

Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна
**РОЛЬ СИСТЕМНИХ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ФОРМУВАННІ ІМУНОЛОГІЧНОЇ ВІДПОВІДІ
НА ІНФЕКЦІЮ/КОЛОНІЗАЦІЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

Дніпропетровська державна медична академія

Протягом останніх років з'ясування проблем хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) тісно пов'язане з уточненням ролі імунологічного дисбалансу на різних етапах патологічного процесу. Відомо, що цей дисбаланс є одним із провідних факторів розвитку хронічного неспецифічного запального процесу як у легенях, так і у бронхах, а зрештою і прогресування захворювання. Показано [21], що запалення у дистальних відділах дихальних шляхів хворих на ХОЗЛ має персистуючий характер, стадія захворювання залежить від його інтенсивності. Безумовно, постає питання, які ж фактори мають найбільший вплив на особливості формування імунологічної відповіді у хворих на ХОЗЛ.

Ціла низка робіт присвячена вивченню ролі основного етіологічного фактора захворювання — фактора тютюнопаління. Під впливом тютюнового диму послідовно розвиваються структурні зміни дихальних шляхів та легеневої тканини, котрі характеризуються перебудовою секреторного апарату слизової оболонки бронхів, гіперсекрецією слизу, порушенням очисної функції епітелію, пригніченням місцевих захисних механізмів, а зрештою — розвитком пневмофіброзу і хронічної емфіземи легень [5]. Встановлено [17], що у хворих на ХОЗЛ продовжується персистенція хронічного запалення навіть тоді, коли після відмови від тютюнопаління минуло багато років.

Висловлюється думка, що сигаретний дим, інші ірітанти, а також інфекційні агенти можуть активізувати альвеолярні макрофаги, бронхіальні епітеліальні клітини, клітинні елементи дихальних шляхів у генетично схильних осіб [9]. Активізувавшись, вони продукують велику кількість так званих сигнальних молекул, хемокинів та цитокінів: інтерлейкін (ІЛ)-8 (залучає нейтрофіли), макрофагальний хемотактичний протеїн (МХП)-1 (залучає моноцити), інтерферон-гама-індукований протеїн-10 (рекрутує лімфоцити). Крім того, вони стимулюють синтез та виділення факторів росту, еластолітичних ензимів та металопротеаз, котрі призводять до формування емфіземи та ремоделювання дихальних шляхів [9].

Деякі автори доводять, що патоморфологічні та функціональні зміни різних ланок місцевого імунітету створюють умови для подальшої **адгезії** мікроорганізмів та їх **колонізації** на поверхні епітелію дихальних шляхів [6].

Адгезія мікроорганізмів зменшує ймовірність їх виведення з трахеобронхіальним слизом та призводить до розвитку інфекційного запалення, яке періодично загострюється. На фоні практично постійної присутності мікрофлори додаткові епізоди гострої респіраторної інфекції у значної кількості хворих виступають у ролі провідної причини як загострень, так і ускладнень ХОЗЛ. За умов розвитку загострення ХОЗЛ із явними ознаками респіраторної інфекції відбувається, по суті, приєднання другої хвороби із своїми законами розвитку, при якій у ансамблі патогенетичних механізмів головну роль відіграють мікроорганізми та їх взаємовідношення з хазяїном. Віднов-

лення рівноваги досягається або за допомогою антибактеріальних ліків (найчастіше при тяжких загостреннях), або шляхом подальшої мобілізації особистих захисних механізмів.

Мікробіологічне дослідження дистальних відділів дихальних шляхів із застосуванням спеціальної бронхологічної техніки, котра захищає проби від забруднення, дозволяє виявити у 20–30 % хворих на ХОЗЛ пневмотропні віруси (респіраторно-синцитіальний вірус, аденовіруси, віруси грипу), а у 50 % — бактерії, причому найчастіше — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*. Деякі цитокіни і продукти їх життєдіяльності (наприклад, низькомолекулярні пептидоглікани *Haemophilus influenzae*, пневмоплазмин *Streptococcus pneumoniae*, феназиновий пігмент *Pseudomonas aeruginosa*) призводять до уповільнення війчастих коливань, а синтез ліпополісахаридів та рамнопептидів — до злущення епітелію й загибелі епітеліоцитів внаслідок руйнування клітинних мембран.

