

ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ

Л.М.Іванова, Ю.В.Сидоренко

Луганський державний медичний університет

ХОЗЛ є однією з важливих причин порушення здоров'я населення та смертності у всьому світі. Протягом років люди хворіють на ХОЗЛ, передчасно помирають від нього або його ускладнень. ХОЗЛ є четвертою причиною смертності у світі, і як передбачається, в наступні десятиріччя буде спостерігатися збільшення розповсюдженості цього захворювання та смертності від нього [7,13,16,21]. ХОЗЛ характеризується хронічним обмеженням швидкості повітряного потоку та різноманітними патологічними змінами в легенях, істотними позалегевими проявами і серйозними супутніми захворюваннями, які можуть додатково обтяжувати перебіг цієї хвороби у окремих пацієнтів [6,35]. Таким чином, ХОБЛ слід вважати захворюванням легень, але для більш точного визначення її ступеня тяжкості і правильного вибору терапії слід також враховувати вказані серйозні супутні захворювання.

У зв'язку зі значною соціальною значимістю ХОЗЛ та суттєвими проблемами профілактики та лікування цієї хвороби, у 1998 році стартувала програма фахівців ВООЗ та Національного інституту серця, легень та крові (США) "Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень" (GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). В результаті проведених досліджень експертами GOLD сформульовано визначення поняття щодо ХОЗЛ. Так, ХОЗЛ - це захворювання (а не група хвороб, як визначалось раніше [21]), що характеризується не повністю зворотнім обмеженням прохідності дихальних шляхів, при цьому прохідність дихальних шляхів зазвичай прогресує і асоціюється з незвичною запаль-

ною відповіддю легень на шкідливі частки або газу, головним чином, у зв'язку з палінням [6,35].

Дійсно, у всьому світі основним чинником розвитку є паління цигарок [28]. Так, за у стандартах Американського торакального товариства підкреслюється, що перші клінічні прояви хвороби маніфестують при палінні щонайменше 20 цигарок на день протягом понад 20 років [35]. Провідні пульмонологи СНД рекомендують детально опитувати хворого щодо стажу та кількості цигарок, які пацієнт викурює за день та розраховувати індекс курця [21,24]. Проте в багатьох країнах з небезпечними екологічними умовами причинами ХОЗЛ можуть бути інші забруднюючі часточки та газу [35]. Зокрема в Україні в цілому, та безпосередньо в регіоні Донбасу, відмічається суттєве забруднення навколишнього середовища викидами у повітря, що провокує зростання захворюваності на хронічну патологію органів дихання, в тому числі ХОЗЛ. Забруднення повітря продуктами згорання органічного пального (вугілля), особливо в умовах поганої вентиляції у приміщенні, є основною причиною росту захворюваності на ХОЗЛ серед жінок та дітей, що не палять [35]. Багатьма дослідниками вважається, що причиною розвитку та прогресування ХОЗЛ особливо у осіб молодого віку є низька маса тіла при народженні та часті інфекції бронхолегеневого апарату у дитячому та юнацькому віці, що негативно впливають на розвиток легень та викликають формування гіперреактивності бронхів, що призводить до незвичної запальної реакції на дію зовнішніх поллютантів. Так, за даними дослідження Mappino та співавт., виявлено позитивний кореляційний зв'язок між вагою немовляти при народженні та ОФВ1 у дорослому віці, а перенесена в дитинстві тяжка інфекція респіраторного тракту призводить до зниження функції легень у дорослому віці [35].

Основою патогенезу хронічного обструктивного бронхіту (ХОБ) є хронічне дифузне, неалергічне запальне ураження дихальних шляхів [7,13,25,27]. Воно характеризується перебудовою секреторного апарату слизової оболонки бронхів, що супроводжується гіперсекрецією, порушенням очисної функції, пригніченням інших захисних механізмів і розвитком інфекційного,

частіше вірусно-бактеріального запалення в бронхах, що періодично загострюється. Особливістю ХОЗЛ є залучення в процес термінальних бронхів і респіраторних відділів легень з розвитком перибронхіального фіброзу, емфіземи, обструктивного синдрому і прогресуючим порушенням легеневої вентиляції [20,24].

