

6. Cunha B. Community acquired pneumonia // Medical Clin. North Am. – 2001. – Vol. 85, N 1. – P. 43-71.
7. Felmingham D. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *S. pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study and comparative in vitro activity of the ketolide, telitromocin // JAC. – 2002. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. 25-37.
8. Fine Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults / Bartlett J.G., Scott F. Dowell, Lionel A. Mandell et al. // Clinical Infectious Diseases. – 2000. – Vol. 31. – P. 347-382.
9. Finlay J., Miller L., James A. Poupard © 2003 The British Society for Antimicrobial Chemotherapy A review of the antimicrobial activity of clavulanate / J. Antimicrobial Chemotherap. – 2003. – Vol. 52. – P. 18-23.
10. Fish D. Pneumonia. Pharmacotherapy Self Assessment Program. Kansas City MO // Amer. College Clinical Pharmacy. – 2001. – P. 191-208.
11. Food and Drug Administration. The Pediatric Exclusivity Provision: Status Report to Congress. – Rockville, 2001.
12. Green D., San Pedro G. Empiric therapy of community-acquired pneumonia. // Seminars Resp. Infection. – 2000. – Vol. 15, N 3. – P. 227-233.
13. Hoberman. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin®) for treatment of acute otitis media in children // Pediatric Infectious Disease J. – 1997. – N5.
14. Lynch J., Martinez F. Clinical relevance of macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae* for community acquired pneumonia // Clin. Infectious Diseases. – 2002. – Vol. 34. – P. 27-46.
15. Management of community acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance / Heffelfinger J., Dowell S., Jorgensen J. et al. // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160, N 10. – P. 1399-1408.
16. Practice guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults / Bartlett J., Dowell S., Mandell L. et al. // Clin Infectious Disease. – 2000. – Vol. 31. – P. 347-382.
17. Tse J., Cosep L. Aminimanizani, PharmD Mark A. Gill, PharmD FASHP, FCCP, Community-Acquired Pneumonia site CPhA's website at: www.cpha.com. – 2000.



УДК 616.24-002-007.272-036.1:616.23/.24-002:616.98

**Т.О. Перцева,
Л.І. Конопкіна,
О.В. Братусь**

РОЛЬ КОЛОНІЗАЦІЇ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ БАКТЕРІАЛЬНОЮ ФЛОРОЮ У ФОРМУВАННІ ХРОНІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. АМН України, д. мед. н., проф. Т.О.Перцева)

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, хронічне системне запалення, маркери, бактеріальна колонізація, нижні дихальні шляхи*
Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, chronic systemic inflammatory state, markers, bacterial colonization, low respiratory tract*

Резюме. *Хроническое системное воспаление (ХСВ) находится в центре внимания при изучении проблем менеджмента больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Кроме того, известно, что бактериальная флора влияет на формирование и течение заболевания. В связи с этим нами были изучены особенности цитокиновой регуляции ХСВ в зависимости от наличия колонизации нижних дыхательных путей у этой категории больных. Выявлено, что бактериальная колонизация существенно не влияет на сывороточный уровень туморнекротического фактора- α (TNF- α), статистически достоверно снижает уровень гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и несколько повышает уровень растворимой молекулы межклеточной адгезии (sICAM-1). Большой вклад в цитокиновую регуляцию ХСВ при ХОЗЛ вносят *Kl. pneumoniae*, *St. aureus*, *E. coli* та *Ps. aeruginosa*.*

Summary. *Chronic systemic inflammation (CSI) is in the focus of attention of management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Besides, it is known that bacterial agents influence formation and course of this pathology. So we studied the features of cytokinetic regulation of CSI in*

COPD patients according to bacterial colonization of low respiratory tract. We determined that bacterial colonization does not influence serum level of tumor-necrosis factor- α (TNF- α), reliably decreases level of granulocyte macrophage colony-stimulation factor (GM-CSF) and somewhat rises level of soluble intercellular adhesion molecule (sICAM-1). A major contribution into cytokinic regulation of CSI in case of COPD is contributed by Kl. pneumonia, St. aureus, E. coli ma Ps. aeruginosa.

