

# Етіопатогенетичні механізми полісистемних порушень у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень

*Н.П. Масік*

*Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова*

**Ключові слова:** хронічні обструктивні захворювання легень, ендотоксикоз, дисбіоз, остеопороз.

Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) займають провідне місце серед причин захворюваності й смертності населення промислово розвинених країн світу, зокрема і в Україні. Вони є важливою медико-соціальною проблемою практичної пульмонології. Захворювання характеризується обмеженням повітряного потоку дихальних шляхів, яке не є повністю зворотним. Обструктивний синдром зумовлений незвичайною відповіддю запального характеру на шкідливі частки або гази і поступово прогресує, особливо після кожного наступного загострення.

Епідеміологічні дослідження свідчать, що у 4—6% європейців є ознаки ХОЗЛ. Це захворювання дедалі частіше виявляють у осіб до 45 років. Так, на 1000 представників кожної статі захворюваність на ХОЗЛ становить у Великобританії серед чоловіків 17 випадків, серед жінок — 14, в Китаї — 4,2% серед чоловіків і 1,8% — серед жінок. В Росії налічується близько 11 млн хворих на ХОЗЛ [1, 8]. В США на 1000 курців ХОЗЛ діагностовано у 136 жінок і 142 чоловіків. Епідеміологічне дослідження, проведене в Кореї, виявило ХОЗЛ у 7,8% населення після 18 років (у 10,9% чоловіків і 4,9% жінок), а серед осіб за 45 років захворюваність сягла 25,8% серед чоловіків і 9,6% серед жінок [13].

На сьогодні у світі нараховується понад 600 млн хворих на ХОЗЛ, і цифра ця щороку зростає. За даними ВООЗ, протягом найближчого десятиліття передбачається значне поширення ХОЗЛ і зростання смертності від цього захворювання. Так, до 2020 року ХОЗЛ займатиме третє місце в структурі причин смертності [12].

Причини такого стрімкого зростання рівня ХОЗЛ насамперед зумовлені погіршенням екологічних умов довкілля — забруднення повітря промисловими викидами, пилом, чадним газом; радіація, викиди автотранспорту і, найголовніше, загрозливим розмахом тютюнокуріння у світі та зміною вікової структури населення — його старінням у економічно розвинених країнах. Встановлено, що в людей старших 30 років вентиляція ле-

гень знижується з кожним роком. Значне місце серед причин посідають респіраторні вірусні інфекції, що послаблюють імунітет, алергени, а також генетично успадкована недостатність протеїну  $\alpha_1$ -антитрипсину [24], недостатнє вживання антиоксидантних вітамінів А, С, Е, високий вміст солі в дієті та недостатнє вживання ненасичених жирних кислот [25, 26]. Поєднання кількох чинників ризику збільшує частоту ХОЗЛ у кілька разів.

Внаслідок сумарії факторів ризику навколишнього середовища і генетичних порушень виникає всі морфологічні структури бронхів різного калібру, інтерстицій та альвеоли. Головним наслідком дії такого комплексу є хронічне запалення [31].

Порушення мукоциліарного кліренсу створює тло для активації бактеріальної флори верхніх дихальних шляхів. За даними Кайдашева І.П. і співавт. (2006), патогенні респіраторні віруси відіграють важливу роль у загостренні ендобронхіту в більшості (80%) обстежених хворих, що клінічно виявляється прогресуванням задишки, а функціонально — зниженням швидкісних показників функції дихання [10].

Дослідженнями ATS/ERS (2004) доведено, що ХОЗЛ характеризується не тільки запаленням легень, при ньому спостерігаються і системні ураження організму [32]. Серед різноманітних механізмів системних виявів ХОЗЛ основними вважаються гіпоксія, куріння тютюну, малорухомий спосіб життя та системне запалення [1].

Хронічне запалення системного характеру підтримує патологічна мікрофлора, яка заселяє слизову оболонку бронхів хворих на ХОЗЛ. Безпосередніми причинами загострення, підтримання запалення у бронхах є різноманітні бактерії, віруси, мікоплазми, гриби, які утворюють у бронхіальному середовищі асоціації.