Взагалі особлива увага приділяється бактеріальним та вірусним інфекціям в патогенезі загострень ХОЗЛ [14,39,41,43,47]. Бактеріальна колонізація, що пов'язана з запаленням дихальних шляхів відіграє суттєву роль у розвитку загострень ХОЗЛ, але її роль до цього часу обговорюється. С одного боку як показали бронхоскопічні дослідження [14] принаймні, 50 % хворих під час загострення мають високі концентрації бактеріальних збудників в нижніх дихальних шляхах. З іншого боку, значна частина пацієнтів має бактеріальну колонізацію нижніх дихальних шляхів і в фазі ремісії захворювання [43].

Безперечно, інфекційний фактор має велике значення у перебізі загострень ХОЗЛ, проте чи є він першопрчиною - залишається дискусійним питанням [9]. Згідно гіпотези хибного кола при ХОЗЛ внаслідок безпосереднього пошкодження поліпантами мукоциліарного кліренсу трахеобронхіальне дерево відбувається хронічна колонізація потенціальними респіраторними патогенами, переважно *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, які виявляються у хворих не лише при загостренні, але і у фазу ремісії [43]. При цьому персистенція бактерій у нижніх дихальних шляхах, у свою чергу, посилює порушення війкового апарату (внаслідок запальної відповіді, ушкоджуючої дії бактеріальних метаболітів та інш.), та призводить до формування хибного кола в патогенезі ХОЗЛ. У підтвердження цієї гіпотези R. B. Wilson [цит. по 7] сформулював модель "Бактеріального навантаження" при ХОЗЛ, яка полягає в тому, що збільшення концентрації мікроорганізмів у дихальних шляхах сприяє переходу від ремісії ХОЗЛ до загострення запального процесу. Продовжуючи дослідження в напрямку запропонованої гіпотези, E. Monso зі співавт. [41] показали, що в нижніх дихальних шляхах патогенні мікроорганізми у титрі, що дорівнює або перевищує 10^3 колоній утворюючих одиниць ("colony forming units" (CFU)) в

і ті досліджуваного матеріалу, можуть визначатися при загостренні ХОЗЛ в 2 рази частіше, ніж у ремісії, і у титрі, що дорівнює або перевищує 10^4 CFU/ml, - у 4 рази частіше.

Численні медіатори забезпечують нормальний перебіг запального процесу. Медіатори запалення - це біологічно-активні речовини, відповідальні за виникнення або підтримку тих чи інших запальних явищ (підвищеної судинної проникності, міграції та ін.). Усі відомі медіатори запалення за походженням можна розділити на гуморальні (що утворюються в рідких середовищах - плазмі крові і тканинній рідині) та клітинні. До перших належать похідні комплементу, кініни і фактори зсідання крові, до других - вазоактивні аміни, похідні арахідонової кислоти (ейкозаноїди), мезосомальні фактори, цитокіни (монокіни), лімфокіни, активні метаболіти кисню, нейропептиди [19].

Активізація запальної реакції пов'язана з ушкоджуючою дією на респіраторний епітелій вірусів, бактерій, їхніх токсинів чи неінфекційних факторів. Чужорідні агенти на першому етапі піддаються неімунній та імунній елімінації. До неімунних механізмів захисту відносять мукоциліарний транспорт (кліренс), що ефективно зменшує ймовірність адгезії (прилипання) інфекційного агента, а також наявність бактерицидних властивостей бронхіального секрету за рахунок вмісту в ньому лізоциму й інших неспецифічних факторів захисту [24].