Хронічне запалення (локальне та системне) знаходиться у центрі уваги науковців та клініцистів при вивченні основ менеджменту хворих на ХОЗЛ [5, 8, 9, 11]. З'ясування ролі бактеріальних патогенів у механізмах його реалізації на сьогодні є одним із головних завдань пульмонології.

Існує досить велика кількість публікацій щодо впливу бактеріальної флори на перебіг ХОЗЛ, при цьому вони в основному стосуються загострень патологічного процесу [4, 7]. Значно менша кількість робіт висвітлює питання про значення мікрофлори за умов стабільного перебігу захворювання, у тому числі при різних стадіях ХОЗЛ, про бактеріальну колонізацію, вплив її на формування хронічного запалення у дихальних шляхах та роль у появі наступних інфекційних загострень патологічного процесу.

На сьогоднішній день доведено, що основною умовою участі мікроорганізмів у патогенезі ХОЗЛ є саме їх колонізація, яка розглядається як стан рівноваги між популяцією мікроорганізмів та дефектними системами захисту «хазяїна» (мукоцільярним кліренсом, імунітетом), котрі забезпечують утримання росту та підвищення патогенної дії цих мікроорганізмів. Персистуючі мікроорганізми є важливим елементом, що підтримує хронічне запалення не стільки безпосередньо, скільки опосередковано – через активацію основних клітин-ефекторів (нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів, епітеліальних та ендотеліальних клітин) з продукцією ними цитокінів, факторів адгезії, факторів росту та інших молекул запалення [4, 6].

Отже, на сучасному етапі розглядаються додаткові (крім суто інфекційного запалення) мікробіологічні механізми порушення гістоархітектури дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ. Визнається, що інфекційні агенти є обов'язковою складовою частиною формування захворювання і навіть у період ремісії беруть участь у прогресуванні патологічного процесу [4, 10], при цьому роль різних мікроорганізмів у виникненні та підтримці локального і системного хронічного запального процесу при ХОЗЛ має свої особливості.

У зв'язку з вищезазначеним метою нашого дослідження було вивчення особливостей цито-

кінової регуляції хронічного системного запалення у хворих на ХОЗЛ у залежності від наявності фактору колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою та визначення колонізованого мікробного пейзажу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Основну групу обстежених склали 87 хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу (середній вік – $61,0 \pm 1,0$ року, 59 (67,8 %) курців та екскурсів з індексом «пачка/рік» – $35,7 \pm 2,6$). Оскільки 5 чоловіків та 1 жінка були обстежені повторно, загальна кількість досліджень склала 93.

Для вирішення задачі щодо можливого впливу колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою на формування хронічного системного запалення при ХОЗЛ усі обстежені були розподілені на дві підгрупи: 1 – хворі без колонізації, 2 – хворі з колонізацією. Кількість досліджень у пацієнтів без колонізації склала 73, з колонізацією – 20.

Рівень туморнекротичного фактору- α (tumor-necrosis factor- α – TNF- α) був визначений у 72 хворих на ХОЗЛ, що увійшли до основної групи (середній вік – $60,8 \pm 1,1$ року), серед яких було 45 (62,5 %) курців та екскурсів з індексом «пачка/рік» $35,3 \pm 2,3$. Оскільки 2 чоловіків та 1 жінка були обстежені повторно, загальна кількість досліджень склала 75 (58 – без колонізації та 17 – з колонізацією). Контрольну групу щодо визначення рівня TNF- α склали 16 практично здорових осіб (середній вік – $52,3 \pm 6,4$ року, курців та екскурсів – 3 (18,8 %), індекс «пачка/рік» – $11,7 \pm 0,9$).

Рівень гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактору (granulocyte macrophage colony-stimulation factor – GM-CSF) був визначений у 73 хворих на ХОЗЛ основної групи (середній вік – $60,6 \pm 1,1$ року, 46 (63,0 %) курців та екскурсів з індексом «пачка/рік» – $35,2 \pm 2,3$). Оскільки 2 чоловіків та 1 жінка були обстежені повторно, загальна кількість досліджень склала 76 (58 – без колонізації та 18 – з колонізацією). Контрольну групу щодо визначення рівня GM-CSF склали 17 практично здорових осіб (середній вік – $51,1 \pm 5,9$ року, курців та екскурсів – 3 (17,6 %) з індексом «пачка/рік» – $11,7 \pm 0,9$).

