо важливим у хворих на ХОЗЛ є дослідження КВП, оскільки дає можливість оцінювати порушення між оксидативним стресом і антиоксидантним захистом в бронхо-легеневій системі, що має провідне значення в прогресуванні захворювання [30]. Дослідження продемонстрували збільшення рівня H_2O_2 у КВП у пацієнтів з ХОЗЛ у стабільному стані порівняно зі здоровими людьми, причому подальше збільшення H_2O_2 було відзначено при загостренні захворювання [4]. Моніторинг оксидативного стресу проводили також за рівнями 8-ізопростану, продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в КВП, хоча кількість таких досліджень обмежена [46, 114, 126]. Дослідники відзначали підвищення активності ПОЛ в КВП при пригніченні ферментативної ланки АОЗ у крові [4, 93]. Викликають цікавість також визначення таких загальних фізико-хімічних показників КВП, як поверхневий натяг, питома вага і особливо рН, який відображає ацидоз тканин, що розвивається внаслідок запального процесу при ХОЗЛ [93, 137]. Цікавими є дослідження КВП з метою оцінки сурфактантної системи та метаболічних процесів у легенях, що відкриває нові ланки у патогенезі обструктивних змін бронхів [20, 21, 32].

Особливо заслуговують на увагу комплексні дослідження запальних маркерів: С-реактивного протеїну (CRP), інтерлейкіну 8 (ІЛ-8), ІЛ-6, фактору некрозу пухлин α (ФНП α) тощо у крові, індукованому мокротинні та КВП, які підтверджують роль нейтрофільного запалення в патогенезі ХОЗЛ. Їх рекомендують для контролю активності запального процесу [66, 104, 124, 141], хоча результати не завжди є однозначними [93]. Перспективними, з позицій теорії мікрооточення, є комплекс досліджень Н.І. Кубишевої та співавторів по визначенню в КВП розчинних активаційних антигенів (CD25, CD38, CD95, CD50, CD54) [60, 67, 68].

Таким чином, дослідження механізмів МЗ бронхіального дерева дають цінну інформацію щодо особливостей перебігу ХОЗЛ і можливостей корекції лікувального процесу та є дієвим інструментом контролю активності запального процесу і ефекти-

вності лікування. Однак, якщо порушення МЦК при ХОЗЛ вивчались досить ґрунтовно, то дослідження захисних білків та мокротиння є нечисленними і часто суперечливими, а аналіз показників КВП, їх діагностичного значення є на сьогодні сферою активних досліджень і потребує подальших уточнень.

Цитокіневий статус. Важливу роль в регуляції як неспецифічного, так і специфічного імунітету відіграють цитокіни, порушення рівня яких має суттєве значення при запальному процесі, а їх визначення є невід'ємною частиною імунних досліджень [5, 108, 147, 157]. Цитокіни утворюють універсальну біологічну комунікаційну систему, що регулює імунні, запальні та метаболічні процеси, має великі компенсаторні можливості, а їх визначення може в певних випадках характеризувати клінічні особливості патологічного процесу [5, 6, 64]. Порушення ж цитокінового балансу може бути причиною серйозних імунodefіцитів при різних патологічних станах [40, 84], а тому визначення ролі різних цитокінів, зокрема інтерлейкінів, у формуванні бронхо-легеневого запалення має важливе значення для поглиблення уявлень про особливості патогенезу захворювання [87, 108, 131, 157].

Запальні медіатори, серед них й інтерлейкіни, залучають запальні клітини з кровотоку, посилюють запальний процес і сприяють структурним змінам [50, 102, 116]. Найбільша увага приділяється ІЛ-8, ФНП α , ІЛ-4, інтерферонам [65, 90, 98, 108]. Більшість дослідників велику роль приділяють визначенню рівня ІЛ-8, який продукується моноцитами, лімфоцитами, Нф і, на думку ряду дослідників, є маркером тяжкості хвороби [56, 81]. ІЛ-8 має хемотаксичну властивість, притягує до місця ушкодження Нф і моноцити, пригнічує спонтанний апоптоз Нф. Деякі автори за рівнем синтезу ФНП α та ІЛ-8 проводять диференціальну діагностику ХОЗЛ та визначають тяжкість його перебігу [26]. Слід зауважити, що підвищеному рівню ФНП α відводять особливу роль у порушенні білкового обміну і розвитку «легеневої» кахексії у хворих на ХОЗЛ [75, 118].

Проведені дослідження, що виявили взаємозв'язок між особливостями генокомплексу ФНП та наростанням бронхообструкції і тяжкості ХОЗЛ [113, 160, 164]. Доречно зауважити, що головним індуктором синтезу ФНП α є мікроорганізми та продукти їх життєдіяльності [17]. Високі концентрації ФНП α та прозапального ІЛ-6 корелюють з низькою якістю життя хворих на ХОЗЛ [49]. Викликають інтерес дослідження про взаємозв'язок рівнів ІЛ-8 і ФНП α з продукцією супероксиддисмутази (СОД) та оксиду азоту (NO), що має значення в перебігу запального процесу [16, 26, 65].

Суттєву роль в імунній відповіді відіграють також інтерферони, які не тільки є факторами протівірусного захисту, але й мають імунорегуляторні властивості, беруть участь в імунному запаленні [18, 19, 40, 47].

Серед протизапальних ІЛ найбільш часто оцінюють рівні ІЛ-4, який пригнічує продукцію ІЛ-8 і ФНП α та ІЛ-10, що є інгібітором більшості цитокінів [56, 83]. Вважається, що переважання прозапальних цитокінів над регуляторними у хворих на ХОЗЛ слід розглядати як реакцію на антигенне подразнення, а баланс системи прозапальних та протизапальних цитокінів, а також факторів росту визначає тяжкість перебігу ХОЗЛ [27, 35, 40, 81].

Слід зауважити, що єдиної думки щодо рівнів прозапальних ІЛ у хворих на ХОЗЛ немає. Трапляються поодинокі публікації, в яких вказується на зниження рівнів ФНП α в крові, або ж його нормальні значення, нормальні значення ІЛ-8 та ІЛ-6 [55, 162]. В той же час дослідження мокротиння підтверджують роль цих ІЛ в підтриманні запального процесу в бронхах [99]. Спектр досліджуваних інтерлейкінів та інших біохімічних маркерів запалення постійно розширюється [106, 121, 123]. Зокрема, виявлено, що фібриноген є незалежним фактором ризику ХОЗЛ [123].

