

© Панасюкова О.Р., Кадан Л.П. (18 вересня 2009). Роль медіаторів запалення у патогенезі ХОЗЛ (огляд літератури) [FTP архів]. URL <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2009/panasiukova2009.pdf>

Панасюкова О. Р., Кадан Л. П.

Роль медіаторів запалення у патогенезі ХОЗЛ (Огляд літератури)

Державна установа “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
імені Ф.Г. Яновського АМН України”

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається одним з найбільш розповсюджених захворювань серед дорослого населення розвинутих країн [25, 28, 32, 54]. Сучасна концепція патогенезу ХОЗЛ розглядає його як екологічно опосередковане хронічне запальне захворювання з переважною поразкою дистальних відділів дихальних шляхів, паренхіми легенів і формуванням емфіземи, результатом якого є бронхіальна обструкція. [4, 13, 28]. В GOLD (Global initiative for chronic obstructive lung disease) для позначення цього запалення обраний термін *abnormal inflammatory response* – патологічна запальна відповідь на фактори екологічної агресії – вплив диму, пилу і газів, частіше всього паління тютюну [6]. Аномальна запальна реакція в легенях у відповідь на вплив шкідливих часток і газів носить хронічний характер і неухильно прогресує, незалежно від припинення впливу як основного етіопатогенетичного фактора – паління [53], так і інших факторів біологічного (бактерії, віруси, паразити), фізичного (травми, опромінення), хімічного або метаболічного (гіпоксія, порушення метаболізму) характеру.[14]. Запалення супроводжується продукцією біологічних маркерів, визначення рівнів яких має важливе клінічне значення в діагностиці різних захворювань легень [3].

Резистентність легеневої тканини до пошкоджуючих агентів визначається механізмами неспецифічного захисту і імунологічною реактивністю. Найбільш важливими чинниками неспецифічного захисту легенів є мукоциліарна та сурфактантна системи, ступінь аерації, стан кровообігу, фагоцитарна активність нейтрофілів і макрофагів. Імунологічна реактивність опосередковується клітинними і гуморальними реакціями, які направлені на елімінацію мікробних і немікробних агентів. [17].

Розвиток ХОЗЛ супроводжується системними змінами, які включають оксидативний стрес і зміну рівнів запальних медіаторів та гостро-фазових білків [47]. Серед біомаркерів, які відображають зміни при запаленні, велике значення мають білки гострої фази, що з'являються в плазмі крові через 4-6 годин після ураження тканини різними чинниками, до яких відноситься С-реактивний протеїн (С-RP) [3].

C-реактивний протеїн відомий з 1930 р., коли Tillet і Frances у сироватці хворих пневмококовою пневмонією ідентифікували субстанцію, яка утворювала преципітат в присутності іонів кальцію при сполученні з полісахаридом пневмококу. Пізніше було встановлено, що ця рідина визначається при різних гострих легеневих і внелегенових інфекціях і C-RP придбав репутацію раннього неспецифічного, але чутливого маркера запалення і ушкодження тканин [3].

C-RP належить до родини плазмених білків пентаксинів, є α_2 -глобуліном. В умовах запалення, інфекції або ушкодження тканини плазмених C-RP синтезується переважно гепатоцитами під контролем прозапальних цитокінів – інтерлейкін-6 (IL-6), IL-1 і TNF α [56]. Підвищення його концентрації в плазмі/сироватці крові визначається вже через 6 і більше годин після початку запального захворювання, або ушкодження тканини [27]. C-RP здійснює одразу декілька функцій: медіаторну, транспортну, імуномодулюючу. Він активує систему комплементу, блокує продукцію медіаторів запалення за рахунок зв'язування фосфоліпідів мембран, приймає участь у реалізації функцій імунокомпетентних клітин – стимулює захват макрофагами ліпопротеїдів, посилює адгезію лейкоцитів до ендотелію, тобто посилює запальний каскад. У хворих на ХОЗЛ C-RP є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань та летальності хворих [51]. Підвищені його рівні служать несприятливим прогностичним фактором розвитку захворювання на ХОЗЛ [32], дихальної недостатості [47], наявності обструкції у хворих ХОЗЛ [31; 37, 38, 39, 41, 52].

У практично здорових осіб вміст C-реактивного білка у сироватці крові не перевищує 10 мг/л, тоді як при патології його концентрація може підвищуватися у діапазоні 5-500 мг/л і більше [3]. Для вірусних інфекцій, метастазів пухлин, деяких системних ревматичних захворювань характерно підвищення концентрації від 10 до 30 мг/мл; бактеріальні інфекції, загострення деяких запальних хронічних захворювань (наприклад ревматоїдний артрит) та ушкодження тканин (хірургічна операція, гострий інфаркт міокарду) супроводжуються підвищенням концентрації C-RP до 40 – 100 мг/л, а тяжкі генералізовані інфекції, опіки, сепсис – до 300 мг/л і більше. [27].

