

# Інформативність імунограми у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень

Т.О. Ситюк, О.Б. Яценко, С.В. Данилюк, Н.В. Кіча, Л.О. Смолина

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведені дані дослідження клітинного та гуморального імунітету, цитокинового статусу у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень у стадії загострення. Виявлені основні аспекти вторинної імунної недостатності, що розвиваються при даній патології.

**Ключові слова:** хронічна обструктивна хвороба легень, імунна система, вторинна імунна недостатність, клітинний імунітет, гуморальний імунітет, цитокиновий статус.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з найбільш важливих та складних медико-соціальних проблем в усіх країнах світу. Це зумовлено, в першу чергу, значною їхньою поширеністю, досить високими показниками смертності та інвалідності, а також суттєвими економічними витратами, які несе суспільство [1, 18].

Експерти Всесвітнього Банку і Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) прогнозують стійку тенденцію до зростання поширеності ХОЗЛ і вихід їх на перше місце серед захворювань органів дихання і на п'яте місце серед усіх захворювань до 2020 року. За останні два десятиріччя смертність унаслідок ХОЗЛ подвоюється кожні 5 років [31, 35].

В Україні захворювання дихальної системи є однією з найбільш поширених причин тимчасової втрати працездатності. Рівень первинної інвалідності дорослого працездатного населення внаслідок хвороб органів дихання за останні 5 років складав 18–20 на 10 тис. населення. В Україні в середньому 2200 чоловік щорічно первинно визнаються інвалідами внаслідок ХОЗЛ. З них 525 хворих мали вік від 40 до 55 років у жінок і до 60 років у чоловіків – тобто найбільш працездатний вік. У структурі первинної інвалідності переважають інваліди II групи, тобто при першому ж звертанні до МСЕК хворих визнають стійко непрацездатними [18].

Прогресування симптомів ХОЗЛ суттєво обмежує можливість пацієнтів жити повноцінним життям: знижує толерантність до фізичного навантаження, а потім і до повсякденного життя, викликає постійне відчуття труднощів, пов'язаних з актом дихання, страх задухи та залежність від лікарських засобів. Усе це значно погіршує якість життя хворих з ХОЗЛ, особливо під час загострень захворювання [1, 18, 27, 30].

Сучасний рівень знань не дозволяє говорити про повне виліковування хворих на ХОЗЛ, але необхідно досягти ефективного лікування і тим самим попередити прогресування захворювання. Тому виникає необхідність сучасної своєчасної діагностики ХОЗЛ, а також розроблення стратегії первинної, вторинної і третинної його профілактики.

Хронічне запалення дихальних шляхів зумовлено комплексом морфологічних та імунопатологічних змін. Установлено, що порушення в імунному статусі є одним з основних факторів, які визначають характер захворювання, особливості його клінічного перебігу [103, 105, 106, 118].

В останні роки наявність хронічного запального процесу в бронхолегеневій системі багатьма авторами розглядається як клінічні прояви імунної недостатності, тому крім призначення бронхолітиків та антибіотиків в комплексну терапію

цих пацієнтів рекомендується включати імуномодулятори. Однак незважаючи на значні успіхи у вивченні імунних дисфункцій у хворих на ХОЗЛ, ще багато аспектів даної проблеми залишаються нез'ясованими. У першу чергу це стосується стану системи цитокинів та інтерферонів (ІФН), які, як відомо, відіграють виключно важливу роль як у забезпеченні неспецифічного захисту організму, так і у формуванні імунної відповіді. Тому стає очевидною необхідність дослідження процесів інтерфероноутворення та балансу прозапальних та протизапальних цитокинів в організмі хворих на ХОЗЛ у стадії загострення захворювання [1, 18, 22, 25, 27].