Основною умовою участі мікроорганізмів у патогенезі ХОЗЛ є їх **колонізація**, тобто постійне перебування із життєзабезпеченням, яке може бути без явних (клінічних) ознак інфекції (суто "колонізація") або супроводжуватись клінічними ознаками захворювання ("інфекція"). Колонізація розглядається як стан рівноваги між популяцією мікроорганізмів та дефектними системами захисту хазяїна (мукоцільярним кліренсом, імунітетом), що забезпечують утримання росту та підвищення патогенної дії цих мікроорганізмів, а інфекція — як стан, котрий характеризується порушенням рівноваги між мікроорганізмом та хазяїном і проявляється значною проліферацією мікроорганізмів з клінічними та лабораторними ознаками активного запалення. Проте, такий розподіл досить умовний, оскільки клінічні ознаки інфекції можуть маскуватися іншими проявами хвороби. Тому сьогодні найчастіше використовується термін "**інфекція/колонізація**".

Персистуючі мікроорганізми є важливим елементом, який підтримує хронічне запалення не стільки безпосередньо, скільки опосередковано, через активацію основних клітин-ефекторів — нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів, епітеліальних та ендотеліальних клітин. А бактеріальна та вірусно-бактеріальна інфекція зрештою здібна ще й впливати на лікування хворих: завдяки інгібіції відповідних рецепторів невпинно підвищується потреба у бета-2-агоністах та холінолітиках — основних групах бронходилататорів, котрі застосовуються у лікуванні хворих.

Отже, на сучасному етапі розглядаються додаткові (крім інфекційного запалення) мікробіологічні механізми порушення гістоархітекτονіки дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ. Визнається, що інфекційні агенти є обов'язковою складовою частиною патогенезу ХОЗЛ і навіть у період ремісії беруть участь у прогресуванні захворювання. Проте, ще й досьогодні ці питання вивчені недостатньо. Така ситуація зумовлена технічними складнощами отримання чистої (без контамінації) культури мікроорганізмів

з нижніх дихальних шляхів, позитивними результатами мікробіологічного дослідження лише у половини хворих, оцінкою ролі інфекції на підставі ефективності проведеної антибіотикотерапії та ін. Крім того, невинно прогресуючий характер патологічного процесу при ХОЗЛ припускає різну участь мікроорганізмів на різних стадіях захворювання, а також у періоди загострення та ремісії, що утруднює стандартизацію і співставлення результатів обстеження хворих [4, 7].

Серед так званих маркерів запалення, як показників імунологічного стану хворих, особлива роль належить цитокінам-ефекторам, зокрема таким як туморнекротичний фактор пухлин-альфа (tumor necrosis factor — TNF-альфа), гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (granulocyte macrophage colony-stimulating factor — GM-CSF), розчинна адгезивна міжклітинна молекула-1 (soluble intercellular adhesion molecule — sICAM-1).

Відомо, що TNF-альфа (або кахектин) є неглікозильованим білком, що синтезується активованими макрофагами та водночас стимулює їх активність. Він проявляє цитотоксичні, імуномодулюючі та прозапальні ефекти. Приймає участь у протівірусному, протипухлинному та трансплантаційному імунитеті. Може діяти незалежно та поєднано з великою кількістю інших факторів, впливаючи на метаболізм клітин будь-якої тканини. Наслідки виходу ендогенного TNF-альфа можуть бути як корисними для хворого, так і загрожуючими його життю у залежності від кількості, подовженості дії та розподілу в організмі [2].

Рівень цитокіну sICAM-1 у сироватці крові відображає загальну вираженість хронічного запалення в організмі при різних захворюваннях [12].

Встановлено, що GM-CSF продукується Т-лімфоцитами [8, 18, 20], епітеліальними клітинами [11, 13], макрофагами [11, 18], моноцитами [14], еозинофілами [10]. Ще на початку та у середині 90-х років минулого століття зарубіжними авторами визначалася його роль у патогенезі бронхіальної астми як цитокіна, що подовжує життя еозинофілів [16]. Саме тому (аналогічно інтерлейкіну (ІЛ)-3 та ІЛ-5) він і отримав назву "еозинофіль-активний цитокін" [15, 18]. Висловлюється думка, що GM-CSF також впливає на життєздатність нейтрофілів [19]. Проте у хворих на ХОЗЛ і дотепер значимість цього цитокіна окреслена недостатньо.

