

Л.Д. Тодоріко

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

ПАТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОГРЕСУВАННЯ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНЬ У ЛІТНЬОМУ І СТАРЕЧОМУ ВІЦІ

Ключові слова: хронічні обструктивні захворювання легень, системне запалення, літній і старечий вік.

На сьогодні ХОЗЛ є серйозною проблемою сучасної медицини через значне поширення, прогресуючий перебіг, скорочення тривалості життя [1, 12]. Результати епідеміологічних досліджень у різних регіонах світу свідчать про стрімке зростання захворюваності на ХОЗЛ [22, 30, 37]. Більшість авторів зазначають, що захворювання істотно «помолодшало», а прямі й непрямі соціальні витрати на лікування збільшуються з кожним роком [25, 40, 49]. Ризик розвитку ХОЗЛ, особливо в осіб старшого віку, пояснюється соціально-економічними причинами і низьким рівнем життя, водночас зростання захворюваності пов'язують з порушенням загальних і локальних адаптаційно-захисних механізмів людини та виникненням антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів [3, 8, 27].

На сьогодні сформовано уявлення про ХОЗЛ як мультикомплексне хронічне запальне захворювання, що характеризується неповністю зворотним обмеженням прохідності дихальних шляхів, що має неухильно прогресуючий характер, асоціюється з незвичною запальною відповіддю легень на шкідливі часточки або гази, головним чином у зв'язку з курінням, призводить до мукоциліарної дисфункції, структурних та функціональних змін у бронхах і паренхімі легень [22, 31].

В даних літератури ми не знайшли розбіжностей у питанні про те, що ХОЗЛ розвивається в кілька етапів. Захворювання починається з набряку, гіперсекреції слизу, зміни реологічних характеристик бронхіального секрету (збільшується її в'язкість і адгезивність, знижується еластичність), що сприяє погіршенню мукоциліарного кліренсу [13, 42], мукостазу, а отже, і розвитку мікробної колонізації з розвитком інфекційного, частіше вірусно-бактеріального запалення у бронхах [17], що

супроводжується перебудовою секреторного апарату слизової оболонки бронхів [33], періодично загострюється і призводить до формування незворотного компонента бронхообструкції. Окрім складності клітинної організації запальної реакції при ХОЗЛ, слід вказати, що запалення є вкрай динамічним процесом, тому перелік молекулярних і клітинних його учасників на певний момент неоднаковий, що відображає мінливу комбінацію ефектів клітин у різному функціональному стані та їхніх посередників (медіаторів), які мають неоднакові концентраційні та дифузійні характеристики [33, 38].

Вважають, що висока продукція трипсину, хомотрипсину і низки інших ферментів при ХОЗЛ є формою захисту від інфекції, однак він дуже дорого обходиться [48]. Встановлено, що результатом хронічного запалення з міграцією клітин при ХОЗЛ в осіб літнього та старечого віку є потовщення й гіаліноз базальної мембрани [31], склероз міжальвеолярних перетинок, гіпертрофія м'язів [25], відбувається перебудова дихальних шляхів з формуванням ремоделювання через надмірну активність генів, які відповідають за високу активність фібробластів [7, 47]. Сприяє персистуванню запалення міграція до місця первинного пошкодження фагоцитарно активних клітин — нейтрофілів, макрофагів, імунокомпетентних клітин, які є основним джерелом медіаторів запалення [13, 23, 45].

За результатами окремих досліджень [11, 14, 44], загальні патогістологічні ознаки запалення при ХОЗЛ, як стереотипної реакції організму на пошкодження, характеризуються порушенням місцевого кровотоку та мікроциркуляції, що супроводжуються змінами судинної проникності, вираженим утворенням згустків фібрину, прилипанням до стінок судин тромбоцитів і вивільненням продуктів їхньої активації, міграцією гранулоцитів, інфільтрацією тканин лімфоцитами, моноцита-

ми/макрофагами і проліферацією кровоносних судин та сполучної тканини [5, 10, 39, 45].