## Особливості імунного статусу і запального процесу при ХОЗЛ

При ХОЗЛ в бронхах практично постійно підтримується запальний процес і проходить автоліз найтонших структур респіраторного відділу легеневої тканини. Головну роль в цьому процесі відіграє здатність альвеолярних макрофагів (АМ) та нейтрофільних гранулоцитів вивільнювати в зоні запалення протеолітичні ферменти (еластази, колагенази). Дослідження, що були проведені, встановили високу прогресивну активність протеаз (еластази, колагенази), у тому числі і при тривалості захворювання менше 5 років. Це свідчить про те, що емфізема легень є невід'ємним елементом ХОЗЛ уже на ранніх її етапах [15]. Імуноморфологічні та гістохімічні дослідження бронхобіоптатів виявили збільшення нейтрофільних гранулоцитів та зменшення числа АМ у запальному інфільтраті стінки бронху. У хворих відзначалось зниження поглинаючої здатності АМ та нейтрофільних гранулоцитів та при збільшенні тривалості захворювання відзначалось виражене зниження цих показників. Дане спостереження дозволяє стверджувати, що найбільш важливим фактором у патогенезі ХОЗЛ є потрапляння нейтрофільних гранулоцитів у дихальні шляхи, їхня міграція через сполучну тканину та дегрануляція в межах легеневої тканини [15].

Доведена недостатність бактерицидних функцій лейкоцитів, зниження лізосомально-катіонних білків, слабка реакція на стимуляцію продигозаном нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові і рефрактерність нейтрофільних гранулоцитів і макрофагів до дії цитокинів (ІЛ-1 $\beta$ , ІФН- $\gamma$ , ФНП- $\alpha$ ). У той самий час галогенні лімфоцити (активовані ІФН- $\alpha$  або неактивовані) мали значний стимулювальний вплив на бактерицидність нейтрофільних гранулоцитів хворих [6, 9, 32].

У фазі загострення у хворих на ХОЗЛ вміст нейтрофільних гранулоцитів, активних у спонтанній НСТ-реакції, був вищий, ніж у здорових, в той час як стимульована НСТ-реакція знижувалась. Ці дані дають можливість зробити висновок, що одним зі шляхів формування функціональної недостатності нейтрофільних гранулоцитів у хворих на ХОЗЛ є відсутність стимулювального впливу лімфоцитів і рефрактерність нейтрофілів до дії імунорегуляторних цитокинів [12, 22, 24].

При вивченні маркерів нейтрофільного запалення і сильних хемоатрактантів для нейтрофілів – цитокинів: інтер-

лейкіна-8 (ІЛ-8) та фактора некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ ) встановлено, що вони були значно підвищені, а у здорових курців вміст ІЛ-8 був також достовірно вищий, ніж у здорових некурців. Відомо, що ФНП- $\alpha$  (або кахектин) є неглікозильованим білком, що синтезується активованими макрофагами та водночас стимулює їхню активність. Він проявляє цитотоксичні, імуномодулювальні та прозапальні ефекти. Може діяти незалежно та разом з великою кількістю інших факторів, впливаючи на метаболізм клітин будь-якої тканини. Наслідки виходу ендогенного ФНП- $\alpha$  можуть бути як корисними для хворого, так і загрожувати його життю залежно від кількості, тривалості дії та розподілу в організмі. Спрямованість руху нейтрофільних гранулоцитів у вогнище запалення визначається хемоатрактантами, найактивнішим з яких є ІЛ-8. Незначний рух у вогнище запалення клітин імунної системи за рахунок низького базального та стимульованого рівнів ІЛ-8 у пацієнтів з ХОЗЛ веде до хронічного носійства внутрішньоклітинних паразитів та постійного в'ялоперебігаючого інфекційного процесу, що погано піддається етіотропній терапії. Гіперпродукція ФНП- $\alpha$  та ІЛ-8 у хворих на ХОЗЛ призводить до розвитку тяжких форм захворювання.

Також у розвитку запальної реакції в легеневій тканині беруть участь такі прозапальні цитокини, як ІЛ-6, ІЛ-1, протизапальні ІЛ-4, ІЛ-10. Значне підвищення вмісту в сироватці крові ІЛ-1 та ІЛ-6 з великою ймовірністю може прогнозувати ризик розвитку або прогресування порушень бронхіальної прохідності.

ІЛ-10 є багатфункціональним цитокином з різним впливом на більшість гемопоетичних клітин. Важливою властивістю цього цитокину є пригнічення активації та ефекторної функції Т-клітин, природних кілерів, моноцитів, макрофагів, що призводить до завершення запального процесу. ІЛ-10 пригнічує спричинену патогеном проліферацію Т-лімфоцитів шляхом зниження вмісту молекул головного комплексу гістосумісництва (ГКГС) II класу на поверхні моноцитів у сироватці крові. Високі рівні цитокину ІЛ-10 частково пояснюють природу та механізм імуносупресії, а саме пригнічення синтезу ІФН лімфоцитами (ІФН- $\gamma$ ) та макрофагами і нейтрофільними гранулоцитами (ІФН- $\alpha$ ) у хворих на ХОЗЛ [2, 8, 11, 13, 16, 17, 28, 29, 36, 40, 41].