Метою проведеного нами дослідження було з'ясувати частоту інфекційної колонізації дихальних шляхів у стабільному стані хворих на ХОЗЛ, визначити її характер та вираженість в залежності від анамнестичних та клініко-функціональних особливостей хворих, оцінити роль деяких системних маркерів запалення у залежності від стадії захворювання, факторів тютюнопаління та "інфекція/колонізація".

Матеріали та методи

Нами було обстежено 63 хворих на ХОЗЛ при стабільному та відносно стабільному перебігу захворювання без ознак інфекційного загострення патологічного процесу. Формулювання діагнозу проводили згідно з Наказом МОЗ України № 499 від 28.10.2003 року [3]. До обстеження та спостереження не залучалися хворі із значущими захворюваннями серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, нирок і системи сечовиділення та ін.

Контрольну групу склали 12 осіб молодого віку ($21,2 \pm 0,8$ рік), не паліїв, без впливу професійних чинників та

значущих патологічних змін, у тому числі з боку бронхолегеневої та серцево-судинної систем.

Клінічне обстеження хворих на ХОЗЛ проводилося протягом 2–6 років у динаміці з урахуванням скарг на задишку (за шкалою MRC [1]), кашель (за 4-бальною шкалою), виділення харкотиння, анамнезу (давність захворювання, відношення до паління, індекс "пачка/рік"), а також об'єктивного статусу та даних загальноклінічного обстеження (загальне та біохімічне дослідження крові, загальний аналіз харкотиння, рентгенологічне та електрокардіографічне дослідження).

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) з характеристикою показників (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за 1 хвилину (ОФВ1), індекс Тіфно (ОФВ1/ФЖЄЛ), пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШвид.)) проводили методом комп'ютерної спірометрії з вимірюванням петлі "потік/об'єм" за допомогою апарату Master Screen Body/Diff ("Jaeger", Німеччина). Усі показники обчислювались у відсотках до належних величин, котрі розраховувались за Knudson (1983). Кожному пацієнту спірометрія проводилась неодноразово планово (2–6 разів на рік) та за показами вранці натще. Ступінь бронхообструкції оцінювали за зміною ОФВ₁ у відсотках до належних величин, враховували співвідношення швидкісних показників та форму кривої "потік/об'єм". Зворотність бронхообструкції оцінювали за допомогою фармакологічної проби із 400 мкг сальбутамолу.

Мікробіологічне дослідження харкотиння здійснювали вранці натще після очищення ротової порожнини; проводили цитологічне дослідження з підрахунком нейтрофілів та епітеліальних клітин, бактеріоскопію, культуральне дослідження з ідентифікацією збудника та визначенням його чутливості до антибіотиків.

Рівні TNF-альфа та sICAM-1 визначалися кількісними методами у сироватці крові за допомогою ELISA-наборів (Dialcove, Франція). GM-CSF визначався також кількісним методом у сироватці крові за допомогою імуноферментного набору (Biosource, США).

Статистична обробка отриманих результатів виконана за допомогою стандартного пакету функцій "MS Excel".

Результати та їх обговорення

Залежно від стадії ХОЗЛ обстежені були розподілені на три групи. Дані щодо статі, віку хворих у групах, тривалості захворювання, відношення до паління та індекса "пачка/рік" серед експ- та активних паліїв наведені у таблиці 1, показники ФЗД обстежених — у таблиці 2.

5 хворих (27,8 %) 1-ої групи постійно приймали комбіновані бронходилататори (беродуал-Н, комбівент), решта (13 хворих, 72,2 %) — лише у період неінфекційного загострення патологічного процесу у поєднанні з мукорегуляторами та відхаркуючими засобами.

21 хворий (80,8 %) 2-ої групи приймав комбіновані бронходилататори постійно, із них 3 (11,5 %) також постійно приймали інгальційні глюкокортикостероїди (ІГКС), а 5 (19,2 %) — періодично курсами під час загострення патологічного процесу. 5 хворих (19,2 %) цієї групи, незважаючи на постійні бронхообструктивні прояви захворювання, медикаментозно планово не лікувалися.

Усі 19 хворих 3-ої групи (100,0 %) приймали комбіновані бронходилататори постійно, із них 10 хворих (52,6 %) — постійно у поєднанні з ІГКС, а 9 (47,4 %) — лише під час неінфекційного загострення ХОЗЛ.