Наші дані свідчать, що у промивних водах бронхів хворих на ХОЗЛ до початку комплексного лікування виявлялася висока питома вага пневмокока (20 штамів) — 19,6%, гемофільної палички (17 штамів) —

16,6%, негемофільного стрептокока (14 штамів) — 13,7%, гемофільного стрептокока (9 штамів) — 8,82% та золотистого стрептокока (8 штамів) — 7,8%.

У хворих виділені мікроорганізми визначалися в концентраціях, що у 1,2—1,6 разу перевищували терапевтично значущі, тобто в межах  $10^4$ — $10^7$  мікробних клітин в 1 мл промивних вод бронхів. Доведено: чим більша «навантаженість» одного мілілітра промивних вод бронхів або прийнятої одиниці поверхні стінки бронхів мікроорганізмами їхніми асоціаціями, тим інтенсивніший запальний процес у цих ділянках бронхіального дерева. Так, у разі збільшення допустимої концентрації колонієутворюючих мікробних клітин руйнується природний саногенний морфофункціональний бар'єр з подальшим розвитком та персистенцією запального процесу. Це зумовлено також сповільненням імунологічних механізмів захисту, зниженням фагоцитарної функції гранулоцитів.

Останніми роками увагу вчених привертає проблема поєднаної патології, зокрема ХОЗЛ і хвороб серцево-судинної системи, системи травлення та кровотворення, опорно-рухового апарату (дисфункція скелетних м'язів, остеопороз) тощо. Можна припустити, що значною мірою ураження інших органів і систем на тлі патології легень є наслідком системного запалення. Поєднання поліорганних порушень негативно позначається на клінічному перебігу основного захворювання, зокрема ХОЗЛ.

Як свідчать результати наших комплексних обстежень 146 хворих на ХОЗЛ, найчастішими із системних порушень є дисбіоз кишечника. У хворих цієї групи, окрім симптомів, характерних для основного захворювання, були скарги на проноси (86,7%), закрепи (10,6%), метеоризм (18,4%), відрижку (68,1%), печію (32,2%), нудоту (24,7%), періодичний біль у животі, що посилювався під час пальпації (84,8%) і супроводжувався запамороченням (28,4%) та порушенням апетиту (36,1%). Узагальнення отриманих даних клінічного обстеження хворих на ХОЗЛ дало змогу стверджувати, що в 75,1% пацієнтів були ознаки дисбіозу кишечника I ступеня і у 25,0% — II ступеня тяжкості.

Можна припустити, що, крім системного запалення, яке характерне для ХОЗЛ, значну роль серед чинників порушень мікробіоценозу кишечника відводять безсистемному застосуванню антибіотиків у разі лікуванні загострень хвороби. Пацієнти здебільшого проводять самолікування, використовуючи різноманітні групи антибіотиків, які не завжди показані конкретному хворому. Доведено, що навіть курсове застосування антибактеріальних препаратів, особливо при комбінованому призначенні, у 90% хворих призводять до розладів мікробіоценозу кишечника [18].

Антибіотики та інші протизапальні препарати, пошкоджуючи епітеліальний покрив шлунково-кишкового тракту, створюють добрі умови для колонізації умовно патогенної флори і порушення моторної та секреторної функцій кишечника [11].

Відомо, що нормальна мікрофлора кишечника перебуває в тісному функціональному зв'язку з ін-

шими системами макроорганізму, зокрема продукцією ферментів, балансом вітамінів, станом імунологічного гомеостазу. Пригнічення активності нормальної мікрофлори кишечника або зміна її кількісних характеристик негативно впливає як на гуморальну, так і на клітинну ланку імунітету [6]. Автор встановив, що при ХОЗЛ із супутнім дисбіозом кишечника зменшення рівня Т-лімфоцитів спостерігалось у 20,6% випадків, імунорегуляторного індексу на 15,1%. При цьому вірогідно знижувався фагоцитарний індекс, простежувалась тенденція до зниження вмісту лімфоцитів та сироваткових IgM, IgG, зростання сироваткового IgA. Ці зміни виявлялися на тлі зниження фагоцитарної активності нейтрофілів (на 34,7%) та киснезалежної бактерицидної здатності (на 44,1%).

Доведено, що дисбактеріоз у хворих на ХОЗЛ є наслідком синдрому взаємного обтяження і виявляється не лише порушенням бактеріального пейзажу кишечника, а й бронхіального секрету.

