

# ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Долинина Л.Ю., Делиева А.Н., Богданова Е.О.,  
Галкина О.В., Трофимов В.И.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Обследовано 112 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких различной степени тяжести. Изучены цитологический состав, концентрация IL-8, TNF $\alpha$ , IL-10 мокроты и смывов из бронхов, в зависимости от степени тяжести заболевания. Содержание: выявлено повышение макрофагов в бронхиальном секрете при легкой и средней степенях тяжести, повышение нейтрофилов — при тяжелой и крайне тяжелой степенях тяжести ХОБЛ. Выявлено повышение уровня IL-8 и TNF $\alpha$  при всех степенях тяжести, причем наиболее высокие значения зарегистрированы у пациентов с легкой и средней степенями тяжести. Обнаружено и подтверждено влияние ингаляционных глюкокортикостероидов на уровень изучаемых цитокинов мокроты и смывов из бронхов. Подтверждена информативность иммунологических исследований мокроты при изучении локального воспаления при ХОБЛ.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, воспаление, IL-8, TNF $\alpha$ , IL-10

## Адрес для переписки:

Долинина Любовь Юрьевна  
к.м.н., докторант кафедры госпитальной терапии  
им. М.В. Черноруцкого  
Санкт-Петербургского государственного медицин-  
ского университета имени академика И.П. Павлова  
197022, Россия, Санкт-Петербург,  
ул. Исполкомская, 4-6, кв. 9.  
Тел.: 8 (906) 273-48-50.  
E-mail: liuba2612@mail.ru

## Авторы:

Долинина Л.Ю. — к.м.н., докторант кафедры  
госпитальной терапии им. М.В. Черноруцкого  
СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Делиева А.Н. — аспирант кафедры госпитальной  
терапии им. М.В. Черноруцкого СПбГМУ  
им. ак. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Богданова Е.О. — старший лаборант лаборатории  
биохимического гомеостаза организма НИИ  
нефрологии СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова, Санкт-  
Петербург

Галкина О.В. — к.б.н., заведующая лабораторией  
биохимического гомеостаза организма НИИ  
нефрологии СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова, Санкт-  
Петербург

Трофимов В.И. — д.м.н., профессор,  
заведующий кафедрой госпитальной  
терапии им. М.В. Черноруцкого СПбГМУ  
им. ак. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Поступила 18.10.2012

Отправлена на доработку 03.11.2012

Принята к печати 27.11.2013

# CHARACTERISTICS OF LOCAL INFLAMMATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: DEPENDENCE ON SEVERITY STAGE

Dolinina L.Yu., Delieva A.N., Bogdanova E.O.,  
Galkina O.V., Trofimov V.I.

*St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation*

**Abstract.** A group of 112 patients with chronic obstructive pulmonary disease of severity were included into the study. Differential cell counts, IL-8, TNF $\alpha$ , and IL-10 concentrations were assayed in sputum and bronchial lavage. The results were compared in groups with different severity of the disease. High levels of macrophages in sputum and bronchial lavage were revealed in COPD of grade 1 and 2. More severe COPD was characterized by mean higher levels of neutrophils in sputum and bronchial lavage. Increased levels of IL-8 and TNF $\alpha$  cytokines have been found in bronchial secretions, independently on COPD severity. Interestingly, maximal levels of these cytokines were associated with mild/moderate stage of the disorder. We have confirmed distinct effects of inhaled corticosteroids upon cytokine levels in sputum and bronchial lavage samples. Sputum proved to be a useful biological material for studies of local inflammatory events in COPD. (*Med. Immunol., 2013, vol. 15, N 2, pp 141-146*)

**Keywords:** COPD, inflammation, IL-8, TNF $\alpha$ , IL -10

---

**Address for correspondence:**

Dolinina Ljubov Yu.  
PhD, M. Chernorutsky Department of Hospital  
Therapy, St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical  
University  
191024, Russian Federation, St. Petersburg,  
Ispolkomskaya str., 4-6, apt 9.  
Phone: 7 (906) 273-48-50.  
E-mail: liuba2612@mail.ru