Таблиця 1

Клініко-анамнестичні дані обстежених хворих на ХОЗЛ

Показники	Групи обстежених		
	1 (I стадія)	2 (II стадія)	3 (III стадія)
Кількість обстежених (абс./%)	18/28,6	26/41,3	19/30,2
Стать (абс./%):			
• чоловіча	5/27,8	16/61,5	17/89,5
• жіноча	13/72,2	10/38,5	2/10,5
Вік (роки)	54,7±3,1	62,0±4,3	64,4±4,2
Тривалість ХОЗЛ (роки)	4,9±2,7	8,0±3,3	9,6±4,1
Відношення до паління:			
• ніколи не палив	12/66,7	8/30,8	1/5,2
• экс-палій	—	5/19,2	6/31,6
• активний палій	6/33,3	13/50,0	12/63,2
Індекс пачка/рік серед экс- та активних паліїв	19,6±4,2	34,6±2,9	43,1±5,5

Таблиця 2

Показники ФЗД у хворих на ХОЗЛ

Групи обстежених	Показники			
	ОФВ ₁	ФЖЄЛ	ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	ПОШвид.
1	84,5±3,5*.*~	119,7±7,2*.*~	68,4±4,5*.*~	86,5±5,8*.*~
2	58,7±4,6*.*#	90,1±4,6*.*#	65,2±4,0*.*#	65,7±4,6*.*#
3	38,3±4,9*.*~#	75,4±4,1*.*~#	50,8±3,6*.*~#	41,2±4,1*.*~#
Контрольна	116,6±7,3	120,5±6,1	98,3±5,4	99,4±4,7

Примітка: * — вірогідна відмінність показника ($p < 0,05$) групи хворих від контрольної групи; * — вірогідна відмінність показника ($p < 0,05$) між групами 1 та 2; # — вірогідна відмінність показника ($p < 0,05$) між групами 2 та 3; ~ — вірогідна відмінність показника ($p < 0,05$) між групами 1 та 3.

Результати довготривалого спостереження показали, що при стабільному перебігу I стадії ХОЗЛ (1-а група обстежених) більш значущою скаргою хворих був кашель на відміну від задишки ($1,47 \pm 0,08$) проти ($1,20 \pm 0,04$) балів), котра відмічалась лише при навантаженні та/або під час загострення патологічного процесу. Усі хворі (100,0 %) виділяли харкотиння у стабільному стані захворювання, проте лише у 3 із них (16,7 %) воно було репрезентативним щодо дослідження на фактор "інфекція/колонізація" (табл. 3). Більша кількість харкотиння виділялася при інфекційному загостренні ХОЗЛ.

У хворих з II стадією ХОЗЛ (2-а група) задишка відмічалась постійно ($1,78 \pm 0,21$ бали), підсилюючись при загостреннях. Привернуло увагу те, що більше половини пацієнтів оцінювали її неадекватно. Показник кашлю у стабільному стані хворих склав ($0,91 \pm 0,04$) бали. 20 хворих (76,9 %) виділяли харкотиння у стабільному стані захворювання, проте лише у третини (8 хворих (30,8 %)) воно було репрезентативним щодо дослідження на фактор "інфекція/колонізація" (табл. 3). Індивідуальний аналіз даних показав, що саме ця підгрупа хворих була найбільш клінічно тяжкою у даній групі: задишка — ($2,38 \pm 0,25$) бали, кашель — ($2,25 \pm 0,22$) бали, ОФВ₁ — ($37,5 \pm 2,1$) %.

При III стадії ХОЗЛ (3-я група) задишка була основною скаргою хворих та становила ($2,52 \pm 0,32$) бали. Кашель у стабільну фазу захворювання становив ($0,75 \pm 0,15$) бали. Такий відносно невисокий показник може свідчити про більш виражені морфологічні зміни на цьому етапі захворювання на рівні дистальних відділів дихальних шляхів (бронхіоли, альвеоли) за умов атрофічних

змін у проксимальних відділах та неспроможності забезпечення мукоциліарного кліренсу. Незважаючи на те, що після додаткового прийому мукорегуляторів харкотиння у стабільному стані захворювання виділяли майже всі хворі (17 з 19), репрезентативним для дослідження воно було у 14 пацієнтів (73,7 %). Характер харкотиння (велика кількість нейтрофілів) вказував на найбільш вірогідний факт інфекції/колонізації мікроорганізмів у дихальних шляхах саме цієї категорії хворих внаслідок значного порушення мукоциліарного кліренсу (табл. 3).