Дисбактеріоз кишок пригнічує місцевий імунітет трахеобронхіального дерева, що сприяє в'ялому, ареактивному перебігу захворювань органів дихання. З урахуванням цього факту можна стверджувати, що дисбактеріоз є інтегральним механізмом формування системного клітинного опосередкованого імунного дисбалансу і гомеостазу при ХОЗЛ [2].

Дисбактеріоз кишечника у пацієнтів із ХОЗЛ супроводжується накопиченням в організмі різноманітних ендотоксинів, які негативно впливають на печінку, внаслідок чого порушується передусім її антитоксична функція. Встановлена пряма кореляційна залежність між глибиною порушень мікрофлори кишечника й білковим обміном, змінами альбуміно-глобулінового показника, підвищенням активності аланінамінотрансферази, збільшенням показників осадових проб. У разі тяжкого дисбіозу кишечника порушення функції печінки не коригуються препаратами гепатопротекторної дії [16].

Розглядаючи дисбактеріоз кишечника як вияв системного дисбіозу у хворих на ХОЗЛ, що супроводжується ендотоксикозом, О.Р. Линниченко (2004) виявила достовірне підвищення активності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), зокрема рівень дієнових кон'югат (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) перевищував показники фізіологічної норми у 2,4 і 2,3 разу відповідно [17].

Активізація процесів ПОЛ у разі загострення ХОЗЛ супроводжувалася вірогідним зниженням контамінаційної здатності основних ферментів — каталази і супероксиддисмутази як показників антиоксидантного захисту (АОЗ). Зазначені зміни свідчать про синдром ендотоксикозу при ХОЗЛ. На це вказує також значне підвищення вмісту в крові молекул середньої маси (МСМ), особливо у хворих на ХОЗЛ з виявами дисбактеріозу кишечника.

Близькі до описаних вище дані отримано й нами. Так, у пацієнтів із тривалістю ХОЗЛ більше як 5—6 років з ознаками дисбактеріозу кишечника I-II ступеня були клінічні та лабораторні вияви ендотоксикозу, які характеризувалися активізацією

процесів ПОЛ на тлі зменшення АОЗ, накопичення біологічно активних речовин, середньомолекулярних пептидів як продуктів руйнування складових хімію та життєдіяльності патологічної мікрофлори кишечника.

Таким чином, хронічні обструктивні захворювання органів дихання переважно супроводжуються кишковим дисбіозом, коли створюються умови додаткового накопичення в організмі пацієнтів різноманітних ендотоксинів, пов'язаних із життєдіяльністю патологічної мікрофлори кишечника, молекули середньої маси, зниженням антигенокисної функції печінки, порушенням ферментативної здатності кишок та імунної реактивності організму. Додаткове джерело ендотоксинів негативно позначається на клінічному перебігу основного захворювання і є складовою синдрому ендотоксикозу.

Підтвердженням цієї тези є виявлений нами позитивний вплив на клінічний перебіг ХОЗЛ та порушення системного характеру у хворих із цією патологією у разі включення до комплексної терапії методів детоксикації, зокрема ентеросорбції. Так, у пацієнтів із ХОЗЛ з ознаками легеневої недостатності I-II ступеня, у комплекс лікування яких було включено ентеросорбент силікс, достовірно поліпшилися знижені до цього показники функції зовнішнього дихання, тоді як в осіб контрольної групи лише намічалася тенденція до нормалізації.

Після курсу лікування наставали позитивні зміни в системі ПОЛ у хворих як основної, так і контрольної групи. Разом з тим слід зауважити, що в пацієнтів, яким проводили ентеросорбцію, ці зміни були більш значущі. Так, якщо в контрольній групі рівень МДА після лікування зменшився в 1,3 разу, а перекисна резистентність еритроцитів (ПРЕ) підвищилася майже у 2 рази й на цьому тлі знизилася концентрація МСМ у 1,3 разу, то у хворих, яким проводили ентеросорбцію, концентрація МДА порівняно з показником до лікування зменшилася в 1,8 разу, значно підвищилася резистентність біологічних мембран до гідроперекисів (ПРЕ зроста майже утричі), концентрація МСМ знизилася в 1,6 разу.