В сироватці крові хворих на ХОЗЛ часто визначається підвищена концентрація C-RP [41, 51, 52]. У пацієнтів з інфекційним загостренням хвороби вона перевищує 10 мг/л і корелює з лейкоцитозом периферичної крові ($r = 0.44$, $p < 0.01$) [3]. Є повідомлення, що рівень C-RP залишається високим і в стабільну фазу процесу [47]. В період загострення захворювання він служить маркером активної бактеріальної інфекції, що важливо для вирішення питання про призначення антибактеріальної терапії [2, 3].

Одним із біомаркерів запалення при ХОЗЛ є α 1-антитрипсін (ААТ), який є глікопротеїном, синтезується печінкою і служить інгібітором ферментів тканинних протеаз. Вміст ААТ у сироватці крові підвищується при запальних процесах різного генезу, захворювання печінки, злоякісних новоутворюваннях. Дефіцит його призводить до накопичення протеолітичних ензимів, що сприяє ушкодженню тканини легень і служить генетичним фактором ризику розвитку ХОЗЛ [30, 54, 59]. Доведено, що у хворих з дефіцитом ААТ частіше розвивалась емфізема легень. Запропонована протеїназ-антипротеїназна теорія розвитку ХОЗЛ базується на концепції, що запальний процес призводить до надмірного вироблення протеолітичних ферментів в легенях, інгібітором яких є α 1-антитрипсін. Послаблення контролю за їх інгібіцією веде до стійкої ферментативної активності і ушкодженню тканини легень [56].

Фізіологічною мішенню α 1-антитрипсину є нейтрофільна еластаза, яка також відноситься до медіаторів запалення при ХОЗЛ [32, 55]. Вона виділяється при руйнуванні нейтрофільних гранулоцитів у вогнищі запалення та виступає активним компонентом імунітету при цьому захворюванні завдяки участі у розщепленні білкових компонентів бактеріальної стінки. Як регулятор запалення вона може виступати і як прозапальний, і як протизапальний агент. Відома літична активність нейтрофільної еластази у відношенні багатьох розчинних протеїнів - в тому числі цитокінів запалення IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF α [1]. Описана її спроможність *in vitro* блокувати 1-й та 3-й рецептори комплементу, що знижає міграцію Т-лімфоцитів і нейтрофілів до вогнища запалення, вона пригнічує їх адгезивні властивості. Нейтрофільна еластаза розщеплює рецептори ліпополісахаридів (ЛПС) CD14 на лейкоцитах, що веде до зменшення експресії IL-8 і TNF α у відповідь на стимуляцію ЛПС. Як відомо, ЛПС є головними компонентами бактеріальної стінки. Таким чином, нейтрофільна еластаза може знижувати запальну відповідь на атаку мікроорганізмів. Вона може виступати як фактор гальмування фагоцитозу. Блокування нейтрофільною еластазою рецептору комплементу CR3 на лейкоцитах має ще одну протизапальну дію – порушення зв'язування з ним фібрिनотину і молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1). Вона перешкоджає адгезії нейтрофілів до поверхні ендотелію і міграції в тканини. Протилежно протизапальному ефекту, нейтрофільна еластаза може посилювати запальні реакції за рахунок індукції загального синтезу IL-6, IL-8, колонієстимулюючого фактору [1].

Головними клітинами запалення у хворих ХОЗЛ виступають нейтрофіли, макрофаги і CD8+ Т-лімфоцити, підвищену кількість яких знаходять у мокротинні, бронхоальвеолярному лаважі та при гістологічному дослідженні легеневої тканини [1, 5, 13, 32, 40]. Запальний процес в легенях характеризується підвищенням концентрації прозапальних медіаторів та цитокінів [9, 34, 50], високий рівень яких може бути відображенням активності та важкості перебігу патологічного процесу [24]. Активовані димом цигарок та інфекційними агентами

імунокомпетентні клітини продукують велику кількість запальних медіаторів, включаючи фактор некрозу пулін (TNF α), інтерлейкін –8 (IL-8) та інші СХС хемокіни, моноцитарний хемотаксичний пептид –1 (MCP-1), лейкотрієн В-4 (LTB4) і активні форми кисню [30, 32, 48, 59], IL-1 β , нейтрофільну еластазу [42], IL-6 [48], які і обумовлюють реалізацію клітинних механізмів запалення при ХОЗЛ. Також важливим джерелом запальних медіаторів, наприклад, ендотеліну-1 при ХОЗЛ можуть бути і епітеліальні клітини [10, 44, 58].