Патогенетична роль системного запалення. З дією інтерлейкінів також пов'язані уявлення про ХОЗЛ як системний запальний процес [9, 81, 89, 91, 98, 116, 135, 146, 157]. W.Q. Gan і співавт. [98] провели метааналіз і дійшли висновку, що розвиток ХОЗЛ пов'язаний із системним запаленням. Однак Agustí A. [89] у зв'язку з цим формулює 2 основні невирішені питання. Перше: чи у всіх пацієнтів із ХОЗЛ має місце системне запалення, чи тільки у певної частини з них? Друге: ми не знаємо чи системне запалення «вибухає» при загостреннях. Автор припускає, що його активність змінюється під впливом лікування [89]. Цікаві дослідження проведені S.A. Patel і співавт. [157]. Вони проаналізували 32 біомаркери запалення і співставили їх з певними клінічними синдромами ХОЗЛ. Автори дійшли висновку, що різні клінічні і фізіологічні фенотипи асоціюються з відмінностями в профілях біомаркерів системного запалення. До такої ж думки прийшли T.M. Eagan і співавт. [159]. Певні відмінності в профілях біомаркерів системного запалення виявлені також у взаємозв'язку з основним етіологічним чинником виникнення ХОЗЛ [31]. Ці відмінності можуть пояснити патофізіологічні механізми захворювання і сприяти молекулярному розумінню клінічної та патофізіологічної гетерогенності хворих на ХОЗЛ. На думку S.I. Rennard [147], дослідження біомаркерів пошкодження легень, легеневого запалення та сприйняття ХОЗЛ як системного запального процесу необхідне для подальшого розуміння природи ХОЗЛ і розробки нових ефективних методів лікування. F. Karadag і співавт. [103], порівнявши рівні ФНП α , ІЛ-6 та NO у хворих на ХОЗЛ у загостренні та при стабільному перебігу, вважають, що ФНП α та ІЛ-6 можуть слугувати біомаркерами запалення в обох випадках.

Все більша увага приділяється рівню CRP як об'єктивному критерію активності запального

процесу [103, 111, 115, 135, 145]. Вважається, що ступінь підвищення CRP відповідає тяжкості запального процесу і дає можливість прогнозувати його перебіг [112, 125], асоціюється з виникненням позалегеневих ускладнень та є незалежним, сильним предиктором смерті хворих на ХОЗЛ [8, 109, 110, 152, 158].

Суттєве значення мають також фактори, що індукують продукцію цитокінів, серед яких одним з головних є ендотоксин (Ет) грамнегативної флори, який водночас вважається показником ендогенної інтоксикації [36, 58, 62]. Отримано дані, що свідчать про опосередковану участь Ет в регуляції активності вродженого і адаптивного імунітету, патогенезі різних аутоімунних і запальних процесів [62]. Слід зауважити, що дослідження патогенетичної ролі ендогенної інтоксикації при ХОЗЛ є нечисленними, а дослідження патогенетичної ролі ендотоксину при ХОЗЛ – поодинокі.

Отже, визначення вмісту основних про- і проти-запальних інтерлейкінів, CRP та показників ендогенної інтоксикації в сироватці крові хворих на ХОЗЛ потребують подальших досліджень, особливо у пацієнтів при стабільному перебігу хвороби та у взаємозв'язку з тяжкістю і давністю патологічного процесу. Вони можуть дати уявлення про зміни цитокінового гомеостазу, функціонального стану пов'язаних з ними імунокомпетентних клітин і слугувати маркером вираженості запалення, в тому числі і системного, а також можуть слугувати патогенетичним обґрунтуванням доцільності призначення деяких лікувальних впливів, розробки довгострокової тактики лікування.

Концепція формування системного запалення при ХОЗЛ з'явилась відносно недавно [2, 98], а патогенетичні механізми цих змін знаходяться на стадії вивчення. С.Н. Авдеев [2] вважає, що взаємозв'язок між місцевим і системним запаленням здійснюється декількома шляхами: 1) вихід стрес-індукованих цитокінів і вільних радикалів з бронхо-легеневої системи в системну циркуляцію; 2) активація лейкоцитів або ж клітин-попередників у кістковому мозку; 3) стимуляція кісткового мозку та печінки прозапальними медіаторами, що веде до ще більшої стимуляції лейкоцитів, тромбоцитів, CRP і фібриногену.

Однією з найбільш важливих клінічних проблем є поєднання ХОЗЛ з патологією серцево-судинної системи, перш за все, з артеріальною гіпертензією (АГ), ішемічною хворобою серця (ІХС), легеневою гіпертензією (ЛГ) [1, 2, 29, 85, 136, 153, 158, 166]. В основі такого поєднання лежить як спільність тригерних факторів, так, перш за все, системне запалення, патогенетична роль якого у виникненні названих патологій є визнаним фактом. Окрім того, велика увага приділяється впливу системного запалення на ендотеліальну дисфункцію і його зв'язку з ренін-ангіотензиновою системою та застосуванням β_2 -агоністів [10, 23, 41, 42, 57, 59, 61, 92, 122, 139, 163, 165].

За даними епідеміологічних досліджень серцево-судинна патологія, зокрема ІХС та серцева недостатність, є провідною причиною летальності у хворих на ХОЗЛ легкого та помірного перебігу [42]. Доведено, що у хворих на ХОЗЛ ризик серцево-судинної смерті зростає у 2-3 рази і складає 50% від загальної кількості смертельних випадків [42]. Дослідники вважають, що визначення структурно-функціональних змін судин у хворих на ХОЗЛ може мати суттєве клініко-прогностичне значення і впливати на терапевтичні та профілактичні підходи щодо ХОЗЛ [41, 70].