Відомо, що активізація процесів ПОЛ у разі запального процесу незалежно від його локалізації відбувається на тлі пригнічення системи антиоксидантного захисту [23, 27]. Роль компонентів антиоксидантної системи (АОС) у регуляції ПОЛ неозначна на різних стадіях розвитку хвороби. Як свідчать результати дослідження В.Г. Новоженова (2005), на висоті загострення запального процесу провідна роль належить плазмовим компонентам АОС (церулоплазміну), які стабілізують активність ПОЛ [20].

Для оцінки стану системи антиоксидантного захисту у хворих ХОЗЛ з ознаками дисбактеріозу кишечника до і після лікування ми визначали вміст альфа-токоферолу, відновленого глутатіону, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та церулоплазміну. Було встановлено, що при ХОЗЛ з ознаками дисбактеріозу кишечника до призначення ліку-

вання всі показники АОС були достовірно знижені порівняно з практично здоровими ( $P < 0,001$ ).

Результати проведеного обстеження дали змогу виявити позитивний вплив ентеросорбції на процеси ПОЛ та АОС у пацієнтів із ХОЗЛ з виявами дисбіозу кишечника. Коригувальний вплив ентеросорбції на систему ПОЛ та АОС вірогідно пов'язаний зі зменшенням ендотоксикозу, маркером якого є рівень МСМ. Зниження рівня МСМ перебуває у прямій залежності від рівня ПОЛ і відповідає ступеню клінічного поліпшення стану хворих на ХОЗЛ з виявами дисбактеріозу кишечника. Показник концентрації МСМ може бути критерієм ефективності лікування, а також дає змогу оцінити прогноз перебігу хвороби.

У рекомендаціях Американського торакального товариства і Європейського респіраторного товариства ХОЗЛ характеризується не лише пошкодженням легень, а й системними ураженнями [32]. До системних виявів ХОЗЛ можна віднести анемію, ураження серцево-судинної системи, зменшення маси тіла, дисфункцію скелетних м'язів та остеопороз [1]. До цього переліку, на нашу думку, потрібно включати дисбіоз кишечника, який є фоновим станом і «генератором» ендотоксинів при ХОЗЛ. Ця теза ґрунтується на результатах наших досліджень, наведених вище.

Як пише І.С. Чекман (2002), при дисбактеріозі кишечника спостерігаються глибокі функціональні (гальмування всмоктування поживних речовин, зокрема й вітамінів, розладів ферментної системи кишечника з утворенням ендотоксинів, збільшення проникності його стінки для ендогенних і екзогенних токсичних речовин) та морфологічні (пригнічення регенерації епітелію й атрофія ворсинок кишечника) зміни в цьому органі, а також зниження детоксикаційної функції печінки [29].

Внаслідок дефіциту заліза та вітаміну  $B_{12}$ , який є при дисбіозі кишечника, створюються умови для виникнення залізодефіцитної та  $B_{12}$ -дефіцитної (мегалобластної) анемії. Головною причиною дефіциту вітаміну  $B_{12}$  є підвищене поглинання його патологічно зміненою мікрофлорою кишечника. Що стосується дефіциту заліза, то доведено: бактеріальна мікрофлора використовує залізо хімію для окиснювально-відновних процесів, чим створює від'ємний баланс його в організмі [3].

Як свідчать результати досліджень А. Chambelian et al. (2005), що ґрунтується на обстеженні 2524 хворих на ХОЗЛ із тяжким перебігом, анемічний синдром виявляється у 12,6% серед чоловіків і у 8,2% серед жінок [34]. Близькі до цих показники частоти анемії отримали М. John et al. (2005). Автори дослідження доходять висновку, що причиною анемії при ХОЗЛ є системне запалення. Внаслідок нього накопичуються сироваткові цитокіни і хемокіни, які токсично діють на еритроцити. При цьому скорочується тривалість життя еритроцитів, порушується мобілізація і утилізація заліза, знижується відповідь кісткового мозку на дію еритропоетину [36]. Цей висновок підтверджується даними спостережень за рівнем сироваткового

еритропоетину у хворих ХОЗЛ з ознаками анемії. Так, встановлено, що рівень еритропоетину втричі перевищував показник пацієнтів без анемії:  $(41,8 \pm 2,4)$  проти  $(16,3 \pm 2,9)$  од./л ( $P < 0,05$ ).