Туморнекротизуючий фактор альфа (TNF α), він же кахектін – поліпептидний цитокін, який виконує регуляторні та ефекторні функції в імунній відповіді і запаленні [26]. Основні продуценти TNF α - моноцити і макрофаги, але є і інші: лімфоцити крові, натуральні кілери, гранулоцити крові, Т-лімфоцити. Головними індукторами синтезу TNF α є бактеріальний ліпополісахарид та інші компоненти мікроорганізмів. При нормальній відповіді на будь який інфекційний агент основною задачею TNF α є захист організму від чужорідного антигену шляхом стимуляції ендотелію та макрофагів. TNF α виконує важливі функції в період запуску запалення: активує ендотелій, сприяє адгезії лейкоцитів до ендотелію за рахунок індукції експресії на ендотеліальних клітинах адгезивних молекул та послідовної трансендотеліальної міграції лейкоцитів до вогнища запалення, активує лейкоцити (гранулоцити, моноцити, лімфоцити), продукцію інших прозапальних цитокінів: IL-1, IL-6, інтерферону-гама (IFN γ), гранулоцит-макрофагального колонієстимулюючого фактору (GM-CSF), які мають синергічну з TNF α дію [24, 26]. Місцева продукція TNF α у вогнищі інфекції або запалення забезпечує хемотаксис гранулоцитів и моноцитів у вогнище, посилює фагоцитоз і мікробовищність фагоцитів, їх посилену дегрануляцію, продукцію і секрецію реактивних кисневих радикалів (супероксидних і нітроксидних), підвищену цитотоксичність фагоцитів. В синергізмі з IL-2 TNF α підвищує продукцію Т-клітинами IFN γ [50].

У хворих на ХОЗЛ з порушеною функцією легень і при загостренні процесу реєструється підвищена продукція TNF α , особливо в лімфоїдних і опасистих клітинах крові [46] та в мокротинні [36]. Індивідуальний аналіз рівню TNF α у сироватці крові хворих на ХОЗЛ, проведений рядом авторів [20], виявив варіабельний характер змін його продукції. Є хворі з досить активною імунологічною відповіддю (кожен четвертий при I та II стадії та кожен другий – при III стадії ХОЗЛ). Проте більша частина обстежених авторами хворих мала низький рівень, що може свідчити про вичерпання можливості клітин до синтезу TNF α . Отже, рівень TNF α у сироватці крові може використовуватися як чутливий показник імунного статусу хворих на ХОЗЛ, а його зниження – як небезпечний фактор прогресування захворювання. Визначення

рівня TNF α в мокротинні хворих під час загострення захворювання показове для оцінки розвитку бактеріальної інфекції в дихальних шляхах [36, 49].

Інтерлейкін-8 відноситься до СХС-сімейству хемокінів, синтезується переважно моноцитами, макрофагами, нейтрофілами, ендотеліальними клітинами. Індукторами його синтезу можуть служити бактеріальні компоненти, туморнекротизуючий фактор, ІЛ-1. Важливою біологічною функцією цього прозапального цитокіну є висока хемоатрактивна активність для нейтрофілів [16], по якій він не поступається фракції комплементу С5а. Він не тільки стимулює хемотаксис нейтрофілів, але може активізувати клітини у вогнищі запалення завдяки індукції екзоцитозу специфічних гранул нейтрофілів, тим самим підвищує експресію інтегринів на поверхні клітин, підсилюючи адгезію нейтрофілів до ендотелію [18]. Він ініціює респіраторний вибух, визиває масивну інфільтрацію тканин нейтрофілами. ІЛ-8 також є хемоатрактантом і для базофілів, але не для моноцитів і еозінофілів. [26]. По рівню ІЛ-8 можна судити про активність запального процесу в цілому [24], а разом з TNF α та С-РР він відображає напруженість стану клітин запалення [59].

Загострення ХОЗЛ супроводжується підвищенням рівня ІЛ-8 як у сироватці крові пацієнтів, так і у бронхоальвеолярному лаважі [45], особливо у курців [35], який корелює з важкістю процесу та зниженням функції легень [57]. Концентрація циркулюючого ІЛ-8 часто залишається підвищеною у хворих і в стабільному стані [9], а також не залежить від фактору припинення паління. [45]. Гіперіндукція ІЛ-8 супроводжується розвитком тяжких форм ХОЗЛ. А низькі показники базального та стимульованого рівнів ІЛ-8 призводять до хронічного носійства внутрішньоклітинних паразитів та постійного в'ялопротікаючого інфекційного процесу [16, 29].