Рівень розчинної молекули міжклітинної адгезії-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1 – sICAM-1) був визначений у всіх хворих, що увійшли до основної групи. Контрольну групу щодо визначення рівня sICAM-1 склали 18 практично здорових осіб (середній вік – $52,7 \pm 6,0$ року, курців та екскурців – 3 (16,7 %), індекс «пачка/рік» – $11,7 \pm 0,9$).

На проведення даного дослідження отримувалась інформована згода хворих.

Формулювання клінічного діагнозу проводили згідно з рекомендаціями Наказу МОЗ України № 499 від 28.10.2003 року [2] та Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року [3].

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) з характеристикою основних бронхообструктивних показників (форсована життєва ємність легень (ФЗЄЛ), об'єм форсованого видиху за 1 хвилину (ОФВ₁)) проводили методом комп'ютерної спірометрії за допомогою апарату Master Screen Body/Diff (“Jager”, Німеччина).

Рівні маркерів системного запалення визначалися кількісними методами у сироватці крові: TNF- α і GM-CSF – за допомогою ELISA-наборів

(Dialcote, Франція), sICAM-1 – за допомогою імуноферментного набору (Biosource, США).

Мікробіологічне дослідження спонтанно ексpectorованого мокротиння проводилося вранці натще після санації ротової порожнини. Для оцінки характеру та репрезентативності мокротиння проводилося цитологічне дослідження з підрахунком кількості нейтрофілів та епітеліальних клітин у полі зору.

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані в пакетах програм EXCEL-2003 (№ 74017-641-9475201-57075), STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [1]. Оцінка достовірності відмінностей середніх величин для незв'язаних виборок виконувалася за критеріями Стьюдента і Манна-Уїтні, дисперсій – за критерієм Фішера. Взаємозв'язок між ознаками оцінювався за коефіцієнтами лінійної кореляції Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показники ФЗД у підгрупах хворих основної групи у залежності від наявності у них фактору колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Показники ФЗД у хворих на ХОЗЛ у залежності від фактору колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою

Підгрупи обстежених	Рівень маркера		Достовірність різниці (p)	
	M \pm m	Mгеом	середніх	дисперсій
ОФВ₁ (% до належн.):				
1 – без колонізації	56,4 \pm 2,34	53,3	p ₁₋₂ < 0,01	p ₁₋₂ > 0,05
2 – з колонізацією	41,9 \pm 4,17	38,6		
ФЗЄЛ (% до належн.):				
1 – без колонізації	83,7 \pm 2,44	81,6	p ₁₋₂ < 0,001	p ₁₋₂ > 0,05
2 – з колонізацією	68,2 \pm 3,47	66,6		
ОФВ₁/ФЗЄЛ (% до належн.):				
1 – без колонізації	55,1 \pm 1,90	52,9	p ₁₋₂ > 0,05	p ₁₋₂ > 0,05
2 – з колонізацією	48,9 \pm 4,26	46,1		

Примітки: p – достовірність різниці у порівнянні з відповідною підгрупою; К – контрольна група

За отриманими результатами основні спірометричні бронхообструктивні показники були значно нижчими у хворих на ХОЗЛ з ідентифікованою колонізацією нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою, ніж без неї. Причому у підгрупах хворих значення ОФВ₁ відрізнялись статистично достовірно з підвищеним рівнем значущості (p < 0,01), а значення ФЗЄЛ – з дуже високим рівнем значущості (p < 0,001). За

дисперсією обох показників підгрупи обстежених були порівнюваними (p > 0,05).

Результати визначення сироваткових рівнів маркерів системного запалення у підгрупах обстежених хворих на ХОЗЛ у залежності від наявності фактору колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою наведені у таблиці 2.