Результати наших спостережень свідчать, що призначення ентеросорбентів сприяє зменшенню виявів ендотоксикозу, підвищенню стійкості еритроцитів, поліпшенню загального стану хворих з анеміями. Так, якщо до лікування вміст МСМ становив  $(0,331 \pm 0,03)$  од. опт. щ., то після детоксикації показник знизився до  $(0,22 \pm 0,25)$  од. опт. щ. Перекисний гемоліз еритроцитів до лікування дорівнював  $(36,0 \pm 0,8)$  %, а після курсового застосування ентеросорбції —  $(19,0 \pm 0,3)$  % ( $P < 0,05$ ).

Однією з причин ендотоксикозу при ХОЗЛ із виявами дисбактеріозу кишечника є зниження антитоксичної функції печінки [16]. Призначення ентеросорбентів, за даними Л.В. Мороз і співавт. (1997), дають змогу зменшити ендотоксикоз за рахунок сорбції білірубину, жовчних кислот і холестерину, що своєю чергою знижує токсичну дію цих речовин на гепатоцит [19].

Багатоцентровими дослідженнями доведено, що у 50% хворих на ХОЗЛ є порушення серцево-судинної системи. Ця патологія у 2—3 рази підвищує ризик захворювань серцево-судинної системи [37]. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем порушення бронхіальної прохідності (ОФВ<sub>1</sub>) і частотою ішемічної хвороби серця — у чоловіків на 26%, у жінок на 24%, при показниках ОФВ<sub>1</sub> нижче 73—75% від належних [35].

Серед причин часті асоціації ХОЗЛ і захворювань серцево-судинної системи С. Авдеев (2006) називає загальні чинники ризику — куріння тютюну, дисфункцію судинної ендотеліальної NO системи, застосування  $\beta_2$ -агоністів [1]. Особлива роль у виникненні цих ушкоджень належить персистуючому системному запаленню. Посилаючись на роботи D.D. Sin et al. (2003), можна стверджувати, що існує прямий зв'язок між глибиною порушень ФЗД, рівнем СРП і фібриногеном сироватки крові [37].

Поширена раніше думка, що декомпенсація серцево-судинної системи є наслідком легеневої гіпертензії у хворих на ХОЗЛ, нині не підтверджується [4]. Автори стверджують, що легенева гіпертензія при ХОЗЛ може спричинювати розвиток декомпенсації у разі дії інших чинників, зокрема зниження скоротливої функції серцевого м'яза внаслідок його пошкодження різноманітними енд- і екзотоксинами, гіпоксією, зменшенням венозного зворотного току крові до правих відділів серця.

У 10—15% випадків ХОЗЛ II і III стадії спостерігається зниження маси тіла і у 50% хворих III-IV стадії, що пов'язано із запальним процесом, тканинною гіпоксією, дією деяких лікарських препаратів, оксидантним стресом, гіподинамією. Кожна з наведених причин вносить свій вклад у розвиток дисфункції скелетних м'язів. Має значення негативна дія фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) на скелетні м'язи шляхом опосередкованої активації фактора транскрипції NF- $\kappa$ B, який порушує диференціювання і відновлення м'язової тканини [1].

За даними О.А. Цветкової і співавт. (2005), О.Т. Перцевої та співавт. (2005), зниження маси тіла і дисфункція скелетних м'язів пов'язані з запальною відповіддю організму, що підтверджувалося підвищеною концентрацією в організмі хворих ФНП- $\alpha$  та інтерлейкінів 6 (IL-6) [21, 30].

Хронічне персистуюче запалення дихальних шляхів супроводжується підвищенням рівня маркерів запалення в периферійній крові (СРП, ФНП- $\alpha$  і IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) внаслідок виходу стресіндукованих цитокінів і вільних радикалів з бронхо-легеневої системи в системну циркуляцію, що дає підстави підтвердити взаємозв'язок між місцевим і системним запаленням [1, 30].

Згідно з результатами дослідження С.Е. Bolton et al. (2004), у хворих на ХОЗЛ маси тіла знижується паралельно зі зменшенням щільності кісткової тканини, що корелює з тяжкістю захворювання. Автори в експерименті довели роль прозапальних цитокінів, зокрема ФНП- $\alpha$  і IL-6, в посиленні резорбції кісткової тканини [33].