Тісно пов'язаними з серцево-судинною системою є метаболічні порушення, зокрема, підвищення резистентності до інсуліну та виникнення цукрового діабету II типу [1, 2, 85]. Н. Watz [161] відзначав прояви метаболічного синдрому у 50% хворих на ХОЗЛ. А.Г. Чучалин [86] вважає, що поєднання ХОЗЛ з ІХС, АГ і цукровим діабетом є характерною ознакою цієї патології в ХХІ ст.

Серед визнаних системних ефектів ХОЗЛ називають остеопороз, дисфункцію скелетних м'язів,

кахецію, анемію, ураження ендокринних залоз, нервової системи тощо [2, 3, 9, 13, 14, 37, 43, 48, 51, 74, 82, 85, 90, 95-97]. Дослідники одноставні в оцінці системного запалення низької інтенсивності як основного чинника цих клінічних проявів.

Висновки. Таким чином, дослідження факторів етіопатогенезу ХОЗЛ та методів діагностики хвороби потребують уточнень, зберігають свою актуальність, є необхідними в розробці тактики лікування та оцінки його ефективності. Особливо цікавими і потребує уточнень є питання реактивності бронхів та механізмів бронхообструкції, дослідження мокротиння, КВП та маркерів локального і системного запалення, механізмів розвитку системних ефектів. Слід зауважити, що наявні в публікаціях дані в переважній більшості відносяться до пацієнтів у фазі загострення ХОЗЛ і далеко не завжди аналізуються з позицій особливостей перебігу хвороби, а дослідження, проведені поза періодом загострення, спрямовані на довгострокові програми ведення таких пацієнтів, трапляються рідко.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймакалова // Пульмонология. — 2008. — №1. — С. 5—13.
2. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С. 104—116.
3. Активность системной воспалительной реакции у больных хронической обструктивной болезнью легких во взаимосвязи с абсорбционной функцией тонкой кишки / Э.И. Белобородова, Л.А. Акимова, В.А. Бурковская [и др.] // Тер. архив. — 2009. — №3. — С. 19—23.
4. Анаев Э.Х. Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания / Э.Х. Анаев, А.Г. Чучалин // Пульмонология. — 2006. — №4. — С. 12—20.
5. Бережная Н.М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса / Н.М. Бережная // Иммунология. — 2006. — №1. — С. 18—23.
6. Бережная Н.М. Сложности интерпретации цитокиновой регуляции при патологии (астма, рак, дерматиты) / Н.М. Бережная // Аллергол. и иммунол. — 2004. — №3. — С. 368—369.
7. Бережная Н.Н. Микроокружение и иммунореабилитация при различной патологии / Н.Н. Бережная, Р.И. Сепиашвили // Intern. J. on Immunorehab. — 2009. — №1. — С. 5—9.
8. Блиндарь В.Н. Современное представление о роли нейтрофилов в противоопухолевом иммунитете (обзор литературы) / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина // Клини. лаб. диагностика. — 2005. — №8. — С. 51—54.
9. Влияние методов легочной реабилитации на маркеры системного воспаления и уровень тестостерона в крови у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.Н. Мещерякова, А.С. Белевский, А.В. Черняк, Ю.С. Лебедин // Пульмонология. — 2011. — №2. — С. 81—86.
10. Влияние терапии системными глюкокортикостероидами на эндотелиальную функцию и гемостаз у больных с инфекционным обострением хронической обструктивной болезни легких / И.Я. Цеймах, А.П. Момот, Г.И. Костюченко [и др.] // Пульмонология. — 2012. — №2. — С. 40—45.
11. Вплив інтервальної нормобаричної гіпокситації на реактивність імунної системи у хворих на хронічний обструктивний бронхіт / П.Ф. Дудка, Н.Г. Бичкова, Р.І. Ільницький, І.Л. Потапенко // Матеріали XV з'їзду терапевтів України 21-23 квітня 2004 р. — К.: СПД Коляда О.П., 2004. — С. 110.
12. Герич П.Р. Особенности субпопуляционного спектра Т- и В-лимфоцитов периферийной крови у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / П.Р. Герич, М.М. Островський // Укр. пульмон. ж. — 2008. — №4. — С. 47—49.
13. Дворецкий Л.И. Анемия у больных хронической обструктивной болезнью легких: коморбидность или системное проявление? // Пульмонология. — 2012. — №2. — С. 5—11.
14. Дворецкий Л.И. Состояние минеральной плотности кости у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л.И. Дворецкий, Е.М. Чистякова, М.П. Рубин // Пульмонология. — 2007. — №3. — С. 48—50.
15. Добрых В.А. Диагностическое значение исследования экспирации эндогенных нелетучих веществ / В.А. Добрых, И.Е. Мун, О.П. Гнатюк // Пульмонология. — 2008. — №2. — С. 86—90.
16. Дудка П.Ф. Клінічні аспекти порушення на рівні опозиційних цитокінів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / П.Ф. Дудка, Д.В. Добрянський, Н.Г. Бичкова // Лік. справа. — 2009. — №5—6. — С. 27—31.