Адгезія мікроорганізмів на слизовій оболонці зменшує ймовірність їх виведення з трахеобронхіальним слизом, що призводить до розвитку запалення. Імунна елімінація опосередковується переважно процесами фагоцитозу і секреторним імуноглобуліном класу А (IgA), що зменшує здатність збудника до адгезії і має властивість фіксувати комплемент. Таким чином, перший рівень захисту слизової оболонки респіраторного тракту залежить від кооперації між природженими неспецифічними механізмами і набутим специфічним імунітетом, при недостатності якого розвивається запальний процес [20,24].

Основними медіаторами, що ініціюють гостру фазу запалення, є інтерлейкіни 1, 6, 8, 12, 18 (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, ІЛ-18), фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), γ -інтерферон (γ -ІФН) [11,15,19,33]. Вони синтезуються під впливом ушкоджуючих

факторів і активують каскад імунологічних реакцій, що сприяють виходу в периферичний кровоток гістаміну. Гістамін збільшує судинну проникність, викликає бронхоспазм, стимулює секрецію слизу і сприяє хемотаксису еозинофілів [19,37].

Крім гістаміну, важливу роль у патогенезі запалення відіграють і медіатори - ейкозаноїди, джерелом яких є арахідонова кислота, що утворюється під дією фосфоліпази А2 з фосфоліпідів клітинних мембран. Під дією циклооксигенази з арахідонової кислоти синтезуються простагландини і тромбоксан, а під дією ліпоксигенази - лейкотрієни. Простагландини є бронхоконстрикторами, що збільшують судинну проникність, сприяють хемотаксису клітин запалення, причому активність цих медіаторів у багато разів вища, ніж у гістаміну [24].

З цими медіаторами пов'язана рання "судинна" стадія запалення, що проявляється збільшенням проникності судин, появою набряку слизової оболонки бронхів, гіперсекрецією в'язкого слизу, розвитком бронхоспазму. Ці події спричиняють пізню ("клітинну") стадію запалення, що сприяє розвитку гіперреактивності й альтерації (ушкодженню) епітелію слизової оболонки дихальних шляхів [20,37].

Вивільнення прозапальних медіаторів сприяє міграції нейтрофілів, лімфоцитів, макрофагів та інших клітин периферичної крові через ендотелій у вогнище запалення. У процесі пізньої фази запальної реакції ці клітини вивільняють протеолітичні ферменти, пероксидази, супероксидази, що призводить до ушкодження епітелію дихальних шляхів. В ушкоджених тканинах знову синтезуються прозапальні цитокіни (ФНПа, ІЛ-1, ІЛ-8, ІЛ-12 та ін.). У результаті руйнування нейтрофілів, базофілів, еозинофілів підвищується концентрація таких біологічно активних речовин, як брадикінін, гістамін, оксид азоту (NO), що також беруть участь у розвитку запалення [17,18,30,37]. Патологічний процес набуває характеру "хибного кола".

Ушкоджений епітелій бронхів має підвищену чутливість рецепторів до зовнішніх впливів, що підвищує ймовірність розвитку бронхоспазму і суперінфекції. Встановлено, що практично всі респіраторні віруси здатні стимулювати $\alpha 1$ -адренорецептори, що безпосередньо пов'язані з утворенням слизу, і

Н1-рецептори. Це призводить до збільшення обсягу бронхіального секрету і погіршення дренажної функції бронхів [20].