Зниження мінеральної щільності кісткової тканини, втрата кісткової маси та розвиток остеопенічного синдрому і остеопорозу призводять до тяжких наслідків, зокрема патологічних переломів, ризик виникнення яких коливається за даними різних авторів від 2,5 до 61,9% [5, 7, 14]. Остеопоротичні переломи істотно впливають на загальну захворюваність і смертність, знижуючи очікувану середню тривалість життя на 12—15% [22].

Ремоделювання кісткової тканини має ознаки запалення, включаючи взаємодію остеобластів з макрофагами і остеобластів з фібробластами. Цитокіни при цьому впливають не тільки на запальний процес, а й на функціональну активність остеокластів і остеобластів, посилюючи резорбтивні властивості [9].

Відомо, що при ХОЗЛ порушення метаболізму кісткової тканини та збільшення ризику переломів спостерігається навіть у тих хворих, які не застосовують ГКС, що може бути пов'язано з віком, статтю, гіпоксією, респіраторним ацидозом, активацією перекисного окиснення ліпідів, продуктами життєдіяльності мікроорганізмів, які накопичуються в вогнищах запалення і стимулюють продукцію прозапальних цитокінів, що своєю чергою поглиблює процеси ремоделювання кісткової тканини і стимулює апоптоз остеобластів. Ці процеси посилюються в разі додаткового впливу тютюнокуріння, гіподинамії [9, 28].

### Висновки

Водночас найменш вивченою проблемою при ХОЗЛ є порушення метаболізму кісткової тканини і розвиток остеопорозу, що істотно впливає на якість життя і працездатність хворих, зокрема потребують подальших досліджень такі питання, як взаємозв'язок між рівнем прозапальних цитокінів та показниками кальцій-фосфорного гомеостазу при ХОЗЛ, вплив фармакотерапії глюкокортикостероїдами на показники метаболізму кісткової тканини цієї категорії пацієнтів залежно від віку,

статі, давності хвороби, шляху введення й тривалості лікування ГКС, доцільність застосування детоксикації методами еферентної терапії для корек-