Як видно із таблиці, у хворих із більш вираженими бронхообструктивними порушеннями вентиляційної функції (майже у половини хворих 3-ої групи) підвищується процент колонізації грам-негативної (бацили "кишкової" групи) та мікстної флори. Привертає увагу той факт, що при стабільному перебігу ХОЗЛ спектр колонізованої мікрофлори у дихальних шляхах пацієнтів відрізняється від спектру мікроорганізмів, котрі, за літературними даними, викликають інфекційні загострення захворювання. Такий стан може бути зумовлений погіршенням мукоциліарного кліренсу (поступово від I до III стадії захворювання) та впливом частого або постійного прийому хворими ІГКС.

У обстежених хворих на ХОЗЛ нами також були відзначені певні зміни показників системних маркерів запалення (табл. 4).

Рівень TNF-альфа у хворих на ХОЗЛ в цілому мав тенденцію до зниження у порівнянні з контрольною групою. Зважаючи на те, що при нормальній відповіді на будь-який інфекційний агент основною задачею TNF-альфа є захист організму від чужородного антигену шляхом сти-

муляції ендотелію та макрофагів на виділення "патологічного" NO, який активно з'єднується із залізовмісними ферментами бактерій, імобілізує або знищує їх [2], можна було б думати, що зниження рівня цього показника у хворих на ХОЗЛ в цілому відображає неспроможність системи захисту організму при постійній інфекції/колонізації. Проте, індивідуальний аналіз показав, що зміни показника мають варіабельний характер. Так, у 1-й групі обстежених було 4 хворих (22,2 %) з високим рівнем TNF-альфа ($15,45 \pm 1,73$ пкг/мл; $p < 0,05$); середній же показник решти хворих цієї групи (14 осіб, 77,8 %) склав $5,77 \pm 1,24$ пкг/мл, $p < 0,05$). У 6 хворих 2-ї групи (23,1 %) показник досяг значення ($17,44 \pm 2,43$ пкг/мл, $p < 0,05$), а у решти (20 хворих, 76,9 %) він був лише ($4,91 \pm 1,21$ пкг/мл, $p < 0,05$). У 9 обстежених 3-ї групи (47,4 %) рівень TNF-альфа був ($15,34 \pm 2,06$ пкг/мл, $p < 0,05$), у решти (10 хворих, 52,6 %) — ($4,17 \pm 1,22$ пкг/мл, $p < 0,05$). Таким чином, при ХОЗЛ є хворі з досить активною імунологічною відповіддю (кожен четвертий-п'ятий при I та II стадіях захворювання та кожен другий — при III стадії). Проте більша частина хворих має досить низький рівень TNF-альфа, що може свідчити про вичерпання фактора, особливо у пацієнтів із тривалим перебігом захворювання, високою бронхообструкцією та більш вираженою інфекційною колонізацією (III стадія ХОЗЛ).

Рівень sICAM-1 у хворих на ХОЗЛ був значно вищим, ніж у осіб контрольної групи. При посиленні обструктивних вентиляційних порушень він неухильно зростає, статистично вірогідно відрізняючись між групами обстежених. Індивідуальний аналіз не показав значущих коливань показника між особами тієї чи іншої групи. Такі зміни можуть свідчити про наявність системного запалення у хворих на ХОЗЛ уже починаючи з ранніх стадій захворювання з поступовим посиленням запальних реакцій при прогресуванні патологічного процесу.

Рівень GM-CSF у сироватці крові хворих на ХОЗЛ був у цілому нижчим, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,05$). Привернула увагу стабільність показника у групах обстежених та істотна відсутність коливань його значень в залежності від стадії ХОЗЛ ($p > 0,05$). Не виключається роль інфекційної колонізації як фактора пригнічення та/або фактора виснаження метаболічних процесів у хворих на ХОЗЛ.

Таким чином, проведене дослідження показало неоднозначну участь системних маркерів запалення у формуванні патогенетичних механізмів ХОЗЛ.