Аналізуючи механізми місцевого імунітету бронхоальвелярного секрету, встановлено, що основна роль у запалення в дихальних шляхах при ХОЗЛ належить імунокомпетентним клітинам - відбувається збільшення кількості нейтрофілів, макрофагів, CD8+-лімфоцитів та еозинофілів в слизовій оболонці бронхів, їх активація і підвищення рівня прозапальних медіаторів, таких як інтерлейкін 8, ФНПа, лейкотрієн В4, супероксидний аніон-радикал [19,30]. На відміну від кінцевих клітин-ефекторів - нейтрофілів та еозинофілів, чий медіатори та ферменти відповідальні за пошкодження слизової оболонки бронхів і тканини легенів, CD8+-лімфоцити та макрофаги грають ключову роль в ініціації і підтримці запалення [20]. Було показано, що вираженість інфільтрації слизової оболонки бронхів CD8+лімфоцитами і макрофагами асоційована із ступенем деструкції паренхіми легенів, швидкістю зниження функції легенів і тяжкістю перебігу загострення ХОЗЛ. Крім синтезу медіаторів, які сприяють міграції в зону запалення поліморфноядерних клітин (лейкотрієна В4, ІЛ-8, ФНПа, хемокінів), що акумулюються в альвеолах і бронхіолах макрофаги продукують активні форми кисню та металопротеїнази (зокрема еластазу), тобто безпосередньо беруть участь в процесах деструкції позаклітинного матриксу, що привоить до пошкодження паренхіми легенів і розвитку емфіземи. Особливістю макрофагів є те, що ці клітини можуть напряму активуватися під дією тютюнового диму, тому вони розглядаються в даний час як ключові клітини запалення при ХОЗЛ. Також макрофаги можуть бути зв'язуючою ланкою між локальним запаленням в легенях і системними проявами ХОЗЛ. Основним прозапальним медіатором, що синтезується цими клітинами, є ФНПа - цитокін, який залучений в системне запалення та пов'язаний з розвитком тканинної гіпоксії і м'язової слабкості. Активовані цитотоксичні CD8+-лімфоцити синтезують ФНПа, γ -інтерферон, а також перфоріни та гранзими, володіючи прямою ушкоджуючою дією на клітини. Мігруючи в зону запалення нейтрофіли виділяють еластазу і продукують значну кількість ак-

тивних форм кисню. Таким чином, висока протеазна активність та вільнорадикальне окислення викликають пошкодження тканини легенів. Ці процеси тісно зв'язані, оскільки дефіцит антипротеазної активності може бути обумовлений здатністю оксидантів інактивувати антипротеїнази [30]. Багатьма авторами доведено, що оксидативним стрес відіграє роль посилюючого механізму при розвитку та прогресуванні ХОЗЛ, при цьому навіть в період ремісії, тобто поза загостренням не відбувається нормалізації балансу про- та антиоксидантних властивостей організму [5,29,36,45,50]. Так, у пацієнтів з ХОЗЛ констатується підвищення концентрації біологічних маркерів оксидативного стресу в конденсаті видихуваного повітря, харкотинні, бронхоальвеолярному секреті та крові. Слід відмітити, що при загостреннях хронічного запального процесу у бронхах вираженість оксидативного стресу значно посилюється [36]. Отже основні компоненти патогенезу ХОЗЛ замкнуті у "хибне коло": основні ініціюючі чинники (в першу чергу, куріння, пил) викликають пошкодження вій епітеліальних клітин і порушення кліренсу дихальних шляхів. Це приводить до затримки слизу, чому також сприяє і її надмірна продукція у пацієнтів з ХОЗЛ. Цей секрет є оптимальним середовищем для зростання бактерій, які виділяють цитотоксичні речовини, які ушкоджують апікальну поверхню клітин епітелію та вій. Тютюновий дим і бактерійні продукти активують резидентні (клітини епітелію, макрофаги) і мігруючі (нейтрофіли) клітини. Ці клітини виділяють чинники, що ушкоджують тканини (протеази, активні форми кисню) та хемоатрактанти, які сприяють персистенції запалення (цитокіни). Так формується хибне коло, що підтримує патологічні процеси при ХОЗЛ.

Водночас, загально визнано, що ХОЗЛ асоційоване з системним запаленням, яке багато в чому визначає позалагенезі прояви захворювання, включаючи м'язову слабкість, втрату ваги, низьку якість життя [35]. Метааналіз результатів досліджень в цій області свідчить, що при стабільному перебізі ХОЗЛ підвищується кількість лейкоцитів (у тому числі в активованому стані), а також сироваткові концентрації білків гострої фази, цитокінів ІЛ-6, ФНП α [46,48]. Деякі автори вважають,