Типовим для хворих на ХОЗЛ є і більш низька концентрація ІФН- $\alpha$  у бронхіальних та носоглоткових змивах. Найбільш вірогідні дані про зниження функціональних здібностей лейкоцитів до вироблення ІФН- $\alpha$  отримані в умовах додаткової стимуляції вірусом хвороби Ньюкастла *in vitro*. Відставання інтерференової реакції лейкоцитів у хворих на ХОЗЛ реєстрували не тільки в період загострення, але і клінічної ремісії. Особливості імунних реакцій при ХОЗЛ, вірогідно, пояснюються не лише змінами кількісного складу ІФН- $\alpha$ , але й співвідношенням в ньому кислотостабільного та кислотолабільного компонентів. У хворих на ХОЗЛ часто збільшувалась концентрація кислотостабільного ІФН- $\alpha$ , що найбільш характерно для аутоімунних процесів [8, 16, 36, 40, 41].

Відзначена низька функціональна активність натуральних кілерів як у лаважній рідині, так і в периферійній крові. Найбільш низькі показники з боку нормальної кілерної активності (НКА) відзначали у хворих на ХОЗЛ, що мали тривалу вірусну персистенцію. Також виявили зміни в строках активації НКА: у хворих на ХОЗЛ активація відбувалась нерідко на 5–6-у добу, тоді як у хворих на хронічний необструктивний бронхіт (ХНБ) подібна активація відбувалась у перші 5–6 год від початку інфікування.

Значні зміни з боку НКА та інтерференової активності у хворих на ХОЗЛ поєднувалися зі значними змінами з боку клітинного імунітету. Найбільш характерним для ХОЗЛ була

відсутність захисного збільшення загального числа Т-лімфоцитів або незначне їх збільшення, а також відсутність додаткової їх активності в період загострення. Разом з цим у період загострення у хворих на ХОЗЛ відзначали зниження рівнів СД4+ на фоні підвищених значень СД8+-лейкоцитів [21, 22, 24].

Залишається невирішеним питання про причини високої протеолітичної активності бронхоальвеолярного вмісту при ХОЗЛ. Згідно з останніми даними рівень лімфоцитів корелює зі ступенем емфізематозних змін [10, 19]. Отримані достовірні результати про високу кореляційну залежність між активністю еластази та зниженням функції Т-хелперів 1-го типу, що дозволяє думати про те, що імунний механізм розвитку ХОЗЛ визначається у першу чергу зниженою функцією Т-клітинного імунітету. Дисбаланс кількості і функції Т-хелперів і Т-супресорів призводить до збільшення активності АМ унаслідок недостатньої супресивної дії на них факторів з боку Т-хелперів 1-го типу, синтезу простагландину (Пг)  $F_2\alpha$  та підсиленої протеазної активності.

Виявлені порушення місцевого захисту легень у хворих на ХОЗЛ з гнійним характером мокротиння можна пояснити тим, що показники місцевого імунітету у них не нормалізувались навіть у період клінічної ремісії. У бронхоальвеолярних змивах у хворих на ХОЗЛ, що знаходились в стані загострення хвороби, підвищувався вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

У хворих на ХОЗЛ вміст секреторного імуноглобуліну А (SIgA), що виконує основну захисну роль у проксимальних відділах бронхів, був знижений як у період загострення, так і в період клінічної ремісії, що сприяло персистенції вірусних і мікробних агентів, характерної для даних хворих. Аналіз вмісту SIgA виявив його пряму кореляційну залежність від тривалості захворювання. Зі збільшенням тривалості ХОЗЛ відбувалось зниження SIgA, а у хворих, що більше 15 років страждають на ХОЗЛ і мають виражену емфізему легень, частота випадків його зниження і в період загострення, і в період ремісії захворювання складала 91%. Отримані дані дають можливість зробити висновок про наявність постійного дефіциту SIg A у хворих на ХОЗЛ. Низький рівень SIgA у цих хворих, очевидно, зумовлений на початкових етапах розвитку хвороби зв'язуванням антитіл масованим потраплянням антигену (дефіцит вживання), а потім пригніченням клону IgA-вмісних плазматичних клітин унаслідок довготривалого інфекційного процесу в слизовій оболонці бронхів. Не виключена вірогідність ролі первинного дефіциту SIgA у виникненні інфекційного процесу у деяких хворих [10, 19, 26].