Аналіз літературних джерел свідчить, що розвиток і прогресування запального процесу при ХОЗЛ у старшому віці загалом визначається імунним статусом [6, 43], оскільки провідна роль належить змінам у системі бронхолегеневого захисту та імунної реактивності організму. Внаслідок порушуються процеси кооперації системи Т- і В-лімфоцитів, пригнічується клітинний і гуморальний імунітет [13], фагоцитарна активність макрофагів і нейтрофілів [15], локально руйнуються імуноглобуліни, знижується рівень інтерферону, лізоциму, лактоферину, формується дисбаланс у системі сурфактанту легень [39], спостерігається стрес-індуковане зниження глюкокортикоїдної функції надниркових залоз та інше. Це призводить до хронізації запалення, гіпертрофії гладеньких м'язів стінки бронха з розвитком склеротичних і дистрофічних процесів з ремоделюванням бронхолегеневої тканини [7, 35]. Виникає стійка бронхообструкція, внаслідок якої формуються такі ускладнення, як емфізема легень, порушення газообміну, дихальна недостатність, легенева гіпертензія і розвиток легеневого серця [11].

Результати численних досліджень довели, що в патогенезі ХОЗЛ провідну роль відіграє не тільки розвиток хронічного запалення дихальних шляхів, легеневої паренхіми і судин, а також дисбаланс протеолітичних ферментів і антипротеаз, зміни апоптично-цитокінової системи, які здійснюють регуляторну функцію та контроль за білковим та нуклеїновим гомеостазом організму [4, 7]. Особливістю запалення при ХОЗЛ є залучення в процес термінальних бронхів і респіраторних відділів легень з розвитком перибронхіального фіброзу, емфіземи, обструктивного синдрому і прогресуючим порушенням легеневої вентиляції [2]. Висловлюється припущення, що приєднання до процесу запалення мікрооточення бронхіол потенціює розвиток «причинного» кола запалення з руйнуванням міжальвеолярних мембран та формуванням вторинної емфіземи [10]. Запалення — споконвічна захисна реакція — стає головним механізмом патогенезу розвитку і прогресування ХОЗЛ, особливо в осіб старшого віку.

Таким чином, сьогодні фахівці одностайні в тому, що запалення при ХОЗЛ в осіб літнього та старечого віку є універсальною фізіологічною реакцією організму на ушкодження, що може бути викликана інфекційними, токсичними, фізичними і нейрогенними чинниками. З одного боку, запалення локалізує патологічний процес, який призводить до елімінації збудника і відновлення гомеостазу, однак з іншого — за високої вірулентності збудника та наявності факторів ризику запальний процес нерідко стає причиною прогресуючих патологічних змін [22, 27]. Отже, важливе завдання на сьогодні — це вплив на стримування запального процесу і ремоделювання гістоморфологічної структури тканин при ХОЗЛ.

Оскільки прогресуючий перебіг ХОЗЛ пов'язаний з аномальною запальною реакцією легеневої

тканини у відповідь на подразнення різними патогенними часточками і газами, найбільше поширене захворювання серед курців та осіб, які мали професійні шкідливості [1, 36, 46]. Багато авторів [10, 13] вказують, що тютюнокуріння є головним і достовірно встановленим предиктором виникнення і прогресування ХОЗЛ, який сприяє збільшенню майже у 10 разів у дистальних відділах респіраторної системи вмісту нейтрофілів, зниженню їхньої деформабельності шляхом полімеризації активних клітин, що своєю чергою поглиблює хронічне запалення у легеневій тканині [17, 32, 45]. З іншого боку, у роботах Р.В. Barnes et al. (2002) [34, 35] наголошено, що в основі патогенної дії забрудненого поліюгантами повітря при ХОЗЛ також лежить оксидантна агресія на слизову оболонку дихальних шляхів активними формами кисню, діоксидами азоту і сірки, іншими вільними радикалами (ВР), що призводить до активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та пошкодження біологічних мембран [20], зокрема й імунокомпетентних клітин. Однак як свідчать результати досліджень [13, 17], активація запальної реакції при ХОЗЛ, зокрема в осіб літнього та старечого віку, передусім пов'язана з ушкоджувальною дією на респіраторний епітелій вірусів, бактерій, їхніх токсинів чи неінфекційних факторів, що клінічно призводить до прогресування задишки, а функціонально супроводжується зниженням швидкісних показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) [1]. Водночас висловлено й думку, що при ХОЗЛ інфекція не відіграє провідної ролі (тому і мало бактерій). Ушкодження епітелію бронхів при ХОЗЛ супроводжується гіперчутливістю рецепторів до зовнішніх впливів, що підвищує ймовірність розвитку бронхоспазму і суперінфекції [3, 8]. Встановлено, що практично всі респіраторні віруси здатні стимулювати α_1 -адренорецептори (безпосередньо пов'язані з утворенням слизу) і H_1 -рецептори [37], що призводить до збільшення обсягу бронхіального секрету і погіршення дренажної функції бронхів, особливо в осіб старших вікових груп [23].