---

**Authors:**

Dolinina L.Yu., PhD (Medicine), M. Chernorutsky  
Department of Hospital Therapy, St. Petersburg State  
I.P. Pavlov Medical University, St. Petersburg  
Delieva A.N., PhD fellow, M. Chernorutsky  
Department of Hospital Therapy, St. Petersburg State  
I.P. Pavlov Medical University, St. Petersburg  
Bogdanova E.O., Chief Technician, Laboratory  
of Biochemical Homeostasis, Research Institute  
of Nephrology, St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical  
University, St. Petersburg  
Galkina O.V. - PhD (Biology), Chief, Laboratory  
of Biochemical Homeostasis, Research Institute  
of Nephrology, St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical  
University, St. Petersburg  
Trofimov V.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief,  
M. Chernorutsky Department of Hospital Therapy,  
St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University,  
St. Petersburg

Received 18.10.2012

Revision received 03.11.2012

Accepted 27.11.2013

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — широко распространенное заболевание, характеризующееся не полностью обратимой бронхиальной обструкцией и медленно прогрессирующим течением. Ограничение воздушного потока при ХОБЛ обусловлено характерным для этого заболевания воспалительным ответом дыхательных путей на вредные частицы и газы, чаще всего связанные с курением. Табачный дым активирует макрофаги, нейтрофилы, Т-лимфоциты и эпителиальные клетки дыхательных путей и альвеол, что приводит к мощному синтезу и выбросу провоспалительных медиаторов, прежде всего, цитокинов и молекул адгезии. Хроническое воспаление, характерное для ХОБЛ, развивается во всех отделах дыхательных путей, паренхиме и сосудах легких, вызывая гиперсекрецию слизи, дисфункцию реснитчатого эпителия, ограничение скорости воздушного потока, нарушения газообмена, легочную гипертензию и легочное сердце [6].

**Цель настоящего исследования** состояла в изучении клеточного состава и цитокинового баланса бронхоальвеолярного секрета (мокроты, смывы из бронхов) в зависимости от тяжести течения ХОБЛ, а также определении возможного влияния ингаляционной глюкокортикостероидной терапии на активность  $\text{TNF}\alpha$ , IL-8, IL-10 в изучаемых биологических жидкостях.

**Задачи исследования:**

1. Изучить цитологический состав мокроты и смывов из бронхов у больных ХОБЛ различной степени тяжести.
2. Определить уровень цитокинов ( $\text{TNF}\alpha$ , IL-8, IL-10) в мокроте и смывах из бронхов у больных хронической обструктивной болезнью легких различной степени тяжести.
3. Проанализировать влияние ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) на активность воспалительного процесса в бронхах у больных ХОБЛ.
4. Сравнить информативность мокроты и смывов из бронхов при изучении местного воспалительного процесса при ХОБЛ.

## Материалы и методы

В клинике госпитальной терапии СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова было обследовано 112 пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести, из них 83 мужчин и 23 женщины. Диагноз ХОБЛ, степень тяжести и активность течения заболевания устанавливали в соответствии с критериями Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких, пересмотра 2011 года (GOLD, 2011). Исходя из руководства, по степени тяжести выделено 4 группы пациентов. Первую группу ( $n = 27$ ) составили пациенты с легкой степенью тяжести ХОБЛ, у которых регистрировалось только изменение индекса Тиффно менее 70% от должного. Вторую группу составили паци-

енты с ХОБЛ средней степени тяжести ( $n = 27$ ), у них регистрировалось снижение ОФВ1 менее 80% от должного,  $\text{ОФВ1/ФЖЕЛ} < 70\%$ . В третью группу ( $n = 33$ ) вошли больные с  $\text{ОФВ1} \leq 50\%$ , но более 30% от должного (тяжелая степень тяжести ХОБЛ). К четвертой группе ( $n = 25$ ) отнесены пациенты с крайне тяжелым течением ХОБЛ ( $\text{ОФВ1} < 30\%$ ). Критериями исключения из исследования были дыхательные нарушения при рецидивирующих тромбоэмболиях легочной артерии, раке легкого, системных аутоиммунных заболеваниях, тяжелой эндокринной, печеночной и почечной патологии. Средний возраст обследованных составил  $61,87 \pm 10,7$  лет. 86 человек были курильщиками со средним стажем курения  $25,9 \pm 1,8$  пачка/лет. У 41 человека имел место контакт с профессиональными вредностями.

Все пациенты были обследованы после прохождения стационарного лечения по поводу обострения ХОБЛ в соответствии с тяжестью течения. После подписания информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство проводилось комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование по плану пульмонологического больного. Дополнительно в мокроте и смывах из бронхов методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) определялся уровень  $\text{TNF}\alpha$ , IL-8, IL-10. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Критической величиной уровня значимости ( $p$ ) считали 0,050. Переменные представлены в виде « $M \pm m$ », где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — среднеквадратичное отклонение (SD).