Було виявлено, що для ХОЗЛ характерний підвищений рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) як у фазі загострення, так і в період клінічної ремісії запального процесу. Достатньо тривала циркуляція імунних комплексів може призводити до запуску імунопатологічних процесів, при цьому ЦІК не обов'язково повинні відкладатися в тканинах. У разі довготривалої циркуляції імунних комплексів вони (ЦІК) можуть блокувати Fc-рецептори В-лімфоцитів, що призводить до селективного зниження антитілопродукції. При ХОЗЛ можливо очікувати одночасного утворення ЦІК різного складу – як таких, що містять інфекційні агенти, так і власних пошкоджених клітин внаслідок деструкції альвеолярних перетинків, злущування епітеліальних клітин слизової оболонки бронхів [10, 19, 20].

Дослідження вмісту Пг у бронхоальвеолярній рідині залежно від тривалості хвороби встановило, що у хворих на ХОЗЛ підвищені значення вмісту Пг $F_2\alpha$  були виявлені і при тривалості захворювання менше 5 років. Зі збільшенням тривалості захворювання підвищувався рівень його вмісту, максимум концентрації якого відзначали при тривалості захворювання на ХОЗЛ більше 20 років. Найбільш високі по-

казники вмісту  $\text{Pgf}_2\alpha$  реєстрували біля вогнища запалення, і чим глибше був узятий матеріал для дослідження, тим вище була концентрація  $\text{Pgf}_2\alpha$ . Це свідчить про те, що при ХОЗЛ запальний процес вражає самі дистальні відділи респіраторного тракту – альвеолярні ходи та альвеоли, у той час як при ХНБ концентрації  $\text{Pgf}_2\alpha$  не змінювалися залежно від глибини забору гістологічного матеріалу.

Отже, при ХОЗЛ спостерігаються патологічно підсилені, незбалансовані імунологічні реакції. З одного боку, високий вміст АМ,  $\text{Pgf}_2\alpha$ , нейтрофільних протеаз, а з іншого – низька функціональна активність Т-лімфоцитів, зниження функції Т-хелперів 1-го типу та підвищення рівня супресорів, що може призводити до пригнічення активності АМ, вираженої реакції імунітету та існування автоагресивних клонів. У результаті дефіциту  $\text{SlgA}$  у бронхи проникає збільшений потік мікробних антигенів і токсинів, які можуть також призводити до активації «дрімаючих» клонів лімфоцитів, що мають здатність продукувати автоантитіла. Крім того, низка патогенних мікроорганізмів, таких, як мікоплазма,  $\beta$ -гемолітичний стрептокок, стафілококи, віруси, здатні підсилювати автореактивність молодих тимоцитів. І саме ці мікроорганізми знаходять у хворих на ХОЗЛ під час загострення захворювання. При ХОЗЛ спостерігається поява антитіл до тканин легень та серця. Ці антитіла мають інгібівний вплив на епітеліальні клітини тимусу і можуть спричинювати процес прискореного старіння клітин імунної системи. Можливо, внаслідок активаційного апоптозу Т-клітин у периферійній крові хворих на ХОЗЛ спостерігалось значне збільшення слабо диференційованих Т-лімфоцитів, зниження функції Т-клітин. Крім того, у хворих на ХОЗЛ і в фазі ремісії захворювання виявлено зниження активності ІЛ-2, основного захисного фактора Т-лімфоцитів від активаційного апоптозу. Це свідчить про те, що при ХОЗЛ є умови (бактеріальна та вірусна агресія, повторна активація, дефіцит ІЛ-2) для прискореної загибелі Т-клітин. У такому випадку зниження функції Т-лімфоцитів може бути пов'язане і з підвищеною загибеллю Т-клітин [3, 4, 5, 10, 14, 39].