Висновки

1. Частота інфекційної колонізації дихальних шляхів у стабільному та відносно стабільному стані хворих на ХОЗЛ поступово підвищувалась відповідно до вираженості бронхообструкції та складала: при I стадії — 16,7 %, при II стадії — 30,8 %, при III — 73,7 %.

2. Характер інфекційної колонізації при ХОЗЛ залежав від стадії захворювання, що може бути зумовлено порушенням мукоциліарного кліренсу у клінічно більш тяжких хворих та/або впливом гормонотерапії.

3. У хворих на ХОЗЛ в цілому виявлені значні зміни кількісних показників системних маркерів запалення.

4. Рівень TNF-альфа у сироватці крові може використовуватися як чутливий показник імунологічної відповіді хворих на ХОЗЛ, а його зниження — як небезпечний фактор прогресування захворювання.

5. Підвищений рівень sICAM-1 відображає наявність системного хронічного запалення у хворих на ХОЗЛ уже

Таблиця 3

Спектр мікроорганізмів у харкотинні хворих на ХОЗЛ у стабільній фазі захворювання

Групи обстежених	Виділені мікроорганізми (абс. число хворих / %)
1 (n=3)	Streptococcus pneumoniae (1/33,3) Haemophilus influenzae (2/66,7)
2 (n=8)	Streptococcus pneumoniae (3/37,5) Haemophilus influenzae (2/25,0) Klebsiella pneumoniae (1/12,5) Escherichia coli (1/12,5) Escherichia coli + Pseudomonas aeruginosa (1/12,5)
3 (n=14)	Klebsiella pneumoniae (3/21,4) Enterobacter spp. (2/14,3) Escherichia coli (2/14,3) Pseudomonas aeruginosa (1/7,1) Klebsiella pneumoniae + Staphylococcus aureus (1/7,1) Enterobacter spp. + Staphylococcus aureus (2/14,3) Escherichia coli + Pseudomonas aeruginosa (2/14,3) Pseudomonas aeruginosa + Staphylococcus aureus (1/7,1)

Таблиця 4

Значення показників системних маркерів запалення у хворих на ХОЗЛ (M + m)

Групи обстежених	Показники		
	TNF-альфа (пкг/мл)	sICAM-1 (нг/мл)	GM-CSF (пкг/мл)
1	$7,13 \pm 1,63$	$576 \pm 27,2^{*,*,-}$	$2,99 \pm 0,02^*$
2	$8,20 \pm 1,70$	$773 \pm 31,1^{*,*,-}$	$2,95 \pm 0,02^*$
3	$9,56 \pm 1,31$	$850 \pm 39,0^{*,*,-}$	$3,04 \pm 0,03^*$
Контрольна	$9,99 \pm 0,77$	$399 \pm 27,6$	$3,17 \pm 0,04$

Примітка: * — вірогідна відмінність показника ($p < 0,05$) групи хворих від контрольної групи; * — вірогідна відмінність показника ($p < 0,05$) між групами 1 та 2; # — вірогідна відмінність показника ($p < 0,05$) між групами 2 та 3; ~ — вірогідна відмінність показника ($p < 0,05$) між групами 1 та 3.

починаючи з ранніх етапів захворювання з поступовим посиленням його при прогресуванні патологічного процесу.

6. Зниження рівня показника GM-CSF може відображати пригніченість деяких метаболічних процесів у хворих на ХОЗЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких (в таблицах и схемах). — Москва: Атмосфера, 2003. — 24 с.
2. Назаренко Г. И., Кишкун А. А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. — С. 309.
3. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. "Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень". — Київ, 2003.
4. Рекалова Е. М. Взаимосвязь микрофлоры дыхательных путей с клиническими особенностями хронического обструктивного заболевания легких // Укр. пульмонолог. журн. — 2005. — № 3. — С. 23–26.
5. Фещенко Ю. И., Гаврисюк В. К. Хронические обструктивные заболевания легких: классификация, диагностика, лечение (часть 1) // Ліки України. — 2004. — № 7–8. — С. 22–25.
6. Чучалин А. Г. Механизмы защиты органов дыхания // Пульмонология (приложение). — 1992. — № 1. — С. 8–15.
7. Шмелев Е. И. Хронический обструктивный бронхит. — Москва, 2001. — 48 с.
8. Allergic and nonallergic ashtmatcs have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bron-