## Результаты

Для оценки персистирующего воспалительного процесса в бронхиальном дереве у пациентов ХОБЛ различной степени тяжести выполнялись цитологические исследования спонтанной мокроты и бронхоальвеолярных смывов (табл. 1), а также в данных биологических жидкостях определялась концентрация провоспалительных (IL-8,  $\text{TNF}\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов (табл. 2).

По результатам данного исследования выявлено, что во всех биологических жидкостях при легком и среднетяжелом течении ХОБЛ отмечалась выраженная макрофагальная реакция. Уровень макрофагов в мокроте и смывах из бронхов при ХОБЛ легкой степени тяжести был достоверно выше, чем при тяжелой и крайне тяжелой степенях тяжести соответственно (табл. 1).

Обратная динамика выявлена по уровню нейтрофилов. С утяжелением течения ХОБЛ нарастало количество нейтрофилов в мокроте и бронхиальных смывах. Так, и в мокроте и в смывах из бронхов уровень нейтрофилов при ХОБЛ легкой степени тяжести был достоверно ниже такового при крайне тяжелом течении ХОБЛ (табл. 1).

**ТАБЛИЦА 1. КЛЕТочный состав мокроты и смывов из бронхов больных ХОБЛ различной степени тяжести (%)**

Степень тяжести ХОБЛ	Мокрота				Смывы из бронхов			
	Макрофаги	Нейтрофилы	Лимфоциты	Эозинофилы	Макрофаги	Нейтрофилы	Лимфоциты	Эозинофилы
Легкая (n = 27)	23,72 $\pm$ 2,54	40,56 $\pm$ 3,34	10,2 $\pm$ 0,73	14,56 $\pm$ 2,87	26,63 $\pm$ 2,42	29,63 $\pm$ 2,83	7,25 $\pm$ 0,81	8,0 $\pm$ 1,06
Средняя (n = 27)	24,17 $\pm$ 2,75	56,91 $\pm$ 3,93	10,48 $\pm$ 0,69	13,52 $\pm$ 1,29	27,3 $\pm$ 3,12	40,9 $\pm$ 5,40	10,6 $\pm$ 1,18	7,3 $\pm$ 1,27
Тяжелая (n = 33)	17,25 $\pm$ 1,67	51,29 $\pm$ 2,98	8,11 $\pm$ 0,79	11,79 $\pm$ 2,02	21,53 $\pm$ 2,87	40,29 $\pm$ 3,90	6,76 $\pm$ 0,80	10,65 $\pm$ 1,05
Крайне тяжелая (n = 25)	17,16 $\pm$ 2,68	51,36 $\pm$ 3,30	7,64 $\pm$ 0,74	12,52 $\pm$ 2,94	17,2 $\pm$ 1,81	40,8 $\pm$ 4,58	8,2 $\pm$ 0,85	9,1 $\pm$ 1,4

**Примечание.** \* –  $p < 0,005$  между легкой и тяжелой степенями тяжести ХОБЛ;

\*\* –  $p < 0,005$  между легкой и крайне тяжелой степенями тяжести ХОБЛ;

\*\*\* –  $p < 0,005$  между легкой и средней степенями тяжести ХОБЛ.

**ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ IL-8, TNF $\alpha$ , IL-10 МОКРОТЫ И СМЫВОВ ИЗ БРОНХОВ БОЛЬНЫХ ХОБЛ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ (пг/мл)**

Степень тяжести ХОБЛ	Мокрота			Смывы из бронхов		
	IL-8	TNF $\alpha$	IL -10	IL-8	TNF $\alpha$	IL-10
Легкая (n = 27)	1806,39 $\pm$ 135,29	9,96 $\pm$ 1,55	26,72 $\pm$ 3,48	146,75 $\pm$ 16,22	4,33 $\pm$ 0,97	13,43 $\pm$ 0,17
Средняя (n = 27)	2114,36 $\pm$ 96,75	24,06 $\pm$ 9,9	22,07 $\pm$ 3,21	309,9 $\pm$ 31,14	35,7 $\pm$ 1,4	3,43 $\pm$ 0,62
Тяжелая (n = 33)	1075,13 $\pm$ 19,67	13,64 $\pm$ 3,41	17,48 $\pm$ 7,0	240,02 $\pm$ 19,59	15,92 $\pm$ 3,09	6,7 $\pm$ 0,13
Крайне тяжелая (n = 25)	1229,65 $\pm$ 27,68	15,5 $\pm$ 7,53	16,42 $\pm$ 6,06	269,4 $\pm$ 7,57	4,89 $\pm$ 0,3	0,38 $\pm$ 0,12