Наявність у системній циркуляції клітин запалення та прозапальних медіаторів, розвиток гіпоксії і артеріальної гіпоксемії у хворих на ХОЗЛ приводять до пошкодження ендотелію не тільки легневих судин, що призводить до їх структурних змін та супроводжується порушеннями їх функції [9, 19]. Так, ХОЗЛ у багатьох хворих супроводжується серцево-судинними порушеннями, що можливо пов'язати, зокрема, з впливом цього фактора [9].

Ендотелін-1 (ЕТ-1) – потужний регулятор тонуусу гладких м'язів та запальний медіатор, який відіграє ключову роль при захворюваннях дихальних шляхів, малого круга кровообігу, гострих та хронічних захворюваннях легень. З моменту його відкриття у 80-х роках минулого століття з'явилося багато доказів щодо його біологічної активності та потенційної ролі при ряді захворювань респіраторного тракту. У дихальних шляхах ЕТ-1 локалізується у гладкій

мускулатурі бронхіол і епітелії. Клітинні субстанції, які секретують ET-1 – це клітини слизової оболонки, серозні клітини [44], ендотеліальні клітини, епітеліальні клітини, альвеолярні макрофаги, поліморфно-ядерні лейкоцити і фібробласти [58]. Продукція ендотелінів регулюється на рівні експресії генів і синтезу пептиду, тому, що клітини не зберігають ендотелін. Експресія генів індукується рядом ко- факторів, включаючи тромбін, ангіотензін II, адреналін, цитокіни та фактори росту [58]. Гіпоксія впливає на синтез ендотелінів за рахунок стимуляції експресії гену ендотеліну-1 (ET-1) і його рецепторів на ендотеліальних клітинах [15].

У плазмі хворих на ХОЗЛ рівень E-1 підвищений, виявлений його зв'язок з величиною тиску в легеневій артерії, віком пацієнтів, рівнем оксигенації капілярної крові, інтенсивністю паління, стадії процесу (концентрація ендотеліну-1 підвищена у хворих з III-IV стадіями ХОЗЛ) і незалежність від тривалості ХОЗЛ і функції зовнішнього дихання [22]. У хворих з тяжким перебігом захворювання судинний ендотелій губить спроможність адекватно реагувати на порушення вентиляційної функції легень, що несприятливо впливає на перебіг ХОЗЛ і веде до тяжких змін у малому крузі кровообігу [7]. При дослідженні E-1 у хворих з загостренням ХОЗЛ на фоні ішемічної хвороби серця встановлена його роль як предиктора цього ускладнення перебігу ХОЗЛ [8].

Одним із значимих факторів патогенезу ХОЗЛ є порушення експресії на поверхні імунокомпетентних клітин і на ендотелії різноманітних молекул адгезії (ICAM-1, ICAM-3, E-селектін, VCAM-1 та інші) [11]. Основна їх функція полягає у підтримці міжклітинних взаємодій, міграції клітин у вогнище запалення, в ініціації імунної відповіді [10, 34, 33]. За сучасною класифікацією адгезивні молекули розділяються на 3 типи: селектіни, інтегрини, суперсімейство імуноглобулінів.

Селектіни (P-селектін, L-селектін, E-селектін) є глікопротеїнами та експресуються на тромбоцитах, деяких типах лейкоцитів та ендотелії. Молекули селектинів пронизують мембрану клітин і мають N-кінцевий домен з лектиноподібними властивостями, який спроможний зв'язуватися із вуглеводними кінцевими групами лігандів. P-селектін (CD62P) це адгезивні молекули, що експонуються еритроцитами та тромбоцитами і забезпечують їх взаємодію з лейкоцитами. Експресія молекул P-селектину на мембрані тромбоцитів при їх стимуляції забезпечується завдяки їх переміщенню із внутрішньоклітинного депо. До стимулів, що ініціюють цей процес, відносяться прозапальні медіатори, тромбін, гістамін [23]. L-селектін (CD62 L) це адгезивні молекули, які постійно експресуються на кінцівці псевдоподій мононуклеарів. При їх активації часто виникає “змивання” L-селектину, що супроводжується активацією b-2-інтегринового комплексу (CD11/CD18) лімфоцитів і моноцитів. Лігандами для L-

селектинів є глікопротеїн Sgp-200 з O-зв'язаними вугводними групами і вуглеводи в складі MAdCAM-1. Внаслідок зв'язування L-селектину з цими адгезивними молекулами лімфоцити з кровотоку постійно мігрують через венозну стінку і прямують у периферичні лімфовузли [21]. E-селектин – адгезивні молекули, які експресуються тільки клітинами ендотелію в умовах активації запальними цитокінами: TNF α , IL-1 або бактеріальним токсином.