Показано, що на тлі практично постійної присутності мікрофлори додаткові епізоди гострої респіраторної інфекції у значній кількості хворих, зокрема літнього та старечого віку, є головною причиною як загострень, так і ускладнень ХОЗЛ [16]. Варто наголосити, що в разі загострення ХОЗЛ з ознаками респіраторної інфекції, власне, приєднується друга хвороба зі своїми законами розвитку, при якій в ансамблі патогенетичних механізмів головну роль відіграють мікроорганізми та їхні взаємовідносини з хазяїном [3, 31, 37]. Відновлення рівноваги досягається або за допомогою антибактеріальних ліків (найчастіше при тяжких загостреннях), або шляхом мобілізації особистих захисних механізмів [40].

Доведено, що визначальна роль в адекватному кровопостачанні та забезпеченні киснем органів і систем організму при ХОЗЛ належить системі мікроциркуляції [18, 26]. Показано, що саме на рівні судин мікроциркуляторного русла відбува-

ється транскapілярний обмін кисню, вуглекислого газу, субстратів і продуктів метаболізму, іонів, БАР [5]. Постачання тканинам кисню є однією з найвідповідальніших функцій системи мікроциркуляції, оскільки запасів кисню в організмі немає, очевидно, що стан капілярного кровотоку повинен жорстко синхронізувати постачання кисню залежно від потреби в ньому. Вважають, що самодостатність цього процесу залежить від структури і кількості мікросудин (артеріол, прекапілярів, капілярів, посткапілярів, венулоартеріовенулярних шунтів), здатності артеріол у достатній кількості реагувати на зміни потреб тканин в енергозабезпеченні, реологічних властивостей крові та її тромбогенного потенціалу [28]. З віком зменшується кількість капілярів, що функціонують, з'являються зони повної облітерації капілярів — «лісі поля», спостерігається нерівномірність калібру мікросудин, тобто значно змінюється структура капілярного русла [44]. Зрозуміло, що за цих умов визначальна роль у забезпеченні належного кисневого постачання тканин при ХОЗЛ належить стану внутрішньосудинного гемостазу: функціональній здатності ендотелію мікросудин, форменим елементам та реологічним властивостям крові [14]. Заслужують на увагу висновки про те, що в розвитку циркуляторної гіпоксії важливе значення має збільшення адреналініндукованої агрегації тромбоцитів, зниження деформабельності еритроцитів, а також порушення синтезу ендотелієм релаксуючих факторів [26].

З літературних джерел відомо, що спрямування імунної відповіді при ХОЗЛ контролюють цитокіни (ЦК), які є медіаторами міжклітинних комунікацій при розвитку запалення [38]. Слід зазначити, що ЦК регулюють розвиток місцевих захисних реакцій при ХОЗЛ за участю різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини і епітелію [9]. Припускають, що гіперпродукція ЦК при ХОЗЛ може призводити до розвитку системної запальної реакції (СЗР) [15, 21]. Серед основних механізмів дії ЦК слід назвати активацію генів синтезу власне цитокінів та їхніх рецепторів, продукцію хемотаксичних факторів і молекул адгезії (хемокіни, інтегрини, селектини), експресію поверхневих маркерів, забезпечення цитотоксичності (протипухлинної, противірусної, антипаразитарної, протибактеріальної), активації молекул головного комплексу гістосумісності для представлення антигену цитотоксичності лімфоцитам [24]. Ще одна важлива властивість ЦК — плейотропність і поліфункціональність — одні й ті самі цитокіни можуть виконувати різні функції і впливати на багато інших клітин [19].