17. Експресія CD95 на сперматозоїдах та ступінь впливу на нього прозапального цитокіну TNF-альфа в еякуляті хворих на хронічний бактеріальний простатит / Г.М. Драннік, І.І. Горпинченко, Т.В. Порошина [та ін.] // Імунол. та алергол. — 2009. — №2—3. — С. 98—102.
18. Железнікова Г.Ф. Роль гамма-інтерферона в іммунопатогенезі інфекцій (обзор літератури) / Г.Ф. Железнікова // Клин. лаб. діагностика. — 2008. — №4. — С. 3—8.
19. Зінчук О.М. Особливості цитокинової регуляції в хворих на еритемні форми Лайм-бореліозу / О.М. Зінчук, В.В. Чоп'як, І.В. Вальчук // Імунол. та алергол. — 2009. — №2—3. — С. 88—92.
20. Значение исследования конденсата влаги выдыхаемого воздуха при оценке воспалительных изменений в легких у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.К. Доценко, В.А. Гончарова, Н.А. Зубова [и др.] // Тер. архив. — 2008. — №3. — С. 10—14.
21. Значение протеомного анализа конденсата выдыхаемого воздуха при диагностике хронической обструктивной болезни легких и пневмонии / Анаев Э.Х., Кушаева М.Э., Курова В.С. [и др.] // Пульмонология. — 2012. — №5. — С. 5—9.
22. Игнатова Г.Л. Оценка влияния фенспирида на некоторые показатели мукозального иммунитета при хронической обструктивной болезни легких ранней стадии / Г.Л. Игнатова, Л.А. Степанищева, Ю.О. Печеникина // Пульмонология. — 2008. — №3. — С. 42—46.
23. Изменение уровня маркеров воспаления и состояния периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких / И.В. Тихонова, А.В. Танкананг, Н.И. Косякова, М.К. Чемерис // Пульмонология. — 2008. — №1. — С. 57—61.
24. Илькович М.М. Фармакологическая коррекция нарушений мукоцилиарного клиренса у больных с острыми и хроническими болезнями органов дыхания / М.М. Илькович, Т.Е. Гембицкая, Н.Т. Панина // Пульмонология. — 2009. — №6. — С. 101—106.
25. Ільницький Р.І. Особливості імунологічної реактивності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Р.І. Ільницький // Укр. пульмон. ж. — 2007. — №2. — С. 21—25.
26. Калинина Е.П. Определение тяжести течения хронической обструктивной болезни легких по уровню секреции TNF α и IL-8 / Е.П. Калинина, Е.Г. Исаченко // Аллергология. — 2005. — №3. — С. 27—29.
27. Калініченко Ю.М. Оцінка інтерлейкінового профілю при хронічному обструктивному захворюванні легень / Ю.М. Калініченко, М.М. Островський. // Укр. пульмон. ж. — 2006. — №1. — С. 33—34.
28. Карамов Э.В. Мукозный иммунитет и его особенности / Э.В. Карамов, А.В. Гарманова, Р.М. Хаитов // Иммунология. — 2008. — № 6. — С. 377—784.
29. Кароли Н.А. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Тер. архив. — 2008. — №3. — С. 87—93.
30. Климанов И.А., Соодаева С.К. Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта / И.А. Климанов, С.К. Соодаева // Пульмонология. — 2009. — №2. — С. 113—119.
31. Клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности хронической обструктивной болезни легких в условиях высокого профессионального риска / Л.А. Шпагина, М.И. Воевода, С.В. Бобров [и др.] // Пульмонология. — 2012. — №4. — С. 78—84.
32. Клинические особенности и состояние бронхиального дерева больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с гипероксалурией / Г.Б. Федосеев, М.А. Петрова, Л.О. Шайлиева [и др.] // Тер. архив. — 2007. — №3. — С. 37—41.
33. Кобылянский В.И. Мукоактивная терапия и новые аспекты патогенеза хронической обструктивной болезни легких / В.И. Кобылянский, Е.А. Гамаль // Клин. мед. — 2006. — №8. — С. 15—24.
34. Комплексная оценка трахеобронхиального содержимого в геронтологической практике / И.А. Бережнова, Г.В. Коршунов, Н.И. Шишкова, Н.Н. Жиркова // Клин. лаб. діагностика. — 2005. — №12. — С. 34—35.
35. Конопкіна Л.І. Діагностична значущість деяких маркерів системного запалення при інфекційному загостренні хронічного обструктивного захворювання легень / Л.І. Конопкіна // Укр. пульмонол. журнал. — 2012. — №3. — С. 31—34.
36. Корреляция уровней эндотоксинемии и фактора некроза опухоли α при различных стадиях хронической сердечной недостаточности / Е.Н. Егорова, М.А. Горшкова, М.А. Кузьмина [и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2008. — №9. — С. 34.
37. Крахмалова Е.О. Остеопороз как внелегочное проявление хронического обструктивного заболевания легких / Е.О. Крахмалова, В.М. Каменир, А.А. Васильев // Укр. терапевтичний журнал. — 2011. — №4. — С. 94—99.
38. Лещенко И.В., Баранова И.И. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. — 2012. — №2. — С. 108—117.
39. Лисенко Г.І. Роль сімейного лікаря в лікуванні та профілактиці загострень хронічного обструктивного захворювання легень / Г.І. Лисенко, Т.О. Ситюк, О.Б. Яценко // Укр. пульмон. ж. — 2008. — №3. Додаток. — С. 56—58.
40. Лисенко Г.І. Цитокиновий дисбаланс у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та можливості його корекції індукторами інтерферону / Г.І. Лисенко, Т.О. Ситюк // Укр. пульмон. ж. — 2008. — №1. — С. 22—25.
41. Макарова М.А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: что первично? / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // Пульмонология. — 2011. — №6. — С. 73—79.
42. Макарова М.А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев // Пульмонология. 2011. — №4. — С. 109—117.