**Примечание.** \* –  $p < 0,005$  между легкой и тяжелой степенями тяжести ХОБЛ;

\*\* –  $p < 0,005$  между средней и крайне тяжелой степенями тяжести ХОБЛ.

Кроме того, при изучении цитологического состава мокроты и смывов из бронхов больных ХОБЛ различной степени тяжести было выявлено повышение уровня лимфоцитов и эозинофилов во всех исследуемых группах (табл. 1).

В результате анализа концентрации изучаемых цитокинов в мокроте и смывах из бронхов были выявлены более высокие значения уровня IL-8 в обеих биологических жидкостях при легкой и средней степенях тяжести ХОБЛ. При этом в мокроте концентрация IL-8 при легкой степени тяжести ХОБЛ была достоверно выше, чем при тяжелом течении ХОБЛ, а уровень IL-8 при средней степени тяжести – достоверно выше уровня IL-8 при крайне тяжелом течении ХОБЛ (табл. 2).

При изучении уровня TNF $\alpha$  в мокроте и смывах из бронхов было выявлено повышение концентрации данного цитокина во всех исследуемых группах (табл. 2). Наибольшие значения TNF $\alpha$  в мокроте и смывах были отмечены при средней степени тяжести ХОБЛ, что в свою оче-

редь соотносится с высокой макрофагальной реакцией при этой степени тяжести, выявленной в результате цитологического анализа мокроты и смывов из бронхов (табл. 1).

В процессе статистического анализа также были обнаружены достоверные положительные корреляционные связи между концентрацией TNF $\alpha$  и уровнем лимфоцитов мокроты ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,043$ ), IL-8 и нейтрофилов, как мокроты ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,05$ ), так и смывов из бронхов ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,026$ ).

Выявлена положительная корреляционная связь между количеством лимфоцитов мокроты и десквамированными эпителиальными клетками мокроты ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,005$ ). Обнаружена взаимосвязь уровня лимфоцитов и IL-10 мокроты ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,034$ ). При тяжелой и крайне тяжелой степени ХОБЛ уровень IL-10 в мокроте снижался (табл. 2) параллельно со снижением уровня лимфоцитов в сыворотке крови (лимфоциты крови при ХОБЛ легкой и крайне тяжелой

степенях тяжести соответственно —  $22,27 \pm 1,65\%$  и  $16,5 \pm 1,80\%$ ;  $p < 0,005$ ) и мокроте (табл. 1).

Изучение взаимосвязей уровня цитокинов с показателями функции внешнего дыхания (ФВД) выявило, что у пациентов с более высокими значениями TNF $\alpha$  мокроты и IL-8 смывов из бронхов регистрируются более низкие показатели бронхообструкции (ОФВ1%, ПОСвд.%).

При анализе медикаментозной терапии больных ХОБЛ среди пациентов, страдающих тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести заболевания, число больных, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в средней суточной дозе 1000 мкг в пересчете на бекламетазона дипропионат и тиотропиум бромид (18 мкг в сутки), было значительно больше по сравнению с пациентами легкой и средней степенями тяжести ХОБЛ. Например, в группе больных с тяжелым течением заболевания иГКС использовали 78% пациентов, системные ГКС — 76,8%, тиотропиум бромид — 56%, в то время как при средней степени тяжести — 11,5%, 28,4% и 28,8% соответственно.

В результате исследования не получено достоверных различий между уровнем изучаемых цитокинов в мокроте и смывах из бронхов. Выявлены положительные корреляционные связи между уровнем TNF $\alpha$  мокроты и TNF $\alpha$  смывов из бронхов ( $r = 0,85$ ;  $p = 0,001$ ), IL-8 мокроты и IL-8 смывов и из бронхов ( $r = 0,86$ ;  $p = 0,001$ ).