Аналіз літературних джерел свідчить, що основними ЦК, які ініціюють гостру фазу запалення при ХОЗЛ є ІЛ-1, -6, -8, -12, -18, ФНП- α , ІФН- γ [17, 19, 24, 41]. Вони синтезуються під впливом ушкоджувальних чинників епітеліальними клітинами і активують каскад імунологічних реакцій, що сприяє виходу в периферійний кровотік гістаміну [39], який збільшує судинну проникність, викликає бронхоспазм, стимулює секрецію слизу і

сприяє хемотаксису гранулоцитів. Установлено, що крім гістаміну, важливу роль у патогенезі запалення відіграють і медіатори — ейкозаноїди, джерелом яких є арахідонова кислота (АК), що утворюється під дією фосфоліпази A_2 з фосфоліпідів клітинних мембран. Під дією циклооксигенази з арахідонової кислоти синтезуються простагландини і тромбоксан, а під дією ліпооксигенази — лейкотрієни, які є потужними бронхоконстрикторами [44]. З цими медіаторами пов'язана рання «судинна стадія» запалення при ХОЗЛ, що виявляється збільшенням проникності судин, появою набряку слизової оболонки бронхів, гіперсекрецією в'язкого слизу, хемотаксисом запальних клітин, розвитком бронхоспазму [46]. Це спричинює пізню («клітинну») стадію запалення, що сприяє розвитку гіперреактивності й ушкодженню (альтерації) епітелію слизової оболонки дихальних шляхів. Вивільнення прозапальних медіаторів сприяє подальшій міграції лейкоцитів, лімфоцитів, макрофагів та інших клітин периферійної крові через ендотелій у вогнище запалення [17, 31, 38]. У процесі пізньої фази запальної реакції ці клітини вивільнюють протеолітичні ферменти, пероксидази, супероксидази, що призводить до прогресуючого ушкодження епітелію дихальних шляхів [20, 45]. Внаслідок руйнування нейтрофілів, базофілів, еозинофілів підвищується концентрація брадікініну, гістаміну, азоту оксиду, що також беруть участь у розвитку запалення [26, 48], а в ушкоджених тканинах знову синтезуються прозапальні ЦК [15]. Очевидно, що патологічний процес набуває характеру «хибного кола». Автори робіт [15, 21, 32] показали, що при ХОЗЛ надмірна секреція ФНП- α діє як фактор активації макрофагів і нейтрофілів, індукуючи синтез каскаду інтерлейкінів, в якому найважливішим для патогенезу формування запалення при ХОЗЛ є ІЛ-1. Є нові дані, які доводять, що біологічна дія ІЛ-1 при ХОЗЛ пов'язана з активацією ядерних факторів транскрипції NF- κ B і AP-1 та стимуляцією, внаслідок цього, синтезу цілої низки молекул, що беруть участь у регуляції запальної реакції (наприклад, головного хемокіну, який бере участь у патогенезі ХОЗЛ, — ІЛ-8) [19, 29].

Серед біологічних ефектів прозапальних ЦК важливе значення має ураження ендотелію судин, що полягає у підвищенні експресії на поверхні ендотеліальних клітин тканинного фактора та виділення інгібітору активатора плазміногену-1 [18].

У нещодавніх дослідженнях показано [39, 41], що маркерами запалення та показниками імунологічного стану при ХОЗЛ є гранулоцитарно-макрофагальний колонійстимулювальний фактор (GM-CSF) та розчинна адгезивна міжклітинна молекула-1 (sICAM-1). Деякі дослідники доводять, що баланс системи про- і протизапальних ЦК, факторів росту, які регулюють їх вироблення і взаємодію, а також міграцію до місця запалення нових імунокомпетентних клітин, визначає ступінь переходу зворотної обструкції дихальних шляхів у незворотну і, як наслідок, визначає тяжкість перебігу ХОЗЛ [15, 40].