що системне запалення є наслідком локальних процесів в легенях. Це підтверджується тим, що рівні С-реактивного білка (СРБ) і ІЛ-6 при загостреннях корелюють з окремими маркерами запалення дихальних шляхів [21]. Проте існують і інші погляди, які дозволяють зробити висновок про те, що системне запалення має інше походження. В численних дослідженнях було показано, що загострення ХОЗЛ супроводжуються активацією локального запалення в легеневій тканині. Разом з тим збільшення концентрацій в периферичній крові СРБ, ІЛ-8, ІЛ-6, ФНП α , лептину, ендотеліну-1, мієлопероксидази свідчить про те, що загострення пов'язані з системною запальною реакцією. Деякі з цих чинників не просто є "маркерами", але грають велику роль в патогенезі внелегочних проявів ХОБЛ. Сироватковий рівень СРБ - один з найбільш достовірних незалежних предикторів атерогенезу, крім того, СРБ стимулює продукцію ІЛ-6. Лептин стимулює хемотаксис нейтрофілів і макрофагів, підвищує функціональну активність цих клітин (оксидативні механізми, фагоцитоз) та секрецію ними цитокінів. Крім того, лептин активує проліферацію Т-лімфоцитів та їх диференціювання в Th1-клітини. Цей медіатор, що синтезується клітинами білої жирової тканини, бере участь в окисленні ліпопротеїнів плазми, сприяє агрегації тромбоцитів, гіпертрофії і проліферації гладком'язових кліток судин. Зв'язок загострень ХОЗЛ і активності системного запалення носить двосторонній характер: при загостреннях ХОБЛ, як вже раніше згадувалось, значно підвищуються сироваткові рівні СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП α ; разом з тим висока сироваткова концентрація ІЛ-6 є предиктором розвитку загострення [7].

Тому зниження активності системного запалення і рівня його маркерів (в першу чергу СРБ і ІЛ-6, безпосередньо що беруть участь в патогенезі системних ефектів) повинне розглядатися як найважливіша мета фармакотерапії ХОЗЛ [2,12].

Оскільки в більшій частині хворих загострення ХОЗЛ пов'язані з вірусно-бактеріальною інфекцією, при наявності відповідних симптомів (підвищення кількості і зміни кольору мокротиння і/чи лихоманки) рекомендується проведення курсу антибактеріальної терапії [14]. Проте при стабілізації процесу ви-

користання антибіотиків не рекомендується. Доведено, що антибіотикотерапія призводить до значного поліпшення стану у 50 % хворих на ХОЗЛ у випадку застосування ефективних протимікробних засобів у фазі загострення переважно у пацієнтів з середньотяжким та тяжким перебігом ХОЗЛ [31,32,44].

Бронхолітична терапія. Принципи застосування бронхолітиків в терапії загострень ХОЗЛ в амбулаторних та госпітальних умовах однакові - необхідно збільшити дозу та/або частоту прийому препаратів короткої дії [1,23,35]. При цьому перевага віддається β_2 -агоністам. Якщо ефект сальбутамолу або фенотеролу недостатній, використовуються комбіновані препарати - β_2 -агоністи та антихолінергічні препарати короткої дії. Не дивлячись на те, що істотних відмінностей в ефективності сальбутамолу і іпратропіуму броміду не встановлено [40], у хворих, які раніше не приймали антихолінергічних препаратів, призначення іпратропіуму в поєднанні з сальбутамолом може викликати додатковий позитивний ефект на бронхіальну прохідність [35]. В літературі відсутні переконливі дані, що підтверджують доцільність зміни режиму вживання в базисній терапії бронхолітиків пролонгованої дії (як β_2 -агоністів, так і антихолінергічних засобів) в період загострення ХОЗЛ. Метілксантини відносяться до препаратів другого ряду і застосовуються у вигляді внутрішньовенної терапії при недостатній ефективності бронхолітиків короткої дії [38].