43. Масік Н.П. Етіопатогенетичні механізми полісистемних порушень у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / Н.П. Масік // Укр.тер.ж. — 2007. — №4. — С. 118—123.
44. Матвієнко Ю.О. Використання аналізу індукованого харкотиння для оцінки різних варіантів запального процесу у хворих на бронхообструктивне захворювання легень / Ю.О. Матвієнко // Лаб. діагностика. — 2009. — №2. — С. 12—15.
45. Мельников О.Ф. Концепция диагностики иммунной недостаточности на основе определения уровня защитных белков в секретах / О.Ф. Мельников, Д.И. Заболотный // Клін. імунол. Алергол. Інфектол. — 2006. — № 3. — С. 63—66.
46. Нарушение метаболического статуса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Е.П. Калинина, Е.Н. Иванов, В.И. Янькова, Т.И. Виткина // Тер. архив. — 2007. — №3. — С. 15—17.
47. Насонова В.А. Нейтрализация интерферона гамма — новое направление в терапии ревматоидного артрита / В.А. Насонова, Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин // Тер. архив. — 2008. — №5. — С. 30—37.
48. Невзорова В.А. Системное воспаление и состояние скелетной мускулатуры больных хронической обструктивной болезнью легких / В.А. Невзорова, Д.А. Бархатова // Тер. архив. — 2008. — №3. — С. 85—90.
49. Некрасов А.А. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и определяющие его факторы / А.А. Некрасов, А.Н. Кузнецов, О.В. Мельниченко // Пульмонология. — 2011. — №5. — С. 48—52.
50. Новак В.Л. Синдром ендогенної інтоксикації, сепсис і поліорганна недостатність: патофізіологічні та клінічні аспекти проблеми (огляд літератури) / В.Л. Новак, О.М. Оборін // Журн. АМН України. — 2009. — №2. — С. 263—275.
51. Овчаренко С.І. Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности у женщин / С.І. Овчаренко, В.А. Капустина // Пульмонология. — 2009. — №2. — С. 102—112.
52. Островський М.М. Вплив базового лікування хронічного обструктивного захворювання легень на процеси морфологічної перебудови та місцевих бар'єрних факторів захисту слизових оболонок бронхів / М.М. Островський, М.О. Кулинич-Миськів // Укр. пульмон. ж. — 2009. — №3. — С. 49—54.
53. Перцева Т.А. Новые подходы в исследовании мукоцилиарного клиренса у пациентов с бронхолегочной патологией / Т.А. Перцева, Т.В. Киреева, Е.В. Гуржий // Укр. пульмон. ж. — 2005. — №4. — С. 69—70.
54. Перцева Т.А. Оценка состояния мукоцилиарного клиренса у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких / Т.А. Перцева, Е.А. Лихолат, Е.В. Гуржий // Укр. пульмон. ж. — 2007. — №3. — С. 16—18.
55. Перцева Т.О. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію / колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Т.О. Перцева, Л.І. Конопкіна // Укр. пульмон. ж. — 2007. — №1. — С. 22—26.
56. Победьонна Г.П. Системні зміни цитокінового гомеостазу у хворих на бронхіальну астму важкого перебігу / Г.П. Победьонна // Укр. терап. ж. — 2005. — №2. — С. 49—51.
57. Показатели функции эндотелия у больных ХОЗЛ различной степени тяжести / В.В. Ефимов, В.И. Блажко, Л.С. Воейкова [и др.] // Укр. пульмон. ж. — 2005. — №4. — С. 44—47.
58. Прилуцький О.С. Визначення антитіл (імуноглобулінів класу G) до ендотоксину E. Coli у хірургічних хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями / О.С. Прилуцький, В.А. Дєєв, Д.А. Лєснїченко // Лаб. діагностика. — 2007. — №4. — С. 39—41.
59. Применение ω3-полиненасыщенных жирных кислот у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / В.В. Ефимов, Л.С. Воейкова, В.И. Блажко [и др.] // Укр. тер. ж. — 2007. — №2. — С. 70—73.
60. Растворимые антигены ICAM-1 и ICAM-3 при хронической обструктивной болезни легких / Н.И. Кубышева, Л.Б. Постникова, Н.Б. Преснякова [и др.] // Иммунология. — 2009. — №1. — С. 55—57.
61. Ремоделирование сердца при хронической обструктивной болезни легких с разной степенью легочной гипертензии при применении ингибиторов АПФ / А.А. Некрасов, А.Н. Кузнецов, О.В. Мельниченко, Т.И. Кабанова // Пульмонология. — 2012. — №2. — С. 52—55.
62. Рихліцька К.В. Особливості мікроекології порожнини товстої кишки у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень у літньому віці / К.В. Рихліцька, О.В. Білецька, Н.А. Куса // Буков. мед. вісник. — 2008. — №1. — С. 144—147.
63. Родионова В.В. Особенности диагностики и прогнозирования течения хронических обструктивных бронхо-легочных заболеваний у рабочих промышленных производств / В.В. Родионова, Е.Н. Вильянская // Астма та алергія. — 2007. — №3—4. — С. 72.
64. Роль нейромедиаторов и цитокинов в патогенезе хронического панкреатита алкогольной этиологии / Л.В. Винокурова, И.Е. Трубицына, Т.М. Царегородцева и др. // Тер. архив. — 2008. — №2. — С. 75—78.
65. Система цитокинов и болезни органов дыхания / Б.И. Гельцер, Е.В. Маркелова, Е.В. Просекова, Е.А. Кочеткова // Тер. архив. — 2002. — №11. — С. 94—99.
66. Содержание интерлейкина-8 в слюне при ранних формах хронической обструктивной болезни легких и его изменение под влиянием иммуномодулятора топического действия ИРС-19 / Е.И. Алтыбаева, С.Н. Теплова, Г.Л. Игнатова [и др.] // Аллергол. и иммунол. — 2008. — №3. — С. 283—284.
67. Содержание растворимого CD95-антигена и CD95+-моноклеарных клеток в биологических жидкостях больных с хронической обструктивной болезнью легких / Н.И. Кубышева, Л.Б. Постникова, Н.Б. Преснякова, В.В. Новиков // Клін. лаб. діагностика. — 2009. — №3. — С. 22—23.
68. Содержание растворимых CD25-, CD38-антигенов в биологических средах больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.И. Кубышева, Л.Б. Постникова, Н.Б. Преснякова [и др.] // Иммунология. — 2009. — №4. — С. 217—219.