Сьогодні не викликає сумніву, що провідна роль у патогенезі прогресування запалення при ХОЗЛ належить нейтрофілам та процесам апоптичного знешкодження їх [32, 50]. Якщо формується гальмування апоптозу нейтрофілів, то з'являється ризик розвитку персистенції запалення прилеглих тканин, оскільки вони вкрай агресивно виробляють прозапальні ЦК. При ХОЗЛ програмована клітинна загибель (ПКЗ) — природний процес, який перебуває під контролем генетичної регуляції [32]. Так, апоптична смерть клітин, спрямована на підтримку антигенструктурного гомеостазу організму, з одного боку, вважається одним із найважливіших інструментів його протиінфекційного захисту, а з іншого, може виступати головною ланкою патологічного процесу і певною мірою визначати його характер [48, 50]. Саме апоптозу та порушенням його регуляції належить одне з провідних місць у виникненні запалення, розвитку імунної недостатності, персистенції мікроорганізмів та звільненні організму хазяїна від екзогенних та ендогенних патогенів [48]. Пильна увага дослідників до механізмів реалізації ПКЗ клітин імунного захисту зумовлена їхнім значенням в імунопатогенезі бронхолегеневих захворювань [47]. Встановлено, що одним зі специфічних поверхневих рецепторів ПКЗ є CD95 (APO-1, Fas-1), експресія якого на мембранах клітин при ХОЗЛ індукується рядом протизапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІФН- γ , ФНП- α та ін.) [48].

З огляду на все зазначене вище, оцінка показників, що характеризують імунцитокіно-апоптичні процеси при ХОЗЛ має надзвичайне значення для визначення ступеня ефективності і контролюваності запальної реакції і має здійснюватися у комплексі з іншими показниками, зокрема, з такими, як визначення ступеня апоптозу епітеліоцитів бронхів та ефективність видалення апоптичних клітин і з'ясування їхньої ролі у прогресуванні запалення при ХОЗЛ.

Наведений вище аналіз літератури демонструє, що розвиток синдрому запальної відповіді, яка набуває системного характеру при ХОЗЛ, свідчить про перехід патологічного процесу в нову якість — від ізолюваного порушення бронхолегеневої системи до ураження всього організму. Концепція формування системного запалення при ХОЗЛ з'явилася відносно нещодавно [3, 33, 37]. На ранніх етапах захворювання найчастіше запалення виникає внаслідок інгаляції токсичних ксенобіотиків, зокрема й тютюнового диму, і може бути зворотним. Проте з часом процес набуває хронічного (персистуючого) перебігу навіть за умов припинення куріння. Попри те, що в патологічний процес здебільшого залучені бронхи середнього калібру, дрібні бронхи та бронхиоли, активне запалення може спостерігатися і у великих бронхах, а також у легеневій паренхімі та легеневих судинах [44].

Значно підвищується рівень показників С-реактивного білка, фібриногену, ФНП- α [29]. До того ж вираженість запальної реакції невинно зростає з прогресуванням хвороби, тобто з посиленням бронхообструкції. У разі інфекційного характеру запалення при ХОЗЛ під дією ендотоксину (грамнегативна інфекція) або тейхоєвих кислот (грампозитивна), які потрапили до системного кровотоку, на циркулюючі в крові моноцити та макрофаги, відбувається продукція ключових маркерів системного запалення — ФНП- α та ІФН- γ завдяки механізмам позитивного зворотного зв'язку [17]. Надалі запускається каскад вивільнення прозапальних ЦК (ІЛ-2,-6,-8,-10, ейкозаноїди), що спричиняють клінічні вияви системного запалення.