Глюкокортикостероїди. Вживання системних глюкокортикостероїдів (ГКС) безумовно підвищує ефективність лікування хворих із загостреннями ХОЗЛ [35]. ГКС скорочують час купірування загострення, покращують функцію зовнішнього дихання і зменшують ступінь гіпоксемії [34,42]. Системні ГКС призначаються на додаток до бронхолітичної терапії пацієнтам з ОФВ1 < 50 % в дозі 30-40 мг (з розрахунку на преднізолон) щодня протягом 7-10 днів [46,49]. Переконливих доказів ефективності підвищення в період загострень ХОЗЛ дози інгаляційних ГКС, вживаних як базисна терапія, поки не отримано. Виняток становлять результати рандомізованого контрольованого дослідження ефективності вживання небулізованого будесоніду, який може скласти альтернативу системним ГКС [42]. Важливе значення в ліку-

ванні хворих із загостреннями ХОЗЛ мають методи корекції системного та місцевого (мукозального) імунітету [8,22], мукоциліарного кліренсу [26], інфузійна терапія, допоміжна вентиляція легенів, оксигенотерапія та ряд інших методів [2,6,10,12,20,31,35,44], що вимагають окремого обговорення.

Література

1. Буторов С. И. Клинико-функциональное состояние и качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких до и после лечения фенспиридом в амбулаторных условиях / С. И. Буторов, И. В. Буторов, Н. И. Бодруг // *Терапевтический архив.* - 2008. - № 3. - С. 24-27.
2. Лещенко И. В. Основные направления лечения хронической обструктивной болезни легких / И. В. Лещенко // *Терапевтический архив.* - 2007. - № 8. - С. 75-84.
3. Нарушения метаболического статуса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Е. П. Калинина, Е. М. Иванов, В. И. Янькова, Т. И. Виткина // *Терапевтический архив.* - 2007. - № 3. - С. 15-17.
4. Оксидантный и антиоксидантный статус больных хроническим бронхитом и пневмонией / Г. В. Трубников, Б. Я. Варшавский, Л. П. Галактионова [и др.] // *Пульмонология.* - 2002. - № 4. - С. 37-40.
5. Павленко О. Б. Стан перекисного окиснення ліпідів та протейнізаційної системи у хворих на хронічний бронхіт / О. Б. Павленко // *Медичні перспективи.* - 2002. - Т. 7, № 2. - С. 58-61.
6. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія": Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.
7. Регада М. С. Хронічні обструктивні захворювання легень / М. С. Регада, І. М. Даніляк. - Львів: Сполом, 2005. - 124 с.
8. Родионова В. В. Иммунотропные препараты в лечении хронического обструктивного бронхита / В. В. Родионова // *Український пульмонологічний журнал.* - 2002. - № 1. - С. 25-28.
9. Сучасні дискусійні питання про механізми прогресування хронічного бронхіту / Т. М. Христин, О. В. Кулик, Л. Д. Тодоріко, Т. І. Волощук // *Український терапевтичний журнал.* - 2004. - № 3. - С. 18-21.
10. Титова О. Н. Применение сочетания тиотропия бромида, альмитрини и легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких / О. Н. Титова, В. А. Игнатьев, М. Д. Дидур // *Терапевтический архив.* - 2008. - № 3. - С. 28-32.
11. Тодоріко Л. Л. Цитокіни - нова система регуляції захисних

реакцій організму, їх роль у формуванні запалення / Л.Д.Тодоріко // Клінічна та експериментальна патологія. - 2004. - Т.ІІІ, № 1. - С. 91-97.

12. Феценко Ю. И. Новые подходы в лечении и диагностике хронического обструктивного бронхита / Ю.И. Феценко // Український пульмонологічний журнал. - 2003. - №2. - С. 7-13.

13. Феценко Ю.И. Хронические обструктивные заболевания легких: классификация, диагностика, лечение / Ю.И. Феценко, В. Гаврилюк // Ліки України. - 2004. - №7-8. - С. 22-25.