69. Солдатченко С.С. Корреляционные связи иммунологического исследования как инструмент выявления патогенетических особенностей клинико-функциональных вариантов ХОБ в фазе клинической ремиссии / С.С. Солдатченко, И.В. Иванова, В.М. Савченко // Иммунологія та алергологія. — 2000. — №1. — С. 53.
70. Сосудистые нарушения в легких при хронической обструктивной болезни легких как мишень для терапевтического воздействия / Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева, В.П. Золотницкая [и др.] // Пульмонология. — 2012. — №4. — С. 71—77.
71. Сравнительная характеристика показателей кислородозависимого метаболизма и апоптоза нейтрофилов при некоторых ревматологических заболеваниях / М.В. Ильин, Д.В. Розанов, В.В. Чмырь [др.] // Иммунология. — 2009. — №5. — С. 267—269.
72. Стан місцевого імунітету дихальних шляхів у хворих на резистентну до терапії бронхіальну астму та його зміни в динаміці лікування із застосуванням тіотропіума броміду / Л.О. Яшина, І.Ф. Ільїнська, Ю.О. Матвієнко [та ін.] // Астма та алергія. — 2009. — №1—2. — С. 11—13.
73. Стан фагоцитарної ланки системного та місцевого імунітету хворих на хронічні обструктивні захворювання легень з різним типом мікроміцетів, виділених з нижніх дихальних шляхів / І.Ф. Ільїнська, О.М. Рекалова, А.С. Фірсова, В.М. Петішкіна // Укр. пульмон. ж. — 2005. — №4. — С. 55—58.
74. Тодоріко Л.Д. Функціональні зміни щитоподібної залози, тиреотропна функція гіпофізу та дія кортизолу при хронічному обструктивному захворюванні легень у хворих старшого віку / Л.Д. Тодоріко // Укр. пульмон. ж. — 2008. — №2. — С. 50—54.
75. Украинцев С.Е. Кахексия при хронической обструктивной болезни легких: диагностика и лечение / С.Е. Украинцев, Т.Ю. Брежнева // Пульмонология. — 2012. — №3. — С. 104—108.
76. Фархутдинов У.Р. Клинико-иммунологическая эффективность интерферона при хронической обструктивной болезни легких / У.Р. Фархутдинов, Ш.У. Фархутдинов, Л.М. Абдрахманова // Тер. архив. — 2009. — №3. — С. 23—28.
77. Федорова Т.А. Возможности противовоспалительной терапии больных ХОБЛ / Т.А. Федорова, Н.В. Эккерт, Н.Е. Чернеховская // Клини. мед. — 2005. — №7. — С. 24—29.
78. Филатова Г.А. Влияние иммуномодулятора полиоксидония на динамику показателей иммунного статуса у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом на фоне сахарного диабета 1-го и 2-го типов / Г.А. Филатова, А.М. Попкова, Т.И. Гришина // Иммунология. — 2005. — №4. — С. 205—208.
79. Функциональные ответы альвеолярных макрофагов, сурфактатный белок D и заболевания легких / И.Ю. Малышев, С.В. Лямина, Ш.Л. Шимшелашвили, Е.Н. Вассерман // Пульмонология. — 2011. — №3. — С. 101—107.
80. Функціональна активність та апоптоз нейтрофілоцитів периферичної крові у хворих на хронічні неспецифічні захворювання легень / О.А. Підгайна, К.Ф. Чернушенко, Л.П. Кадан [та ін.] // Укр. пульмон. ж. — 2008. — №2. — С. 25—29.
81. Цветкова О.А. Состояние системы провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких / О.А. Цветкова, О.О. Воронкова // Пульмонология. — 2005. — №3. — С. 96—100.
82. Циркулирующий лептин и трофологический статус пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Э.И. Белобородова, Л.А. Акимова, А.В. Асанова [и др.] // Тер. архив. — 2010. — №3. — С. 8—13.
83. Цитокиновый профиль и модуляция апоптоза при термической травме / Т.А. Ушакова, А.Г. Глоба, А.А. Карелин [и др.] // Иммунология. — 2007. — №4. — С. 226—230.
84. Чернушенко Е.Ф. Диагностика вторичных иммунодефицитных состояний / Е.Ф. Чернушенко // Мистецтво лікування. — 2006. — №2. — С. 10—15.
85. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Пульмонология. — 2008. — №2. — С. 5—14.
86. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Тер. архив. — 2008. — №8. — С. 45—50.
87. Юдіна Я.В. Запалення як патогенетична ланка хронічного обструктивного бронхіту / Я.В. Юдіна // Нова медицина. — 2005. — №5. — С. 60—62.
88. Юсупалиева М.М. Комбинированное применение гипоксически-гиперкапнического стимула и электро-терапии постоянным током при хронической обструктивной болезни легких на этапе санаторно-курортного лечения / М.М. Юсупалиева // Мед. реабил. курортол., физиотер. — 2007. — №4. — С. 3—8.
89. Agusti A. Chronic obstructive pulmonary disease a systemic disease / A. Agusti, A. Thomas // Proc. Am. Thor. Soc. — 2006. — №3. — P. 478—481.
90. Agusti A.G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G. Agusti // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2005. — Vol. 2. — P. 367—370.
91. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD / G.C. Donaldson, T.A. Seemungal, I.S. Patel [et al.] // Chest. — 2005. — Vol. 128. — P. 1995—2004.
92. Alterations in the peripheral circulation in COPD patients / A. Boussuges, P. Rossi, M. Gouitaa, E. Nussbaum // Clin. Physiol. Functional Imaging. — 2007. — Vol. 27. — P. 284—290.
93. American Thoracic Society, European Respiratory Society task force on outcomes of COPD. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers / M. Cazzola, Mac Nee W., F.J. Martinez [et al.] // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 31. — P. 416—469.
94. An animal model of autoimmune emphysema / L. Taraseviciene-Stewart, R. Scerbavicius, K.H. Choe [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2005. — Vol. 171. — P. 734—742.
95. Anemia and inflammation in COPD / M. John, S. Hoerning, W. Doehner [et al.] // Chest. — 2005. — Vol. 127. — P. 825—829.