Є підстави зробити висновок, що наслідками реалізації основних патогенетичних факторів системної запальної реакції є порушення мікроциркуляції усіх органів і тканин організму через розвиток складжу і мікротромбів; порушення проникності капілярів із розвитком «синдрому витікання з капілярів», що призводить до виникнення набряків внутрішніх органів [44], також під дією прозапальних ЦК відбувається індукція процесів апоптозу [48]. Враховуючи величезну різноманітність і значущість гемостазіологічних функцій, їхні зміни прямо впливають не тільки на стан судинної стінки, а й на життєдіяльність усього організму.

Аналіз літературних джерел демонструє, що на сьогодні є вагомі докази системного запалення при загостренні ХОЗЛ, яке фактично погано піддається корекції засобами протизапальної терапії, особливо у хворих старших вікових груп.

Варто зауважити, що є переконливі докази про важливу роль дисбалансу імуноендокринних зв'язків у формуванні загального синдрому дезадаптації та прогресуванні системного запалення при ХОЗЛ, а для ранньої діагностики та ефективного лікування хворих на ХОЗЛ потрібен диференційований підхід з урахуванням причин та механізмів розвитку цієї патології, що спонукає до пошуку інтегральних патогенетичних механізмів формування хвороби на міжсистемному рівні. Відсутність єдиного погляду на патогенетичні механізми прогресування та формування гормонального дисбалансу, а також системних виявів при ХОЗЛ у літньому та старечому віці перешкоджають розробленню раціонального алгоритму лікування, вкрай потрібного за сучасного епідемічного характеру поширення ХОЗЛ у цих пацієнтів.