## Обсуждение

На основании полученных результатов можно констатировать, что на ранних стадиях течения ХОБЛ преобладает макрофагальная активность, что позволяет предположить ведущую роль этих клеток в развитии воспалительного процесса на начальных стадиях заболевания. В настоящее время альвеолярный макрофаг считается центральной клеткой воспаления и регулятором сложных межклеточных взаимодействий.

При тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ в бронхиальном секрете преобладают нейтрофилы, а именно их активность связывают с персистенцией воспаления, ремоделированием и формированием необратимой бронхообструкции [2, 4]. Полученные данные согласуются также с результатами исследований биопсии стенки бронхов при ХОБЛ. Изучение биоптатов бронхов и периферических дыхательных путей больных ХОБЛ показало, что инфильтрация одноядерными клетками, в основном Т-лимфоцитами и макрофагами, преобладает у пациентов с легкой формой заболевания, в то время как у пациентов с тяжелым течением заболевания преобладают нейтрофилы [7].

По данным литературы, повышение уровня эозинофилов в мокроте при ХОБЛ регистрируется, как правило, при обострении заболевания. При проведении настоящего исследования пациенты обследовались в фазу затихающего обострения, в связи с чем полученные результаты могут подтверждать роль эозинофилов как фактора ри-

ска развития бронхообструкции именно на этапе обострения ХОБЛ [3, 6].

Значение лимфоцитов в патогенезе ХОБЛ в настоящее время активно обсуждается. По литературным данным, лимфоциты являются продуцентами интерферона- $\gamma$  и могут быть ответственными за выделение TNF $\alpha$ , который вызывает цитолиз и апоптоз клеток альвеолярного эпителия, что способствует персистенции воспаления [5]. Результаты нашего исследования подтверждают данное мнение, так как по данным статистического анализа выявлены достоверные положительные корреляционные связи между уровнем лимфоцитов и TNF $\alpha$  мокроты.

Выявленная корреляционная связь между уровнем лимфоцитов мокроты и десквамированным эпителием согласуется с исследованиями А.В. Аверьянова и соавторов, которые обнаружили в мокроте и лаважной жидкости пациентов с ХОБЛ повышенное число CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов и деструктивно измененных бронхиальных эпителиоцитов [1]. Лимфоциты этого фенотипа могут быть как источником цитокинов, провоцирующих бронхиальную деструкцию, так могут и самостоятельно оказывать цитотоксическое действие на клетки дыхательных путей.

Таким образом, на начальных этапах ХОБЛ особенностью развивающегося локального воспаления является преобладание макрофагов. При тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания, когда воспаление принимает персистирующий характер, возрастает роль нейтрофилов и лимфоцитов.

Выявленный высокий уровень IL-8 и TNF $\alpha$  в мокроте и смывах из бронхов подтверждает высокую активность воспалительного процесса в бронхиальном дереве при всех степенях тяжести ХОБЛ в фазу затихающего обострения. Патогенетическую взаимосвязь местного клеточного и гуморального механизмов воспаления доказывают обнаруженные достоверные корреляционные связи между уровнем нейтрофилов и IL-8 мокроты и смывов.

Достоверные корреляционные взаимосвязи между уровнем TNF $\alpha$  и IL-8 мокроты с показателями ФВД, характеризующих бронхообструкцию, подтверждает механизмы участия данных цитокинов в патогенезе ХОБЛ.

Выявленная зависимость активности цитокинов TNF $\alpha$  и IL-8 от объема противовоспалительной терапии (ингаляционные и системные ГКС), с учетом данных о патогенезе ХОБЛ, подтверждают рекомендации, что глюкокортикостероидная терапия показана уже на этапе средней степени тяжести ХОБЛ, при которой выявлены максимальные значения изучаемых провоспалительных цитокинов и клеток воспаления в мокроте и смывах из бронхов, что в сочетании с бронхолитиками, возможно, позволило бы избежать нарастания необратимой бронхообструкции при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ, а также уменьшить риск развития аутоиммунного процесса.