96. Anemia in COPD and related factors / A. Fidan, M. Tokmak, N. Kiral [et al.] // *Chest*. — 2010. — Vol. 138. — 457A.
97. Anemia in COPD patients and its relation to serum levels of erythropoietin / D. Attaran, M. Khajedalkouee, F. Ahmadi [et al.] // *Tanaffos*. — 2009. — Vol. 8. — P. 11—16.
98. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a metaanalysis / W.Q. Gan, S.F. Man, A. Senthilselvan, D.D. Sin // *Thorax*. — 2004. — Vol. 59. — P. 574—580.
99. Association between cytokines in induced sputum and severity of chronic obstructive pulmonary disease / S.S. Hacievliyagil, H. Gunen, L.C. Mutlu [et al.] // *Respir. Med.* — 2006. — Vol. 100. — P. 846—854.
100. Barnes P.J. Characterization of T-lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes, M.G. Cosio // *PLoS Med.* — 2004. — №1. — P. 25—27.
101. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P.J. Barnes, S.D. Shapiro, R.A. Pauwels // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 22. — P. 672—688.
102. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // *Pharmacol. Rev.* — 2004. — Vol. 56. — P. 515—548.
103. Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD / F. Karadag, A.B. Karul, O. Cildag [et al.] // *Lung*. — 2008. — Vol. 186. — P. 403—409.
104. Breath condenser coatings affect measurement of biomarkers in exhaled breath condensate / P.P. Rosias, C.M. Robroeks, H.J. Niemarkt [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 28. — P. 1036—1041.
105. Circulating CD34+ Cells Are Decreased in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M.R. Bonsignore, P. Palange, U. Testa [et al.] // *Proc. of the Am. Thor. Soc.* — 2006. — №3. — P. 537—538.
106. Correlation between serum biomarkers and BODE index in patients with stable COPD / S.F. Liu, C. H. Chin, C.C. Wang, M.C. Lin // *Respir.* — 2009. — Vol. 14. — P. 999—1004.
107. Cosio M.G. Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of T cells / M.G. Cosio, J. Majo, M.G. Cosio // *Chest*. — 2002. — Vol. 121. — P. 160S—165S.
108. Crapo R.O. Airway inflammations in COPD: physiological outcome measures and induced sputum / R.O. Crapo, R.I. Jensen, F.E. Hargreave // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 21. — P. 19—28.
109. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease / S.F.P. Man, J.E. Connett, N.R. Anthonisen [et al.] // *Thorax*. — 2006. — Vol. 61. — P. 849—853.
110. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease / M. Dahl, J. Vestbo, P. Lange [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 175. — P. 250—255.
111. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers / V.M. Pinto-Plata, H. Mullerova, J.F. Toso [et al.] // *Thorax*. — 2006. — Vol. 61. — P. 23—28.
112. C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of infection / A. Bircan, M. Gokirmak, O. Kilic [et al.] // *Med. Princ. Pract.* — 2008. — Vol. 17. — P. 202—208.
113. D'hulst A.I. Role of tumor necrosis factor-receptor p75 in cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and emphysema / A.I. D'hulst // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 28. — P. 102—112.
114. Exhaled interleukin-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate / G.E. Carpagnano, O. Resta, M.P. Foschino-Barbaro [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 505. — P. 169—175.
115. Genetic determinants of C-reactive protein in COPD / C.P. Hersh, D.T. Miller, D.J. Kwiatkowski, E.K. Silverman // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 28. — P. 1156—1162.
116. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) / Global strategy for diagnosis, management and prevention of obstructive pulmonary disease [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=989>.
117. Gordon S. The macrophage: past, present and future / S. Gordon // *Eur. J. Immunol.* — 2007. — Vol. 37. — P. 9.
118. Greater whole-body myofibrillar protein breakdown in cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease / E.P.A. Rutten, F.M.E. Franssen, M.P.K.J. Enjelen [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 83. — P. 829—834.
119. High ICAM-1 gene expression in pulmonary fibroblasts of COPD patients: a reflection of an enhanced immunological function / A. Zandvoort, Y.M. van der Geld, M.R. Jonker [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 28. — P. 113—122.
120. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? / A. Agusti, W. MacNee, K. Donaldson, M. Cosio // *Thorax*. — 2003. — Vol. 58. — P. 832—834.
121. IL-32, a novel proinflammatory cytokine in chronic obstructive pulmonary disease / F. Calabrese, S. Baraldo, E. Bazzan [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 178. — P. 894—901.
122. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers. The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) Study / R.G. Barr, S. Mesia-Vela, H.M. John [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 176. — P. 1200—1207.
123. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations / K.H. Groenewegen, D.S. Postma, W.C. Hop [et al.] // *Chest*. — 2008. — Vol. 133. — P. 350—357.
124. Inflammation, oxidative stress and systemic effects in mild chronic obstructive pulmonary disease / M.P. Foschino-Barbaro, G.E. Carpagnano, A. Spanevello [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2007. — №4. — P. 753—763.
125. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation / W.R. Perera J.R. Hurst, T.M.A. Wilkinson [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 29. — P. 527—534.