14. Феценко Ю. И. Фармакотерапия больных с обострениями хронического обструктивного заболевания легких / Ю. И. Феценко, В. К. Гаврилюк, А. Я. Дзюблик // Український пульмонологічний журнал. - 2008. - № 2. - С. 5-8.

15. Фрейдлин И.С. Цитокины и межклеточные контакты в противомикробной защите организма / И.С. Фрейдлин // Сорос-образ. журнал. - 1996. - Т.7. - С. 19-25.

16. Фридман М. Экономические затраты, связанные с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Новые методы лечения / М. Фридман, Д.Э. Хиллерман // Український пульмонологічний журнал. - 2001. - № 3 (2). - С. 43-50.

17. Функциональная активность нейтрофилов у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л.А. Колодкина, Т.П. Сесь, Н.И. Александрова, И.В. Походзей // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2003. - № 7. - С. 58-60.

18. Функціональна активність та апоптоз нейтрофілоцитів периферичної крові у хворих на хронічні неспецифічні захворювання легень / О. А. Підгайна, К. Ф. Чернушенко, Л. П. Кадан [та інші.] // Український пульмонологічний журнал. - 2008. - № 2. - С. 25-29.

19. Чернушенко Е.Ф. Иммунопатогенез неспецифических заболеваний легких / Е.Ф. Чернушенко // Журнал практического врача. - 2004. - № 4. - С. 7-13.

20. Черняк Б.А. Воспаление при ХОБЛ: клиническое значение и возможности фармакотерапевтического контроля / Б.А. Черняк, Ф.И. Петровский // Пульмонология и аллергология. - 2008. - № 1. - С. 23-28.

21. Чучалин А. Г. Хронические обструктивные болезни лёгких / Чучалин А. Г. - М.: Бином, 1999. - 512 с.

22. Шляхи підвищення ефективності імунореабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / О.І. Волошин, В.Л. Васюк, Л.О. Волошина, Н.М. Малкович // XII Конгрес Світової Федерації українських лікарських товариств: тези доповідей. - Івано-Франківськ, 2008. - С. 175.

23. Шмелев Е.И. Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулезом / Е.И. Шмелев, Г.М. Куклина, Е.Е. Калинина // Про-

блемы туберкулеза и болезней легких. - 2004. - № 8. - С. 57-61.

24. Юдина Л.В. Запалення як основна патогенетична ланка хронічного обструктивного бронхіту / Л.В. Юдина // Нова медицина. - 2004. - № 1 (12). - С.60-62.

25. Ячник А.И. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, діагностика, клініка, лікування / А. І. Ячник // Журнал практического лікаря. - 2004. - № 4. - С. 21-26.

26. Ячник А.І. Роль і місце N-ацетилцистеїну в лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень середньотяжкого і тяжкого перебігу / А. І. Ячник // Український пульмонологічний журнал. - 2007. - № 2. - С. 17-20.

27. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD / G.C. Donaldson, T.A. R. Seemungal, I.S. Patel [e.a.] // Chest. - 2005. - Vol.128. - P.1995-2004.

28. Airway inflammation in chronic bronchitis: the effects of smoking and alpha 1-antitrypsin deficiency / A. T. Hill, D. L. Bayley, E. J. Campbell [e.a.] // Eur. Respir. Journ.. - 2000. - № 15. - P. 886-890.

29. Allen R. Oxidative stress and gene regulation / R.Allen, M. Tresini // Free rad. in Biol. Med. - 2000. - Vol. 28, № 3. - P. 463-499.

30. Assessment of airway neutrophils by sputum color: correlation with airway inflammation / R.A. Stockley, D.L. Bayley, S.L. Hill [e.a.] // Thorax. - 2001. - № 56. - P. 366-372.

31. Celli B. R. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper / B.R.Celli, W.MacNee // Eur. Respir. J. - 2004. - Vol. 23, № 6 - P. 932-946.

32. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care // Thorax. - 2004. - V. 59, Suppl.1. - P. 221-232.

33. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease / K.F.Chung // Eur.Respir.J. - 2001. - Vol.18, №34. - P.50-59.