Рівні маркерів хронічного системного запалення у хворих на ХОЗЛ у залежності від колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою

Підгрупи обстежених	Рівень маркера		Достовірність різниці (p)	
	M ± m	Mгеом	середніх	дисперсій
sICAM-1:				
1 – без колонізації (n=73)	514,5 ± 36,4	422,8	p ₁₋₂ > 0,05	p ₁₋₂ = 0,072
2 – з колонізацією (n=20)	668,5 ± 94,0	543,9	p _{1-к} > 0,05	p _{1-к} = 0,064
контрольна група (n=18)	415,6 ± 49,0	364,2	p _{2-к} < 0,05	p _{2-к} < 0,01
TNF-α:				
1 – без колонізації (n=58)	5,72 ± 0,45	4,45	p ₁₋₂ > 0,05	p ₁₋₂ > 0,05
2 – з колонізацією (n=17)	6,42 ± 0,91	4,17	p _{1-к} < 0,05	p _{1-к} > 0,05
контрольна група (n=16)	8,17 ± 0,92	7,47	p _{2-к} > 0,05	p _{2-к} > 0,05
GM-CSF:				
1 – без колонізації (n=58)	3,69 ± 0,17	3,55	p ₁₋₂ < 0,02	p ₁₋₂ < 0,0001
2 – з колонізацією (n=18)	3,18 ± 0,11	3,16	p _{1-к} > 0,05	p _{1-к} > 0,05
контрольна група (n=17)	3,38 ± 0,26	3,26	p _{2-к} > 0,05	p _{2-к} < 0,01

Примітки: p – достовірність різниці у порівнянні з відповідною підгрупою; К – контрольна група

Рівень sICAM-1 в цілому по підгрупі хворих на ХОЗЛ без колонізації мав тенденцію до підвищення порівняно з групою контролю, а при наявності колонізації зростав суттєво, статистично достовірно відрізняючись як за середнім арифметичним, так і за дисперсію (табл. 2). За даними кватилів у хворих без колонізації зростали Q₅₀ та Q₇₅, при цьому Q₂₅ залишався на рівні контрольної групи, в той час як при наявності

колонізації підвищувались рівні усіх кватилів (табл. 3). Максимальні значення sICAM-1 були досить високими (1490,0 нг/мл при колонізації дихальних шляхів та 1300,0 нг/мл без неї), мінімальні – надто низькими (140,0 та 50,0 нг/мл відповідно). Крім того, у підгрупі хворих із колонізацією рівень маркера суттєво залежав від рівня ФЖЄЛ (r = 0,451, p = 0,053).

Таблиця 3

Значення кватилів маркерів хронічного системного запалення у хворих на ХОЗЛ у залежності від колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою

Підгрупи обстежених	Q ₂₅	Q ₅₀	Q ₇₅
sICAM-1:			
1 – без колонізації (n=73)	290,0	380,0	800,0
2 – з колонізацією (n=20)	350,0	400,0	1055,0
контрольна група (n=18)	290,0	340,0	520,0
TNF-α:			
1 – без колонізації (n=58)	4,00	5,50	7,20
2 – з колонізацією (n=17)	4,40	6,00	8,70
контрольна група (n=16)	5,80	7,05	9,65
GM-CSF:			
1 – без колонізації (n=58)	2,90	3,30	4,00
2 – з колонізацією (n=18)	2,90	3,10	3,30
контрольна група (n=17)	2,90	3,10	3,60

Примітки: Q₂₅ – нижній кватиль; Q₅₀ – середній кватиль (медіана); Q₇₅ – верхній кватиль

Рівень TNF-α у стабільну фазу патологічного процесу не залежав від наявності чи відсутності колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою, будучи в цілому зниженим у хворих на ХОЗЛ порівняно з контрольною

групою. При цьому за даними середнього геометричного у хворих з колонізацією показник був навіть дещо нижчим (табл. 2), хоча за даними кватилів – дещо вищим (табл. 3).