Інтегрини – група молекул міжклітинної адгезії, яка експресується на поверхні різних клітин, в тому числі і лейкоцитів. Усі білки, які входять до цього суперсімейства, складаються із двох нековалентно пов'язаних поліпетидних ланцюгів (a і b), які пронизують мембрану клітин. Сімейство інтегринів ділять на 3 основні підсімейства за типом b-ланцюга (b1, b2, b3). b1-Інтегрини приймають участь у зв'язуванні лейкоцитів із структурами внеклітинного матриксу, b2-інтегрини – в адгезії лейкоцитів до ендотелію і клітинам імунної системи, а , b3-інтегрини (цитоадгезини) – у адгезії тромбоцитів до нейтрофільних гранулоцитів у вогнищах запалення або місцях пошкодження судин, а також у адгезії моноцитів до ендотелію [23].

До суперсімейства імуноглобулінів відноситься ряд адгезивних молекул, що розташовані переважно на ендотелії і мають у своєму складі імуноглобулін-подібні домени. До них відносяться: ICAM-1, ICAM-3, PECAM-1 та молекули адгезії високого ендотелію венул лімфоїдних утворень у слизових оболонках типу MAdCAM-1. Експресія цих молекул на ендотелії судин має постійний характер, але значно посилюється при його стимуляції прозапальними цитокінами та модифікованими ліпопротеїнами. Молекули VCAM-1 (CD106) є селективними адгезивними молекулами тільки для моноцитів крові і лігандами до них служать інтегринові рецептори VLA-4 на моноцитах [42].

Процес взаємодії клітин крові з ендотелієм і вихід лейкоцитів із судинного русла через ендотелій відбувається в декілька етапів, що визначається особливостями кінетики взаємодії різних адгезивних молекул з відповідними лігандами. Це в значній мірі забезпечується функціонуванням сигнальної системи CD40-CD40L. Ендотеліальний глікопротеїн CD40 відноситься до сімейства рецепторів TNF α , він експресується під впливом прозапальних цитокінів і служить маркером активації ендотелію. CD40 після взаємодії з лігандом CD40L, який експресується активованими лейкоцитами, визиває експресію інших ендотеліальних адгезивних молекул типу VCAM-1 і E-селектину і може грати регуляторну роль у рекрутуванні імунокомпетентних клітин до вогнища запалення [23, 33].

Стимуляція ендотеліальних клітин викликає експресію фосфоліпідів на їх поверхні, на якій з'являються адгезивні молекули, що сприяють адгезії та послідовному переходу лейкоцитів до вогнища запалення [23]. Лейкоцити у фізіологічних умовах "ковзають" по ендотелію. Ця фаза забезпечується взаємодією спочатку P-, потім L- і E-селектинами з вуглеводним компонентами мембран клітин. При контакті з поверхню ендотелію лейкоцити отримують сигнали активації

– друга фаза адгезії, опосередкована підвищенням спроможності лейкоцитарних інтегринів зв'язуватися з лігандами із суперсімейства імуноглобулінів на ендотеліальних клітинах. Сигналами активації можуть служити впливи цитокинів (хемокинів): макрофагального запального протеїну (MIP-1), макрофагального хемоатрактантного протеїну (MCP-1), IL-8, фактору інгібіції міграції (MIF), тромбоцитарного фактору (PAF), C5a-фракції комплементу [23].

Потім іде стадія трансміграції лейкоцитів через ендотелій, яка контролюється частково тими ж інтегрінами. Полегшують цей процес і інші молекули – CD31 (PECAM-1), які спостерігаються і на ендотеліальних клітинах, і на тромбоцитах, нейтрофілах, моноцитах, лімфоцитах. За трансміграцію моноцитів відповідає інтегрин CD18, але після активації ендотеліальних клітин під впливом IL-1 та TNF трансміграція іде при участі інтегринів, які взаємодіють з молекулою VCAM-1 [26]. Молекули VCAM-1 (CD106) є селективними адгезивними молекулами тільки для моноцитів крові і лігандами до них служать інтегрінові рецептори VLA-4 на моноцитах [42]. Рівень VCAM-1 в крові визначається ступенем ураження судинного ендотелію і є одним із важливіших індикаторів активності системного запалення [23].

Спроможність прозапальних медіаторів ініціювати взаємодію адгезивних молекул з їх лігандами на запальних клітинах пригнічена при повноцінному функціонуванні ендотелію та нормальному звільненню за допомогою нього відповідних сполучень, поперед усього оксиду азоту (NO). Зменшення продукції ендотелієм NO призводить до посиленої експресії P-селектину на еритроцитах та активує адгезію моноцитів і нейтрофільних гранулоцитів до ендотелію і стимулює запалення. Пригнічення фази ковзання лейкоцитів має вирішальне значення для попередження розвитку запальної реакції [23].