Відзначено також пригнічення функції Т-супресорів, як по відношенню до клітинних, так і до гуморальних реакцій, що може бути безпосередньою причиною збільшення циркуляції в крові тканинних антигенів, антитіл до них, збільшення  $\text{CD8}^+$ -клітин, появи в крові ЦІК. Разом з аутоімунними реакціями у більшості хворих виявляли підвищення концентрації сироваткового  $\text{IgA}$ . Останнє, урахувавши протективну функцію антитіл даного класу проти ендогенних антигенів, можна розцінювати як фактор попередження важкого аутоімунного ураження тканин, тобто як захисно-приспосувальну реакцію організму [10, 20].

Важливим фактором, що пояснює часті загострення захворювання у хворих на ХОЗЛ, є виявлення пригніченого протиінфекційного імунітету. Це проявлялось зниженням вмісту  $\text{IgG}$ , основного класу антитіл; пригніченням фагоцита-

тозу і низькою концентрацією  $\text{SlgA}$  як у період загострення, так і в період ремісії запального процесу. Наявність дисбалансу у фагоцитарній системі може бути причиною виникнення загострень у хворих на ХОЗЛ, а також є додатковим фактором, що призводить до хронізації процесу [3, 12].

Сучасними дослідженнями також доведена роль системних маркерів запалення (зокрема, високих рівнів С-реактивного протеїну) у прогресуванні ХОЗЛ, підвищенні частоти загострень та збільшенні летальності серед цих хворих [33, 38].

Таким чином, у результаті дії екзогенних факторів ризику (тютюнового диму, аерополітантів, професійних шкідливостей та ін.) у хворих на ХОЗЛ активуються АМ, відбувається підвищення вироблення ними  $\text{Pgf}_2\alpha$ , який стимулює викид протеаз з нейтрофільних гранулоцитів. Пригнічення функції Т-лімфоцитів може призводити до недостатності супресивних АМ-факторів, тим самим підтримуючи вироблення  $\text{Pgf}_2\alpha$ . У відповідь на посилення продукції даного  $\text{Pgf}_2\alpha$  відбувається збільшення концентрації  $\text{Pgf}_2\alpha$  як захисна реакція організму для стабілізації лізосомальних мембран і захисту слизових оболонок. У свою чергу  $\text{Pgf}_2\alpha$  має супресивну та апоптогенну дію на клітинний імунітет, що спричинює зниження функції Т-хелперів і Т-супресорів, розвиток аутоімунного запалення. Пригнічення Т-хелперів і інфікування бронхіального дерева поступово знижують концентрацію  $\text{SlgA}$  (не виключена можливість його вихідного дефіциту у деяких хворих) внаслідок пригнічення клону  $\text{IgA}$ -вмісних плазматичних клітин. Зниження функціональної активності лімфоцитів, багаторазова стимуляція мікробними та вірусними агентами призводять до появи триваложивучих нейтрофільних гранулоцитів, що реалізують свої функції в бронхах та легенях. Крім того, продукти розпаду еластину та колагену є сильними хемоатрактантами, що зумовлює підвищення потоку нейтрофільних гранулоцитів до легень.

Зі збільшенням тривалості захворювання, як правило, у тяжкохворих включається ще один шлях запалення – комплементозалежне запалення, реалізація якого відбувається як за рахунок класичного шляху активації комплементу, так і прямої стимуляції компонентів комплементу уламками колагену та протеазами. При ХОЗЛ синтез компонентів комплементу порушений, що веде до прогресування інфекційно-запального процесу в бронхах [3, 7, 34].

Отже, при ХОЗЛ утворюється декілька «хибних» кіл, що забезпечують хронічне запалення в бронхолегеневій системі та розвиток емфіземи.

Тому дослідження процесів інтерферогенезу та синтезу цитокінів, спостереження за змінами клітинного та гуморального імунітету в організмі хворих на ХОЗЛ і сьогодні не втрачає своєї актуальності. Ураховуючи значну поширеність ХОЗЛ, високу частоту ранньої інвалідації осіб працездатного віку, необхідно удосконалювати діагностику, лікування і профілактику загострень даного захворювання.

### Информативность иммунограммы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

**Т.А. Сытук, О.Б. Яценко, С.В. Данилюк, Н.В. Кича, Л.А. Смолина**

В статье приведены результаты исследования клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового статуса у больных с хронической обструктивной болезнью легких в стадии обострения заболевания. Выявлены основные аспекты вторичной иммунной недостаточности, что развиваются при данной патологии.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, иммунная система, вторичная иммунная недостаточность, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, цитокиновый статус.