Індивідуальний аналіз сироваткового рівня

TNF- α показав, що як при колонізації дихальних шляхів, так і без неї виявлялись хворі з досить низьким (по 0,10 пг/мл у обох підгрупах) і з досить високим (13,3 та 19,7 пг/мл відповідно) значеннями маркера. Втім, в основній кількості пацієнтів показник коливався близько 5–8 пг/мл ($\pm 0,95$ СІ становив 4,48–8,35 за умов колонізації дихальних шляхів бактеріальною флорою та 4,82–6,61 пг/мл – без неї).

У підгрупі хворих із колонізацією рівень TNF- α не мав кореляційних зв'язків з основними спірометричними бронхообструктивними показниками, тоді як у підгрупі хворих без неї – корелював із співвідношенням ОФВ₁/ФЖЄЛ ($r = 0,449$, $p = 0,001$).

Рівень GM-CSF у хворих на ХОЗЛ без колонізації мав тенденцію до підвищення у порівнянні з показником у контрольній групі, в той час як у хворих з колонізацією – навпаки, тенденцію до зниження як за даними середніх арифметичних і середніх геометричних, так і за

верхнім квантилем, значно відрізняючись за дисперсією, котра у цій підгрупі була досить невираженою. У підгрупах хворих на ХОЗЛ у залежності від наявності фактору колонізації значення маркера відрізнялись статистично достовірно за усіма показниками (табл. 2, 3), відображаючи пригнічення цитокинової відповіді за умов колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою. При цьому коливання рівня GM-CSF у хворих без колонізації склали 3,35–4,03 пг/мл, а при колонізації – 2,95–3,41 пг/мл. Кореляційних зв'язків між рівнем маркера та бронхообструктивними показниками виявлено не було.

Динаміка сироваткових рівнів вивчених маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу у залежності від наявності фактору колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою у порівнянні з показниками контрольної групи представлена на рисунку 1.

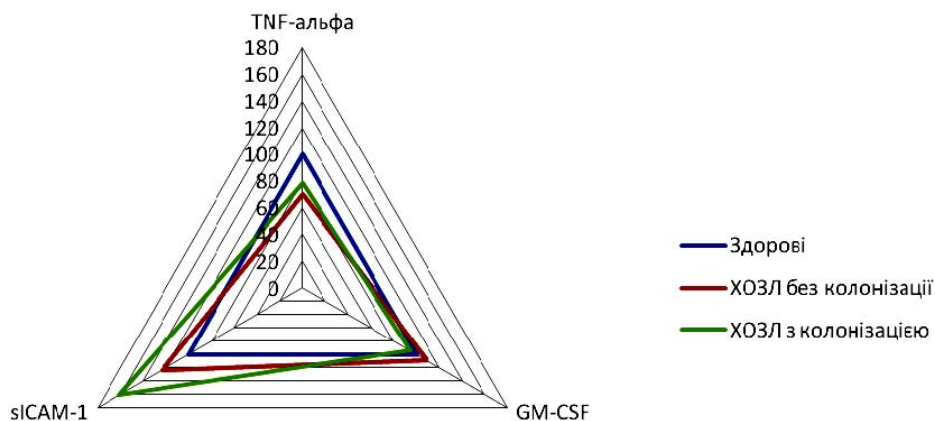


Рис. 1. Динаміка сироваткових рівнів маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу у залежності від фактору колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою

Щодо спектру ідентифікованої колонізованої бактеріальної флори, у 4 (20,0 %) дослідженнях він був представлений мікроорганізмами 1-ої лінії (*H. influenzae* та *S. pneumoniae*), у 16 (80,0 %) – мікроорганізмами 2-ої лінії (*E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *St. aureus*, *Enterobacter spp.*, *Ps. aeruginosa*; табл. 4).

Бактеріальні асоціації спостерігались у 3 (15,0 %) дослідженнях та були представлені в одному випадку мікроорганізмами 1-ої лінії (*H. influenzae* і *S. pneumoniae*), у двох випадках – патогенами 2-ої лінії (*St. aureus* та *Enterobacter spp.*, *Ps. aeruginosa* та *E. coli*). Слід зазначити, що патогени 1-ої лінії були ідентифіковані у пацієн-

тів через 1-1,5 місяця після інфекційного загострення ХОЗЛ, котре лікувалось із використанням антибактеріальних препаратів.