Експресія молекул адгезії на судинах обох кол кровообігу у хворих на ХОЗЛ порушена. Високі концентрації розчинних антигенів ICAM-1 та ICAM-3 у сироватці крові хворих можуть бути ланкою рестрикуючого механізму, який спрямований на гальмування надлишкової міграції запальних клітин у шоківий орган і купірування, таким чином, запального процесу. У той же час підвищення вмісту розчинних молекул адгезії на місцевому рівні може бути несприятливим чинником з точки зору розрешення запалення, завдяки блокуванню можливості клітин- ефektorів реалізувати свої функції, що може привести до хронізації і обваженню захворювання. Зкидання антигену ICAM -1 з поверхні макрофагів і епітеліальних клітин у дистальних відділах респіраторного тракту здатне підсилити ушкодження тканини в результаті активації легеневиx макрофагів і стимуляції їх до підвищеної продукції цитокинів (TNF α). Вміст ICAM –1 і ICAM –3 у сироватці крові й індукованому мокротинні може виступати як показник важкості перебігу ХОЗЛ [34].

Підвищення рівня розчинної форми ICAM (sICAM) на думку ряда дослідників [43] пов'язано з розвитком ендотеліальної дисфункції (в легеневій та/або системній циркуляції). Підвищений його рівень, який неухільно зростає при посиленні обструктивних вентиляційних порушень в легенях [20] і залишається високим навіть поза загостренням процесу [43], свідчить про наявність системного запалення у хворих, вже починаючи з ранніх стадій ХОЗЛ. Підвищення рівня sICAM у сироватці крові хворих (поступово від I до III стадій) відображає етапи прогресування патологічного процесу. Зниження рівня sICAM у хворих IV стадії може розглядатися маркером пригнічення імунологічної відповіді за умов припинення формування системних ефектів [12]. Рівень sVCAM у хворих значно підвищений при загостренні ХОЗЛ і свідчить про претромботичний стан судин хворих [42].

Таким чином, одним із провідних факторів розвитку хронічного запального процесу як у легенях, так і у бронхах, яке притаманне хронічному обструктивному захворюванню легень, є імунологічний дисбаланс цитокінів та запальних медіаторів на різних етапах патологічного процесу. Чутливими показниками імунологічної відповіді служать рівні біомаркерів запалення. Вони виступають активними компонентами імунітету, тобто є маркерами стану імунної відповіді, дають інформацію щодо ризику розвитку захворювання, діагностики та моніторингу прогресування, прогнозування та ускладнення процесу, можуть бути індикаторами нестабільності захворювання та передбачення реакції на терапію. Ідентифікація запальних медіаторів та зрозуміння їх взаємодії можуть сприяти розробці нових стратегій лікування цього важкого захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аверьянов, А. В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А.В. Аверьянов // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 4. – С. 3–8.
2. Авдеев, С.Н. Какую информацию дает С-реактивный белок у больных ХОБЛ? [Текст] / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Пульмонология и аллергология. – 2007. – № 3. – С. 11–14.
3. Авдеев, С. Н. С-реактивный белок – новый или старый маркер бронхолегочных инфекций ? [Текст] / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – №4. – С. 26–32.
4. Авдеев, С.Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2009. – №1. – С. 90–101.
5. Александрова, Ю.Н. О системе цитокинов [Текст] / Ю.Н. Александрова // Педиатрия. – 2002. – Том 86, № 3. – С. 124–128.
6. Дзюблик, А.Я. Хроническое обструктивное заболевание легких современная концепция патогенеза, подходы к терапии [Текст] / А.Я. Дзюблик, А.А. Мухин, Е.И. Бялик // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2007. – №1 (6).– С. 27–35.
7. Ефимов, В.В. Показатели функции эндотелия у больных ХОЗЛ различной степени тяжести [Текст] / В.В. Ефимов [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2005. – № 4. – С. 44–47.
8. Зарубина, Е.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сердечно-легочных заболеваний [Текст] / Е.Г. Зарубина, Е.А. Мишина, М.А. Осадчук // Клиническая медицина. – 2006. – № 5. –С. 31–34.
9. Кароли, Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология [Текст] / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиницист. – 2007. – № 1. – С. 13–19.
10. Кароли, Н.А. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Пульмонология. – 2004. № 2. – С. 70–75.
11. Кароли Н. А. Дисфункция эндотелия сосудов у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Н.А. Кароли [с соавт.] // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2004. – №4. – С.19-22.
12. Конопкіна, Л. І. Роль розчинної молекули міжклітинної адгезії у формуванні та прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / Л. І. Конопкіна // Укр. пульмонологічний журн. – 2008. – № 1 – С. 29–30.

13. Кубышева, Н. И. Растворимые антигены ICAM-1 и ICAM-3 при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Н. И. Кубышева [с соавт.] // Иммунология. – 2009. – № 1. – С. 55–57.