### Immunogram information in patients with chronic obstructive pulmonary disease

**T. Sytuk, O. Yaschenko, S. Danyliuk, N. Kicha, L. Smolina**

In this review represents the results of investigation cellular and humoral immunity, cytokin status in patients with chronic obstructive pulmonary disease in exacerbation. Some basic (principal) aspects of secondary immune insufficiency in this pathology were discovered.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, immune system, secondary immune insufficient, cellular immunity, humoral immunity, cytokin status.

## Сведения об авторах

**Сытук Татьяна Александровна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: sytuktanya@ukr.net

**Яценко Оксана Борисовна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Данилюк Светлана Владимировна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Кича Наталия Васильевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Смолина Людмила Александровна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание [Текст] / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – № 3. – С. 86–89.
2. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства [Текст] / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак. – К: Наукова думка, 1998. – 317 с.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология [Текст] / Г.Н. Дранник. – Одесса.: Астро Принт, 1999. – 604 с.
4. Добродеева Л.К. Содержание в периферической крови CD95+ лимфоцитов [Текст] / Л.К. Добродеева, К.Г. Добродеев, О.А. Миролобова // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 13–14.
5. Дьяченко А.А. Экспрессия FAS-рецептора и апоптоз лимфоцитов периферической крови при хроническом гепатите и его осложнениях [Текст] / А.А. Дьяченко, Абу Надо, А.Г. Дьяченко // Аллергология и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 55–56.
6. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии [Текст] / Ф.И. Ершов. – М.: Медицина, 1996. – 239 с.
7. Казмирчук В. Интерпретация данных иммунограммы при выявлении иммунозависимой патологии [Текст] / В. Казмирчук, Д. Мальцев // Doctor. – 2006. – № 6. – С. 12–17.
8. Казмирчук В. Роль цитокінів у виявленні функціональних порушень імунітету [Текст] / В. Казмирчук, Д. Мальцев // Ліки України. – 2004. – № 2. – С. 15–18.
9. Калинина Е.П. Цитокиновый дисбаланс у больных хроническим обструктивным бронхитом [Текст] / Е.П. Калинина, Е.В. Исаченко и др. // Клиническая медицина. – 2003. – № 7. – С. 25–27.
10. Калініченко Ю.М. Стан показників лізоциму сироватки крові та бронхіального секрету при хронічному обструктивному бронхіті різних ступенів важкості [Текст] / Ю.М. Калініченко, С.Я. Орнат, М.М. Островський // Укр. медичний альманах. – 2003. – Т. 6, № 1. – С. 35–36.
11. Ковальчук Л.В. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа [Текст] / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, М.В. Хорева и др. – М.: Медицина, 2001. – 158 с.
12. Колодкина Л.А. Функциональная активность нейтрофилов у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Л.А. Колодкина, Т.П. Сесь, Н.И. Александрова, И.В. Походзей // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 7. – С. 58–60.
13. Кочеткова Е.А. Цитокиновый статус больных хроническими обструктивными болезнями легких и его связь с функциональным состоянием костной ткани [Текст] / Е.А. Кочеткова, М.В. Волкова, Т.Н. Суворенко // Терапевтический архив. – 2004. – № 3. – С. 23–27.
14. Макарова О.П. Клеточные реакции в легких при обострении хронических обструктивных заболеваний легких [Текст] / О.П. Макарова, А.Н. Шишкина и др. // Пульмонология. – 2001. – № 2. – С. 64–68.
15. Овчаренко С.И. Хронические обструктивные болезни легких (современные концепции и перспективные направления) [Текст] / С.И. Овчаренко // Терапевтический архив. – 1996. – № 8. – С. 86–88.
16. Постникова Л.Б. Особенности метаболизма провоспалительного цитокина ИЛ-1в и оксидантной активности нейтрофилов при различных формах хронического бронхита [Текст] / Л.Б. Постникова, О.П. Алексеева, Н.И. Кубышева // Терапевтический архив. – 2004. – № 3. – С. 23–27.
17. Сидоренко С.П. Поверхностные антигены клеток человека, систематизированные Международными рабочими совещаниями по дифференцировочным антигенам лейкоцитов человека [Текст] / С.П. Сидоренко // Иммунология и аллергология. – 1998. – № 3. – С. 16–38.