Привернуло увагу те, що у хворих з I стадією ХОЗЛ колонізованої мікрофлори виявлено не було. 20,0 % припадало на хворих з II стадією ХОЗЛ і значно більше (по 40,0 %) – на хворих з III та IV стадіями захворювання, тобто на хворих із більш вираженими бронхообструктивними порушеннями ФЗД. Такий стан міг бути зумовленим погіршенням мукоциліарного кліренсу та впливом частого або постійного прийому хворими ІГКС.

Таблиця 4

Спектр колонізованої бактеріальної флори у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу

Ідентифіковані мікроорганізми та їх асоціації	Кількість досліджень (абс./%)
<i>H. influenzae</i>	1/5,0
<i>S. pneumoniae</i>	2/10,0
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1/5,0
<i>E. coli</i>	2/10,0
<i>Kl. pneumoniae</i>	7/35,0
<i>St. aureus</i>	3/15,0
<i>St. aureus</i> + <i>Enterobacter spp.</i>	1/5,0
<i>Ps. aeruginosa</i>	2/10,0
<i>Ps. aeruginosa</i> + <i>E. coli</i>	1/5,0

Відсотковий розподіл 23 ідентифікованих штамів у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу представлений на рисунку 2.

Щодо якісного складу колонізованої флори, серед мікроорганізмів 2-ої лінії превалювали *Kl. pneumoniae* (7 (38,9 %) штамів) та *St. aureus* (4 (22,2 %) штами), причому перша колонізувала дихальні шляхи хворих II–IV стадій ХОЗЛ, а другий – дихальні шляхи хворих тільки з III та IV стадіями захворювання. По 16,7 % патогенів 2-ої лінії припало на *E. coli* та *Ps. aeruginosa*.

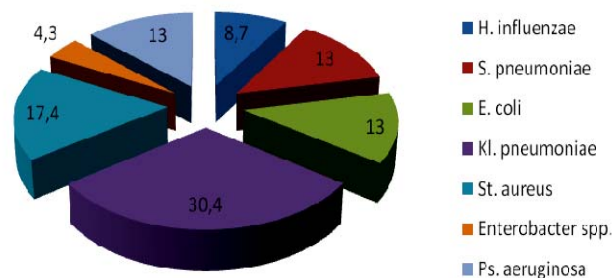


Рис. 2. Відсотковий розподіл ідентифікованих штамів у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу

ВИСНОВКИ

1. Бактеріальна колонізація нижніх дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ призводить до статистично достовірного зниження рівня GM-CSF, деякого підвищення сироваткового рівня sICAM-1 та суттєво не впливає на сироватковий рівень TNF- α , котрий у хворих у стабільну фазу патологічного процесу значно нижчий, ніж у здорових осіб.

2. Більш значний внесок у цитокинову регуляцію хронічного системного запалення при ХОЗЛ вносять патогени 2-ої лінії, серед них – *Kl. pneumoniae*, *St. aureus*, *E. coli* та *Ps. aeruginosa*.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
2. Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень: Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. – К., 2003. – 100 с.
3. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»: Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – К., 2007. – 146 с.
4. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis / Hill A.T., Campbell E.J., Hill S.L. et al. // *Am. J. Med.* – 2000. – Vol. 109. – P. 288–295.
5. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumour necrosis factor receptors are increased in sputum / Vernooy J.H., Kucukayan M., Jacobs J.A. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 1218–1224.
6. Neutrophil chemotactic activity of sputum from patients with COPD: the role of interleukin 8 and leukotriene B4 / Beeh K.M., Kornman O., Buhl R. et al. // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. – P. 1240–1247.
7. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / Sethi S., Evans N., Grant B.J., Murphy T.F. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 465–471.
8. Oudijk E.J., Lammers J.W., Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22, Suppl. 22. – P. 5–13.
9. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD / Broekhuisen R., Wouters E.M., Creutzberg E.C., Schols A.M. // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 17–22.
10. Wedzicha J.A. Airway infection accelerates decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 1757–1758.
11. Wouters E.F. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2. – P. 26–33.