14. Лысикова, М. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов [Текст] / М. Лысикова, М. Вальд, З. Масиновски // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 48–53.

15. Лысенко Н. В. Эндотелин-1 и циклический гуанозинмонофосфат в плазме крови больных ревматоидным артритом, ассоциированным с синдромом Рейно [Текст] / Н. В. Лысенко // Український ревматологічний журнал. – 2002. – № 1, Т. 7. – С. 57–59.

16. Лисенко, Г. І. Цитокіновий дисбаланс у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та можливості його корекції індукторами інтерферону [Текст] / Г. І. Лисенко, Т. О. Ситюк // Укр. пульмонологічний журн. – 2008. – № 1. – С. 22–25.

17. Михайлюк, І.О. Стан імунної системи легенів в нормі і при хронічних неспецифічних захворюваннях [Текст] / І.О. Михайлюк, О.Г. Курик, Ю.П. Артиш // Галицький лікарський вісник. – 2005. – Т. 12, № 4. – С. 152–154.

18. Нестерова, И. В. Пептидная регуляция продукции интерлейкина-8 нейтрофильными гранулоцитами в эксперименте *in vitro* [Текст] / И. В. Нестерова, Е. Ю. Синельникова, И. Н. Швыдченко // Иммунология. – 2006. – №5, Т. 27. – С. 274–277.

19. Перцева, Т. А. Эндотелиальная дисфункция у больных с гипертонической болезнью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких [Текст] / Т.А. Перцева, А.И. Фуштей // Вісник СумДУ. – 2006. – № 8. – С. 118–126.

20. Перцева, Т. О. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна // Укр. пульмонологічний журн. – 2007. – № 1 – С. 22–26.

21. Ройт, А. Иммунология [Текст] / Ройт, А, Бростофф Дж., Мейт Д. // М.: Мир, 2000. – 582 с.

22. Самура, Б. Б. Показники рівня ендотеліну-1 і регіональної гемодинаміки при вторинній легеневій гіпертензії у хворих на хронічний обструктивний бронхіт [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.02 / Самура Б.Б.; Запоріз. держ. мед. ун-т. – Запоріжжя, 2001. — 18 с..

23. Талаева, Т. В. Механизмы взаимодействия клеток крови и сосудистой стенки в реализации воспалительного и иммунного ответов [Текст] / Т.В. Талаева // Український ревматологічний журнал. – 2001. – №3–4(5–6). – С. 45–52.

24. Уровень провоспалительных цитокинов в оценке активности воспалительного процесса при бронхолегочной патологии у детей [Текст] / Я. С. Гущина, Л. Н. Касснер, Е. В. Маркелова, А. И. Ицкович // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 36–38.
25. Фещенко, Ю. И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких [Текст] / Ю. И. Фещенко // Актуальні питання пульмонології. – 2002. – № 1. – С. 5–10.
26. Фрейдлин, И. С. Иммунная система и ее дефекты [Электронный ресурс] / И. С. Фрейдлин // Режим доступа: <http://www.medbookaide.ru/books/fold9001/book2032/p6.php>
27. Шевченко, О. П. Высококчувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии [Текст] / О. П. Шевченко // Режим доступа: <http://www.ramid.ru/articies/article.php?id=35>.
28. Юдина, Л. В. Хроническое обструктивное заболевание легких. Не так все безнадежно [Текст] / Л. В. Юдина // Укр. пульмонологічний журн. – 2008. – № 3. – С. 37–39.
29. Aldonyte, R. Circulation monocytes from healthy individuals and COPD patients [Text] / R. Aldonyte [at al.] // Respiratory Research. – 2003. – № 4. – P. 4–11.
30. Aldonyte, R. Analysis of systemic biomarkers in COPD patients [Text] / R. Aldonyte [at al.] // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2004. – Vol.1, № 21. – P. 155–164.
31. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study [Text] / S. Kony [et al.] // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – P. 892–896.
32. Barnes, P.G. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms [Text] / P.G. Barnes, S.D. Shapiro, R.A. Pauwels // Eur. Respir. J. – 2003. – № 22. – P. 672–688.
33. Biological function of CD40 on endothelial cells: costimulation with CD40 ligand and interleukin-4 selectively induces of vascular cell adhesion molecule-1 and P-selectin resulting in preferential adhesion of lymphocytes [Text] / K. Kotowicz [et al.] // Immunology. – 2000. – Vol. 100, № 4. – P. 441–448.
34. Chang, K. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / K. Chang // Eur. Respir. J. Suppl. – 2001. – № 34. – P. 50– 59.
35. Chemotactic mediators of Th1 T-cell trafficking in smokers and COPD patients [Text] / S. Brozyna [et al.] // COPD. – 2009. – Vol. 6, №1. – P. 4–16.
36. Change in inflammation COPD patients from stable phase to a subsequent exacerbation [Text] / E. Bathorn [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2009. – № 4(1). – P. 101–109.
37. Copeptin, C-Reactive Protein, and Procalcitonin as Prognostic Biomarkers in Active Exacerbation of COPD [Text] / D. Stolz [et al.] // Chest. – 2007. – V. 131. – P. 1058–1067.
38. C-Reactive Protein as a predictor of prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / M. Dahl [et al.] // Amer. J. of Respiratory and critical care medicine. – 2007 – Vol. 175. – P. 250–255.

39. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients [Text] / J.P. de Torres [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 902–907.
40. Curtis, J.L. The immunopathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / J.L. Curtis, C.M. Freeman, J.C. Hogg // *The Proceedings of the American Thoracic Society.* – 2007. – №4. – P. 512–521
41. Dahl, M. C-reactive protein is a strong predictor of prognosis in COPD [Text] / M. Dahl // *Respiratory Medicine.* – 2007. – Vol. 3, № 4. – P. 122.
42. Detection and clinical significance of vascular cell adhesion molecules-1 in chronic obstructive pulmonary disease / Pan L., Yang Y., Dong D., Liu X. // *Zhonghua.* – 2008. – Vol. 31, № 4. – P. 291–293.
43. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary diseases [Text] / A Noguera. [et al] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – № 158. – P. 1664–1668.
44. Fagan, K.A. Role of endothelin-1 in lung disease [Text] / K.A. Fagan, I.F. McMurtry, D.M. Rodman // *Respiratory Research.* – 2001. – № 2. – P.90–101.
45. Influence of Smoking Status on Cough Reflex Sensitivity in Subjects with COPD [Text] / K. Sitkauskienė [et al.] // *Lung.* – 2009. – V. 187, № 1. – P. 37–42.
46. Hackett, T.L. Dynamics of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine release during acute inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An ex vivo study [Text] / T.L. Hackett, R. Holloway, S.T. Holgate, J.A. Warner // *Respiratory Research.* – 2008. – Vol. 9, № 47. – P. 1–37.
47. Karadag, F. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease [Text] / F. Karadag, S. Kirdar, A.B. Karul // *European Journal of Internal Medicine.* – 2008. – Vol. 19. – P. 104–108.
48. Karadag, F. Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD [Text] / F. Karadag [et al.] // *Lung.* – 2008. – V. 186(6). – P. 403–409.
49. Measurement of tumor necrosis factor-alpha, leukotriene B4, and interleukin 8 in the exhaled breath condensate in patients with acute exacerbations of chronic pulmonary disease [Text] / F. W. Ko [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2009. – № 4(1). – P. 79–86.
50. Mukhopadhyay, S. Role of TNF α in pulmonary pathophysiology [Text] / S. Mukhopadhyay, J.R. Hoidal, T.K. Mukherjee // *Respiratory Research.* – 2006. – Vol. 125, № 7. – P. 1465–1467.
51. Man, S. F. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD [Text] / S. F. Man [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – V. 32. – P. 1451–1457.
52. Rasmussen, F. High-sensitive C-reactive protein is associated with reduced lung function in young adults [Text] / F. Rasmussen [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – V. 33. – P. 382–388.

53. Rutgers, S. R. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke [Text] / S. R. Rutgers [et al.] // *Thorax*. – 2000. – Vol. 55, № 1. – P. 12–18.
54. Roth, M. The Union Pathogenesis of COPD. Part III. Inflammation in COPD/ M. Roth // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2008. – Vol.12, № 4Ю – P.:375–380.
55. Sevenoaks, M.J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity – a common inflammatory phenotype? [Text] / M.J. Sevenoaks, R.A. Stockley // *Respiratory Research*. – 2006. – № 7. – P. 70–78.
56. Stockley, R. A. Biomarkers in COPD: time for a deep breath [Text] / R. A. Stockley / *Thorax*. – 2007. – V. 62. – P. 657–660.
57. Stockley, R. A. Progression of chronic obstructive pulmonary disease: impact of inflammation, comorbidities and therapeutic intervention [Text] / R. A. Stockley // *Curr. Med. RES. Opin.* – 2009. – № 25(5). – P. 1235–1245.
58. Teder, P. A Cytokine Reborn? Endothelin-1 in Pulmonary Inflammation and Fibrosis [Text] / P. Teder, P.W. Noble // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2000. – Vol. 23, № 1. – P. 7-10.
59. Turino, G. M. COPD and biomarkers: the search goes on [Text] / G. M. Turino // *Thorax*. – 2008. – V. 63. – P. 1032–1034.