18. Фещенко Ю.И. Хронические обструктивные заболевания легких [Текст] / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина // Doctor. – 2004. – № 2. – С. 27–30.
19. Филлипов В.П. Характеристика бронхиальных смывов у больных с различными формами бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита [Текст] / В.П. Филлипов, О.В. Ловачева // Пульмонология. – 1998. – № 2. – С. 60–63.
20. Фролов В.М. Циркулирующие иммунные комплексы и фагоцитарная активность моноцитов у больных хроническим бронхитом при проведении дифференцированной иммунокоррекции [Текст] / В.М. Фролов, Я.А. Соцкая // Украинский пульмонологичний журнал. – 2003. – № 3. – С. 28–30.
21. Чередеев А.Н. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий (лекция) [Текст] / А.Н. Чередеев, Н.К. Горлина, И.Г. Козлов // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 6. – С. 25–32.
22. Чернушенко Е.Ф. Варианты нарушений иммунного статуса [Текст] / Е.Ф. Чернушенко // Украинский пульмонологичний журнал. – 2000. – № 1 (27). – С. 12–15.
23. Чернушенко Е.Ф. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких [Текст] / Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосова. – К.: Здоровье, 1981. – 159 с.
24. Чернушенко Е.Ф. Иммунологические исследования в клинике [Текст] / Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосова. – К.: Здоровье, 1978. – 158 с.
25. Чернушенко Е.Ф. Принципы иммунодиагностики и иммунотерапии при заболеваниях легких [Текст] / Е.Ф. Чернушенко, Ю.И. Фещенко // Украинский пульмонологичний журнал. – 2000. – № 2. – С. 5–8.
26. Чернушенко Е.Ф. Варианты нарушений иммунного статуса у больных хроническим бронхитом [Текст] / Е.Ф. Чернушенко, Ю.И. Фещенко, И.Ф. Круглова // Украинский пульмонологичний журнал. – 2000. – № 1. – С. 12–15.
27. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких [Текст] / А.Г. Чучалин. – М.: ЗАО «Издательство Бинном», 1999. – 234 с.
28. Янабаева Д.Г. Полиморфные варианты генов провоспалительных цитокинов как маркеры предрасположенности к хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Д.Г. Янабаева, О.В. Байнак, Г.Ф. Коритина // Пульмонология. – 2004. – № 5. – С. 17–22.
29. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии [Текст] / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7–14.
30. Agusti A.G.N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A.G.N. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda et al. // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – P. 347–360.
31. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P.J. Barnes // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 269–271.
32. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / K.F. Chung // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 34. – P. 50–59.
33. Dahl M. C-reactive protein and as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. Dahl, J. Vestbo, P. Lange et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175. – P. 250–255.
34. Gan W.Q. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis [Text] / W.Q. Gan, S.F. Man, D.D. Sin et al. // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.
35. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ( GOLD ) / Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Publication Number 2701, Update 2006. GOLD website ( www.goldcopd.com ).
36. Handbook of Experimental Immunology [Text] / Parks D.R., Lanier L.L., Herrenberg L.A. / Blackwell Scientific Publications, Oxford. – 1986. – 213 p.
37. Driscoll K.E. Macrophage inflammatory proteins: biology and role in pulmonary inflammation [Text] / K.E. Driscoll // Exp. Lung Res. – 1998. – Vol. 20 (6). – P. 473–490.
38. Man S.F. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S.F. Man, J.I. Connett, N.R. Anthonisen // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 849–853.
39. Trauth V.C. Monoclonal antibody-mediated tumor regression by induction of apoptosis [Text] / V.C. Trauth, C. Klas, A.M. Peters et al. // Science. – 1999. – Vol. 89. – P. 301–305.
40. Wedzicha J.A. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels [Text] / J.A. Wedzicha, T.A. Seemungal, P.K. MacCallum et al. // Thromb. Haemost. – 2000. – Vol. 84. – P. 210–215.
41. Wozniak A. Interleukin-8 primes human neutrophils for enhanced superoxide anion production [Text] / A. Wozniak, W.H. Betts, G.A. Murphy et al. // Immunology. – 1997. – Vol. 79. – P. 608–615.

Статья поступила в редакцию 08.11.2013