34. Davies L. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial / L.Davies, R. M.Angus, P. M.Carverley // Lancet - 1999. Vol. 354. - P. 456-560.

35. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention: NHLBI / WHO Updated 2007. - 98 p.

36. Kanazawa H. Elevated oxidative stress and reciprocal reduction of vascular endothelial growth factor levels with severity of COPD / H.Kanazawa, J.Yoshikawa // Chest. - 2005. - Vol. 128. - P. 3191-3197.

37. Kim S. Role of neutrophils in mucus hypersecretion in COPD and implication for therapy / S.Kim, J.A.Nadel // Treat. Respir. Med.

- 2004. - V. 3. - P. 147-159.

38. Mahon J. L. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomised study comparing n of trials to standard practice / J. L. Mahon, A. Laupacis, R. V. Hodder // *Chest*. - 1999. - Vol. 115, № 1. - P. 38-48.

39. Miravittles M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD / M. Miravittles, C. Espinosa, E. Fernandez-Laso // *Chest*. - 1999. - Vol. 116, № 1. - P. 40-46.

40. Moayyedi P. Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease / P. Moayyedi, J. Congleton, R. L. Page // *Thorax*. - 1995. - Vol. 50, № 8. - P. 834-837.

41. Monso E. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush / E. Monso, J. Rulz, J. Manterola // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. - 1995. - Vol. 152. - P. 1316-1320.

42. Niewoehner D. E. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / D. E. Niewoehner, M. L. Erbland, R. H. Deupree // *N. Engl. J. Med*. - 1999. - Vol. 340, № 25. - P. 1941-1947.

43. Pela R. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation / R. Pela, F. Marchesani, C. Agostinelli // *Monaldi Arch. Chest Dis*. - 1998. - Vol. 53, № 3. - P. 262-267.

44. Ramsey S. D. Suboptimal medical therapy in COPD: exploring the causes and consequences / S. D. Ramsey // *Chest*. - 2000. - Vol. 117. - P. 33-37.

45. Repine J. E. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease / J. E. Repine, A. Bast, I. Lankhorst // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. - 1997. - Vol. 156. - P. 341-357.

46. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations. 5: management / R. Rodriguez-Roisin // *Thorax*. - 2006. - Vol. 61, № 6. - P. 535-544.

47. Sethi S. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / S. Sethi, N. Evans, B. J. Grant // *N. Engl. J. Med*. - 2002. - Vol. 347. - P. 465-471.

48. Stockley R. A. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD / R. A. Stockley, C. O'Brien, A. Pye // *Chest*. - 2000. - Vol. 117, № 6. - P. 1638-1645.

49. Thompson W. H. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbations / W. H. Thompson, C. P. Nielson, P. Carvalho // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. - 1996. - Vol. 154. - P. 407-412.

50. William M. N. Oxidants/Antioxidants and COPD / M. N. William // *Chest*. - 2000. - Vol. 117. - P. 303-317.

Резюме

Іванова Л.М., Сидоренко Ю.В. Хронічне обструктивне захворювання легень: клініко-патогенетичні аспекти та принципи лікування.

У статті проаналізовані літературні дані щодо клініко-патогенетичних особливостей хронічного обструктивного захворювання легень та розглянуто основні напрямки в лікуванні цієї патології.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, патогенез, лікування.

Резюме

Иванова Л.Н., Сидоренко Ю.В. Хроническое обструктивное заболевание легких: клинико-патогенетические аспекты и принципы лечения.

В статье проанализированы литературные данные относительно клинико-патогенетических особенностей хронического обструктивного заболевания легких и рассмотрены основные направления в лечении этой патологии.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, патогенез, лечение.

Summary

Ivanova L.N., Sidorenko J.V. Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical and pathogenic aspects and principles of treatment.

In the article literary data are analysed in relation to the clinical and pathogenic features of chronic obstructive pulmonary disease and basic directions in treatment of this pathology are considered.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pathogenesis, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г.Бурмак