Таким чином, оцінювати прогресування ХОЗЛ потрібно шляхом порівняння клінічних показників стану пацієнта з показниками ФЗД та системними біомаркерами запалення — як специфічними, так і неспецифічними, адже прогресування хвороби зумовлено ремоделюванням стінок бронхів внаслідок формування синдрому системної запальної дезадаптації.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С.Н. Малоизвестные, но важные клинические аспекты ХОБЛ / С.Н. Авдеев, С.И. Овчаренко // Пульмонология.— № 9.— 2008.— С. 63—67.
2. Авдеев С.Н. Роль легочной гиперинфляции в патогенезе хронической обструктивной болезни легких, роль поддерживающей терапии в уменьшении легочной гиперинфляции / С.Н. Авдеев // Тер. архив.— 2004.— № 3.— С. 101—108.
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмонология.— 2007.— № 2.— С. 104—116.
4. Аверьянов А.В. Дефицит α_1 -антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких / А.В. Аверьянов, А.Е. Поливанова // Пульмонология.— 2007.— № 3.— С. 103—108.
5. Гемомікроциркуляторні порушення та їх корекція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / П.Ф. Дудка, Р.І. Ільницький, Л.І. Соколова [та ін.] // Укр. пульмон. журн.— 2007.— № 1.— С. 16.
6. Герич П.Р. Роль та значення змін субпопуляційного спектра лімфоцитів периферичної крові та їх апоптозу в хворих на ХОЗЛ II стадії у фазі загострення / П.Р. Герич, М.М. Островський // Галиц. лікар. вісн.— 2008.— № 4.— С. 8—10.
7. Еластази, катепсин G у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень / Л.М. Самохіна, В.В. Ефімов, П.М. Зубов [та ін.] // Укр. пульмон. журн.— 2005.— № 4.— С. 37—39.
8. Зарембо И.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: распространенность и смертность / И.А. Зарембо // Аллергология.— 2006.— № 1.— С. 11—14.
9. Калініченко Ю.М. Оцінка інтерлейкінового профілю при хронічному обструктивному захворюванні легень / Ю.М. Калініченко, М.М. Островський // Укр. пульмон. журн.— 2006.— № 1.— С. 33—34.
10. Кароли Н.А. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Пульмонология.— 2004.— № 52.— С. 70—76.
11. Кароли Н.А. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких: обзор / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Тер. архив.— 2005.— № 3.— С. 87—93.
12. Кароли Н.А. Предикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Пульмонология.— 2007.— № 3.— С. 77—80.
13. Клеточные реакции в легких при обострении хронических заболеваний органов дыхания / О.П. Макарова, Л.Н. Шишкина, А.П. Огиренко [и др.] // Тер. арх.— 2001.— № 3.— С. 63—68.
14. Компенсаторна функція ендотелію: можливості прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень / Л.С. Воейкова, В.В. Ефімов, В.І. Блажко [та ін.] // Укр. тер. журн.— 2007.— № 1.— С. 32—34.
15. Лисенко Г.І. Цитокінний дисбаланс у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та можливості його корекції індукторами інтерферону / Г.І. Лисенко, Т.О. Ситюк // Укр. пульмон. журн.— 2008.— № 1.— С. 23—25.
16. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких / А.Р. Антонов, Р.Р. Асадуллина, Н.Э. Блюм [и др.] // Рус. мед. журн.— 2006.— № 3.— С. 34—39.
17. 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. журн.— 2007.— № 1.— С. 22.
18. Показатели функции эндотелия у больных ХОЗЛ различной степени тяжести / В.В. Ефимов, В.И. Блажко, Л.С. Воейкова [и др.] // Укр. пульмон. журн.— 2005.— № 4.— С. 44—47.
19. Постникова Л.Б. Особенности метаболизма провоспалительного цитокина ИЛ-1 β и оксидантной активности нейтрофилов при различных формах хронического бронхита / Л.Б. Постникова, О.П. Алексеева, Н.И. Кубышева // Тер. архив.— 2004.— № 3.— С. 23—27.
20. Процеси перекисного окислення ліпідів та стан активності супероксиддисмутази у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з вторинною імунною недостатністю / І.С. Лемко, М.Л. Габор, Д.В. Решетар [та ін.] // Укр. пульмон. журн.— 2006.— № 3.— С. 20—22.
21. Тодоріко Л.Д. Особливості цитокінної регуляції та кооперації при ХОЗЛ в літньому та старечому віці залежно від функціональної активності щитоподібної залози та рівня кортизолу / Л.Д. Тодоріко // Проблеми старіння і довголіття.— 2009.— № 2.— С. 230—239.
22. Феценко Ю.І. Актуальні проблеми діагностики та терапії ХОЗЛ з супутньою патологією серцево-судинної системи / Ю.І. Феценко // Укр. пульмон. журн.— 2007.— № 1.— С. 6.
23. 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. журн.— 2008.— № 2.— С. 25—29.
24. 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.
25. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / А.Г. Чучалин.— М.: Атмосфера, 2007.— 134 с.
26. Ячник А.І. Фізіологічні аспекти оксиду азоту при порушеннях легеневого кровообігу та роль L-аргініну в корекції його синтезу / А.І. Ячник, М.І. Гуменюк, А.Д. Чопчик // Укр. пульмон. журн.— 2008.— № 1.— С. 40—43.
27. Яшина Л.А. Как сохранить функцию легких и избавить больных от одышки при ХОЗЛ? / Л.А. Яшина // Пульмонология.— 2007.— № 18.— С. 30—31.
28. Albert P. Drug therapy (including oxygen) / P. Albert, P.A. Calverley // Eur. Respir.— 2007.— N 31.— P. 1114—1124.
29. Almedia C.J. Phagocytosis of apoptotic cells: a matter of balance / C.J. Almedia, R. Linder // Cell. Mol. Life Sci.— 2005.— N 62.— P. 1532—1546.
30. Ambrosino N. The clinical management in extremely severe COPD / N. Ambrosino, A. Simonds // Respir. Med.— 2007.— N 10.— P. 1613—1624.
31. Andreassen H. Chronic obstructive pulmonary disease as a systematic disease: an epidemiological perspective / H. Andreassen H., J.Vestbo // Eur. Respir. J.— 2003.— N 22.— P. 2—4.
32. Apoptosis of Neutrophils / N.A. Maiani, A.N. Maiani, T. W. Kuijpers [et al.] // Acta Haematologica.— 2004.— Vol. 111, N 1—2.— P. 56—66.
33. Augusti A.N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.N. Augusti // Prog. Am Thorax.— 2005.— N 2.— P. 367—370.
34. Barnes J.P. Histone diacetylation and deacetylation importance in inflammatory lung diseases / J.P. Barnes, I.M. Adcock, K. Ito // Eur. Respir. J.— 2005.— Vol. 25, N 3.— P. 552—563.
35. Barnes J.P. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / J.P. Barnes, S.D. Shapiro, R.A. Pauwels // Eur. Respir. J.— 2003.— Vol. 22.— P. 672—688.
36. Caro A.A. Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of COPD / A.A. Caro, A.I. Cederbaum // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.— 2004.— Vol. 44, N 1.— P. 27—42.