- choalveolar lavage / Walker C., Bode E., Boer L., Hansel T. T., Blaser K., Virchow J. C. // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1992. — 146: 109–115.
9. Barnes P. J., Shapiro S. D., Pauwels R. A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // *Eur. Respir. J.* — 2003 — V. 22. — P. 672–688.
 10. Broide D. H., Paine M. M., Firestein G. S. Eosinophils express interleukin 5 and granulocyte macrophage-colony stimulating factor mRNA at sites of allergic inflammation in asthmatics // *J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 90. — P. 1414–1424.
 11. Cellular and biochemical characteristics of bronchoalveolar lavage fluid in symptomatic nonallergic asthma / Mattoli S., Mattoso V. L., Soloperto M., Allerga L., Fasoli A. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1991. — Vol. 87. — P. 794–802.
 12. Concentration of soluble intercellular adhesion molecule ICAM-1 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with non-small cell lung cancer / Dabrowska M., Grubek-Jaworska H., Domagala-Kulawik J. et al // *Eur. Respir. J.* — 2004 — V. 24 (Suppl. 48). — P. 82 (P619).
 13. Detection of GM-CSF in asthmatic bronchial epithelium and decrease by inhaled corticosteroids / Sousa A. R., Poston R. N., Lane S. J., Nakhosteen J. A., Lee T. K. // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1993. — Vol. 147. — P. 1157–1161.
 14. Immunocytochemical detection of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and eosinophil cationic protein in sputum cells / Girgis-Gabardo A., Kanai N., Denburg J. A., Hargreave F. E., Jordana M., Dolovich J. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — Vol. 93. — P. 945–947.
 15. Increased granulocyte/macrophage colony-stimulating factor production by mononuclear cells from peripheral blood of patients with bronchial asthma / Nakamura Y., Ozaki T., Kamei T. et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1993. — V. 147. — P. 87–91.
 16. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is the main cytokine enhancing survival of eosinophils in asthmatic airways / Park C.S., Choi Y.S., Ki S.Y., Moon S.H., Jeong S.W., Uh S-T., Kim Y.H. // *Eur. Respir. J.* — 1998 — V. 12. — P. 872–878.
 17. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke / Rutgers S.R., Postma D.S., ten Hacken N.H. et al. // *Thorax.* — 2000. — V. 55. — P. 12–18.
 18. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma / Robinson D. S., Hamid Q., Ying S. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 326. — P. 298–304.
 19. Proteomic and genomic profiling to identify pathogenic mechanisms of inflammation, proteolysis and wasting in a murine COPD model / Vlahos R., Bozinovski S., Jones J. E. et al // *Eur. Respir. J.* — 2004 — V. 24 (Suppl. 48). — P. 104 (P738).
 20. T-cells and cytokines in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation in atopic asthma / Virchow J. C. Jr., Walker C., Hafner D. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1995. — 151: 960–968.
 21. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease / Hogg J. C., Chu F., Utokaparch S. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 350. — P. 2645–2653.

РОЛЬ СИСТЕМНИХ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ФОРМУВАННІ ІМУНОЛОГІЧНОЇ ВІДПОВІДІ НА ІНФЕКЦІЮ/КОЛОНІЗАЦІЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна

Резюме

З метою дослідження частоти інфекційної колонізації дихальних шляхів, визначення її характеру та проявів в залежності від анамнестичних та клініко-функціональних особливостей хворих, оцінки ролі деяких системних маркерів запалення в перебігу захворювання було обстежено в динаміці 63 хворих хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) у стабільному та відносно стабільному стані без ознак інфекційного загострення захворювання. Встановлено, що характер і ступінь інфекційної колонізації нижніх дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ залежить від стадії патологічного процесу і супроводжується значними змінами показників системних маркерів запалення.

THE ROLE OF SYSTEMIC INFLAMMATORY MARKERS IN FORMATION OF IMMUNE RESPONSE ON INFECTION/COLONIZATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS

Т. О. Pertseva, L. I. Konopkina

Summary

In order to study the rate of infection/colonization of respiratory tract, to determine the character and intensity based on medical history data and clinical-functional status of patients, to estimate the role of systemic inflammatory markers in the course of the disease we examined 63 chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients in stable and relatively stable stages without acute infection exacerbation. The character and intensity of infectious colonization of low respiratory tract in COPD patients depended on the stage of pathological process and was accompanied by considerable changes of systemic inflammatory markers.