126. 8-Isoprostane as a marker of oxidative stress in nonsymptomatic cigarette smokers and COPD / V.L. Kinula, H. Ilumets, M. Myllarniemi [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 29. — P. 51—55.
127. Kharitonov S.A. Exhaled markers of inflammatory lung disease ready for routine monitoring? / S.A. Kharitonov // *Swiss. Med. Wkly.* — 2004. — Vol. 134. — P. 175—192.
128. Kim C.K. Sputum tests in the diagnosis and monitoring of asthma / C.K. Kim, J.B. Hagan // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2004. — №2. — P. 112—122.
129. Kobayashi H. Serum surfactant protein A, but not surfactant protein D or KL-6, can predict preclinical lung damage induced by smoking / H. Kobayashi, S. Kanoh, K. Motoyoshi // *Biomarkers.* — 2008. — Vol. 13. — P. 385—392.
130. Kullmann T. Exhaled breath condensate pH standardised for CO₂ partial pressure / T. Kullmann // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 29. — P. 496—501.
131. Laboratory markers for COPD in "susceptible" smokers / E.G. Tzortzaki, M. Tsoumakidou, D. Makris, N.M. Siafakas // *Clin. Chim. Acta.* — 2005. — Vol. 364. — P. 124—138.
132. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum / J.H. Vernooij, M. Kucukaycan, J.A. Jacobs [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 166. — P. 1218—1224.
133. Lofdahl M. Different inflammatory cell pattern and macrophage phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients, smokers and non-smokers / M. Lofdahl, J. Wahlstrom, C.M. Skold // *Clin. Exp. Immunol.* — 2006. — Vol. 145, №3. — P. 428—437.
134. Long-term repeatability of induced sputum cells and inflammatory markers in stable, moderately severe COPD / K.M. Beeh, J. Beier, O. Kornmann [et al.] // *Chest.* — 2003. — Vol. 123. — P. 778—783.
135. Low-grade systemic inflammation and the response to exercise training in patients with advanced COPD / M.A. Spruit, R. Gosseling, T. Troosters [et al.] // *Chest.* — 2005. — Vol. 128. — P. 3183—3190.
136. Lung function and ischemic stroke incidence: the Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / A. Hozawa, J.L. Billings, E. Shahar [et al.] // *Chest.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1642—1649.
137. Mannino D.M. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends / D.M. Mannino, A.S. Buist // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370. — P. 765—773.
138. Marsaland B. Toll-like receptors: paving the path to T cell-driven autoimmunity? / B. Marsaland, M. Kopf // *Curr. Opin. Immunol.* — 2007. — Vol. 19. — P. 611—614.
139. Meysman M. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial / M. Meysman // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 28. — P. 670—672.
140. Modification of surface antigens in blood CD8+ T-lymphocytes in COPD: effects of smoking / A. Koch, M. Gaczowski, G. Sturton [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 29. — P. 42—50.
141. Neutrophilic inflammation and IL-8 levels in induced sputum of alpha-1-antitrypsin PiMZ subjects / M. Malerba, F. Ricciardolo, A. Radaeli [et al.] // *Thorax.* — 2006. — №2. — P. 129—133.
142. Oligoclonal CD4+ T-Cells in the lungs of patients with severe emphysema / A.K. Sullivan, P.L. Simonian, M.T. Falta [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 172. — P. 590—596.
143. Phenotypic characterization of alveolar macrophages and peripheral blood monocytes in COPD / A.R. Pons, A. Noguera, D. Blanquer [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 25, №4. — P. 647—652.
144. Proteomics of human lung tissue identifies surfactant protein A as a marker of chronic obstructive pulmonary disease / S. Ohlmeier, M. Vuolanto, T. Toljamo [et al.] // *J. Prot. Res.* — 2008. — Vol. 7. — P. 5125—5132.
145. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD / R. Broekhuizen, E.F. Wouters, E.C. Creutzberg, A.M. Schols // *Thorax.* — 2006. — Vol. 61. — P. 17—22.
146. Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities / A. Bourdin, P.R. Burgel, P. Chanes [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* — 2009. — Vol. 18. — P. 198—212.
147. Rennard S.I. Chronic obstructive pulmonary disease. Linking outcomes and pathobiology of disease modification / S.I. Rennard // *Proc. of the Am. Thor. Soc.* — 2006. — №3. — P. 276—280.
148. Safety and success of exhaled breath condensate collection in asthma / E. Baraldi, L. Ghio, P. Piovan [et al.] // *Arch. Dis. Child.* — 2003. — Vol. 88. — №4. — P. 358—360.
149. Serum surfactant protein D is increased in acute and chronic inflammation in mice. / M. Fujita, J.M. Shannon, H. Ouchi [et al.] // *Cytokine* — 2005. — Vol. 31. — P. 25—33.
150. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD / D.A. Lomas, E.K. Silverman, L.D. Edwards [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2009. — Vol. 34. — P. 95—102.
151. Sin D.D. Surfactant protein D: A lung specific biomarker in COPD?: Potential biological roles of SP-D in COPD / D.D. Sin, P.S. Pahlavan, P.S.P. Man // *Ther. Adv. Respir. Dis.* — 2008. — Vol. 2, №2. — P. 65—74.
152. Sin D.D. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin, S.F. Man // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 85. — P. 141—147.
153. Sin D.D. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature / D.D. Sin, L. Wu, S.F. Man // *Chest.* — 2005. — Vol. 127. — P. 1952—1959.
154. Smoking-dependent reprogramming of alveolar macrophage polarization: implication for pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / R. Shaykhiiev, A. Krause, J. Salit [et al.] // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 183. — P. 2867—2883.
155. Sorensen G.L. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease / G.L. Sorensen, S. Husby, U. Holmskov // *Immunobiology.* — 2007. — Vol. 212. — P. 318—416.
156. Surfactant protein-D, a mediator of innate lung immunity, alters the products of nitric oxide metabolism / E.N. Atochina, M.F. Beers, S. Hawgood [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2004. — Vol. 30. — P. 271—279.

157. Systemic biomarker pattern in different chronic obstructive pulmonary disease phenotypes independent of smoking status / S.A. Patel, A.M.K. Choi, Zhang Yingze [et al.] // Proc. of Am. Thor. Soc. — 2006. — №3. — P. 551.
158. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension / P. Joppa, D. Petrasova, B. Stancak, R. Tkacova // Chest. — 2006. — Vol. 130. — P. 326—333.
159. Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort study / T.M. Eagan, T. Ueland, P.D. Wagner [et al.] // Eur. Respir. J. — 2010. — Vol. 35. — P. 540—548.
160. Tanaka J. Tumour necrosis factor and lymphotoxin A polymorphisms and lung function in smokers / J. Tanaka, A.J. Sandford, K. Burkett. // Eur. Respir. J. — 2007.— Vol. 29. — P. 34—41.
161. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity / H. Watz, B. Waschki, A. Kitsten [et al.] // Chest. — 2009. — Vol. 136. — P. 1039—1046.
162. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease / F. Karadag, S. Kirdar, A.B. Karul, E. Ceylan // Eur. J. Intern. Med. — 2008. — Vol. 19. — P. 104—108.
163. Tkacova R. Angiotensin-converting enzyme genotype and C-reactive protein in patients with COPD / R. Tkacova, P. Joppa // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29. — P. 816—817.
164. Tumour necrosis factor gene complex polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease / C.E. Ruse, M.C. Hill, M. Tobin [et al.] // Respir. Med. — 2007. — Vol. 101, №2. — P. 340—344.
165. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease / J.D. Maclay, D.A. McAllister, N.L. Mills [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2009. — Vol. 180. — P. 513—520.
166. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD / H. Gunen, G. Gulbas, E. In [et al.] // Eur. Respir. J. — 2010. — Vol. 35. — P. 1243—1248.
167. Zinkernagel R.M.. Противомикробный и поствакцинальный иммунитет: кредо 2004 / R.M. Zinkernagel // Аллергол. и иммунол. — 2005. — №1. — С. 9—13.

O.I. LEMKO

Uzhhorod National University, Medical faculty, Chair of therapy, Uzhhorod

SOME ASPECTS OF ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND DURATION OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (PART II)

Modern scientific literature concerning the main mechanisms of the chronic obstructive pulmonary disease development, in particular, the role of the immune system in the pathogenesis of this pathology and clinical significance of the systemic inflammatory process in the progression of the disease was analyzed.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, pathogenetic mechanisms, systemic inflammatory process

Стаття надійшла до редакції: 23.10.2012 р.