37. *Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections* / A.D.Lopez, K.Shibuya, C.Rao [et al.] // *Eur. Respir. J.*— 2006.— Vol. 27.— P. 397—412.
38. *Chung K.F.* Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease / K.F. Chung // *Eur. Respir. J.*— 2001.— N 5.— P. 50—59.
39. *Concentration* of soluble intercellular adhesion molecule ICAM-1 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with non-small cell lung cancer / M Dabrowska, H.Grubek-Jaworska, J. Domagala-Kulavic [et al.] // *Eur. Respir. J.*— 2004.— Vol. 24.— P. 82.
40. *Decramer M.* Assessment of progression of COPD: report of a workshop held in Leuven / M. Decramer // *Thorax*.— 2004.— Vol. 60.— P. 335—342.
41. *Differential* roles for NF-kappa B in endotoxin and oxygen induction of interleukin-8 in the macrophage / R. Paine, S.B. Morris, H. Jin [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*— 2004.— Vol. 286, N 1.— P. 30—36.
42. *El-Zammar O.A.* Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review / O.A. El-Zammar, A-L. A. Katzenstein // *Histopathology*.— 2007.— Vol. 50, N 3.— P. 289—310.
43. *Guidelines* for the management of adult lower respiratory tract infections / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig [et al.] // *Eur. Respir. J.*— 2005.— Vol. 26, N 6.— P. 1138—1180.
44. *Histochemical* and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive / F. Whittom, J. Johin, P.M. Simard [et al.] // *Eur. Resp. J.*— 2004.— Vol. 9.— P. 342—154.
45. *Hodge S.* Alveolar macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells / S. Hodge, G. Hodge, R. Sciechitano // *Immunol. Cell. Biol.*— 2008.— Vol. 81, N 4.— P. 289—296.
46. *Hogg J.C.* Why does airway inflammation persist after the smoking stops? / J.C. Hogg // *Thorax*.— 2006.— Vol. 61.— P. 96—97.
47. *Involvement* of NF-kappa B and caspases in silibinin-induced apoptosis of endothelial cells / *Int. J. Mol. Med.*— 2004.— Vol. 13, N 1.— P. 81—86.
48. *Magai G.* Inflammation and the apoptophagocytic system / G. Magai, G. Petrovski, L. Fesus // *Immunol. Lett.*— 2006.— N 104.— P. 94—101.
49. *Mortality* in COPD: role of comorbidities / D.D. Sin, N.R. Anthonisen, J.B. Soriano [et al.] // *Eur. Respir. J.*— 2006.— Vol. 28, N 6.— P. 45—57.
50. *Todoriko L.D.* The role of apoptosis of epitheliocytes in the progression of the systemic inflammation in chronic obstructive diseases of the lungs associated with hypothyroidism in elderly and senile age / L.D. Todoriko // *Бук. мед. вісн.*— 2009.— N 3.— С. 61—63.

Л.Д. Тодорико

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ
В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ**

Авторы знакомят читателей с патогенетической характеристикой прогрессирования системного воспаления при хронических обструктивных заболеваниях легких у пациентов пожилого и старческого возраста.

L.D. Todoriko

**PATHOGENETIC CHARACTERISTIC
OF THE PROGRESSION OF SYSTEMIC INFLAMMATION
IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES
IN THE ELDERLY AND OLD AGE**

The authors introduce readers to the pathogenetic characteristics of the progression of systemic inflammation in chronic obstructive lung diseases in patients of elderly and old age.