Снижение уровня лимфоцитов и противовоспалительного цитокина IL-10 (который вырабатывается в ответ на продукцию провоспалительных цитокинов) в мокроте и смывах из бронхов обследуемых пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ, с одной стороны, может являться следствием проводимой противовоспалительной терапии, включающей ингаляционные и системные глюкокортикостероиды на этапе обострения заболевания. Учитывая то, что в настоящее время лимфоцитам отводят большую роль в развитии аутоиммунного воспаления при тяжелых степенях тяжести ХОБЛ, противовоспалительная (глюкокортикостероидная) терапия принимает все более важное значение в лечении ХОБЛ и полученные результаты могут свидетельствовать об этом. Однако, в нашем исследовании, при сравнении уровня IL-10 у пациентов, получавших и не получавших терапию ингаляционными и системными глюкокортикостероидами (ГКС), достоверных отличий не получено. То есть, можно сказать, что, с другой стороны, прием ГКС не влияет на уровень противовоспалительного цитокина IL-10 напрямую, но может оказывать опосредованный эффект через воздействие на провоспалительные цитокины. В то

же время снижение уровня IL-10 при тяжелой и крайне тяжелой степенях тяжести ХОБЛ может быть связано и с угнетением иммунной противоэпидемиологической системы организма [8].

По результатам сравнительного анализа цитологического состава и уровня цитокинов в материале из бронхов, можно сделать вывод, что информативность мокроты и смывов из бронхов сопоставима. Использование мокроты в качестве биоматериала для оценки активности воспалительного процесса в бронхах целесообразно и позволяет не прибегать к инвазивным методикам.

## Заключение

Таким образом, изучение особенностей клеточного состава и цитокиновой активности на уровне бронхиального дерева в зависимости от степени тяжести ХОБЛ актуально и информативно, позволяет оценить активность и роль местного воспаления как основного патогенетического звена в развитии и течении данного заболевания. Углубление знаний о патогенетических механизмах воспаления при ХОБЛ позволяет оптимизировать подходы к терапии, прежде всего, ГКС и ингаляционными холинолитиками.

## Список литературы

1. Аверьянов А.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Чучалин А.Г., Поливанова А.Э., Николаев Г.В., Перепечин В.И., Поливанов Г.Э., Двораковская И.В. Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ // Пульмонология. — 2008. — № 3. — С. 48-52.
2. Дементьева Е.А. Цитобиохимические маркеры воспаления при обострении ХОБЛ на фоне противовоспалительной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2004. — 17 с.
3. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ // Пульмонология и аллергология. — 2002. — № 1. — С. 34-35.
4. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. — М.: Медицинское информационное агентство, 1995. — 336 с.
5. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза // Consilium Medicum. — 2008. — Т. 10. — С. 1-3.

Ссылки 6-9 см. в References (см. 146). See References for numbers 6-9 at p. 146.

## References

1. Aver'yanov A.V., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Chuchalin A.G., Polivanova A.E., Nikolaev G.V., Perepechin V.I., Polivanov G.E., Dvorakovskaya I.V. Aspekty patogeneza emfizemy legkikh u bol'nykh [HOBL Some pathogenic aspects of pulmonary emphysema in COPD patients]. *Pul'monologiya — Pulmonology*, 2008, no. 3, pp. 48-52.
2. Dement'eva E.A. Tsitobiokhimicheskie markery vospaleniya pri obostrenii HOBL na fone protivovospalitel'noy terapii. Avtoref. diss. kand. med. nauk [Inflammatory cytochemical markers and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation during antiinflammatory therapy. Autoref. Cand. med. sci. diss.]. *Tomsk*, 2004. 17 p.
3. Soodaeva S.K. Rol' svobodnoradikal'nogo okisleniya v patogeneze HOBL [Role of free-radical oxidation in COPD pathogenesis]. *Pul'monologiya i allergologiya — Pulmonology and Allergology*, 2002, no. 1, pp. 34-35.
4. Fedoseev G.B. Mekhanizmy obstruktsii bronkhov [Mechanism of bronchial obstruction]. *Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo — Medinform agentstvo publ.*, 1995. 336 p.
5. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Vospalenie pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh: molekulyarnye osnovy patogeneza [Inflammation and chronic obstructive pulmonary disease: pathogenesis molecular mechanisms]. *Consilium Medicum*, 2008, no. 10, pp. 1-3.
6. Globale initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Globale strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011). 2011. 78 p.
7. Stefano D., Caramori A., Ricciardolo G. et al. Cellular and molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: an overview. *Clin. Exp. Allergy*, 2004, vol. 34, pp. 1156-1157.
8. Takabatake N., Nakamura H., Abe S. et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Respir. Crit. Care Med*, 1999, vol. 159, pp. 1215-1219.
9. Wilson R. Bacterial infection and chronic obstructive pulmonary infection. *Eur. Respir. J.*, 1999, vol. 13, no. 2, pp. 233-235.