ції остеопоротичних процесів в організмі хворих на ХОЗЛ. Вирішення цих питань і стане головним напрямком наших комплексних досліджень.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Авгеев С.* Системные эффекты у больных ХОБЛ // *Врач.*— 2006.— № 12.— С. 3—8.
2. *Белоглазов В.А.* Дисбактериоз кишечника как интегральный механизм формирования клеточно-опосредованного иммунного дисбаланса у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом // *Терапевт. медикобиол. вестник.*— 1999.— № 1—2.— С. 116—119.
3. *Бондарчук С.В., Маленький В.П.* Взаємодія іонів заліза з поверхнею сорбенту сілікс // *Нове в гематології та трансфузіології.*— 2004.— Вип. 1.— С. 85—90.
4. *Гавришук В.К., Ячник А.И.* Хроническое легочное сердце.— К., 1997.— 98 с.
5. *Головач І.Ю.* Поширеність остеопорозу та частота переломів кісток у пацієнтів із ревматоїдним артритом і при тривалій глюкокортикоїдній терапії // *Ортопедия, травматология и протезирование.*— 2002.— № 1.— С. 55—59.
6. *Гречана Т.О.* Клініко-імунологічні особливості та корекція антибіотико-асоційованих порушень мікробіоценозу кишечника: Автореферат дис. ...канд. мед. наук.— Дніпропетровськ, 2004.— 20 с.
7. *Емельянов А.В., Шевелев С.Э., Мурзин Б.А., Амосов В.И.* Механизмы развития стероидного остеопороза у больных гормонозависимой бронхиальной астмой // *Тер. архив.*— 2000, № 5.— С. 58—59.
8. Изменение перекисного окисления липидов при бронхиальной обструкции / *Вострикова Е.А., Кузнецова О.В., Велугаева И.Т.* и др. // *Пульмонология.*— 2006.— № 1.— С. 64—67.
9. *Казимирко В.К.* Остеопороз: патогенез, клиника и лечение / *Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И.* К., 2004.— 160 с.
10. *Кайдашев І.П., Бойко Д.М., Горбатенко В.В.* Використання антигомотоксичних препаратів у комплексній терапії хворих на хронічні обструктивні захворювання легень І-ІІ стадії // *Укр. пульмонолог. журн.*— 2006, № 1.— С. 27—32.
11. *Кашин В.П., Караев З.Т.* Иммунная реактивность организма и антибактериальная терапия.— М., 1984.— 198 с.
12. *Корж О.М.* Діагностика і лікування хронічних обструктивних захворювань легень у практиці сімейного лікаря // *Нова медицина.*— 2005, № 1.— С. 28—33.
13. *Краснова Ю.Н., Гримайлова Е.В., Дзизинский А.А., Черняк Б.А.* Распространенность хронической обструктивной болезни легких в Иркутской области // *Пульмонология.*— 2006, № 1.— С. 98—102.
14. *Лежнина М.Б., Лесняк О.М., Пивень А.И., Лебедева М.К.* Остеопоротические переломы тел позвонков у больных стероидзависимой бронхиальной астмой // *Клин. медицина.*— 2000.— № 9.— С. 28—32.
15. *Лещенко И.В., Эсаулова Н.А.* Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // *Пульмонология.*— 2005.— № 3.— С. 101—111.
16. *Личева З.Е.* Особенности иммунологической реактивности у больных туберкулезом легких, осложненных дисбактериозом кишечника // *Проблемы туберкулеза.*— 1997.— № 2.— С. 32—33.
17. *Линниченко Е.Р.* Клинические проявления и течение дисбактериоза толстой кишки у больных хроническим обструктивным бронхитом в условиях дифференци-
18. *Маленький В.П., Масік Н.П., Вергелюк В.П.* Клініко-функціональна характеристика хронічного бронхіту у робітників сільського господарства, ускладненого дисбактериозом кишечника, та їх лікування // *Вісник Вінницького державного медичного університету.*— 2001.— № 2.— С. 435—436.
19. *Мороз Л.В., Штатько О.І., Андреев О.П.* Эффективность полисорба у хворих на вірусний гепатит та деякі механізми його фармакологічної дії // *Вісник Вінницького держ. мед. ун-ту.*— 1997.— № 1.— С. 21—22.
20. *Новоженков В.* Антиоксидантная терапия в практике пульмонолога // *Врач.*— 2005.— № 10.— С. 31—34.
21. *Перцева О.Т., Мироненко О.В.* Тютюнопаління як фактор формування дисфункції дихальних м'язів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень // *Укр. пульмонолог. журн.*— 2005.— № 2.— С. 47—49.
22. *Поворознюк В.В., Нейко Є.М., Головач І.Ю.* Глюкокортикоїд-індукований остеопороз.— К., 2000.— 206 с.
23. Состояние перекисного окисления липидов и активности глутатионзависимых ферментов у больных бронхиальной астмой / *Сизых Т.П., Колисничко Л.С., Кеда Н.Э.* и др. // *Пульмонология. V Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник-резюме.*— М., 1995.— С. 420.
24. *Татарский А.Р., Суханова Е.В., Бобков Е.В., Кирюхин А.В.* Комбинированная ингаляционная длительная терапия при хронической обструктивной болезни легких растворами ипратропиума бромидом и амброксола у интенсивно курящих пациентов // *Пульмонология.*— 2005.— № 5.— С. 102—106.
25. *Фещенко Ю.І.* Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання // *Нова медицина.*— 2005.— № 1.— С. 18—20.
26. *Фещенко Ю.І.* Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких // *Укр. пульмонолог. журн.*— 2002.— № 1.— С. 5—10.
27. *Хашихтуев Б.С., Иванов В.Н., Соловьева Н.В., Жиц М.З.* Показатели перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха — простой и объективный метод оценки повреждений в сурфактантной системе легких // *Лаб. дело.*— 1990.— № 5.— С. 18—22.
28. Хронические обструктивные болезни легких и остеопороз / *Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А., Невзорова В.А.* и др. // *Тер. архив.*— 2000.— № 11.— С. 74—77.
29. *Чекман І.* Запобігання дисбактеріозу кишечника під час проведення антибіотикотерапії // *Ліки України.*— 2001.— № 6.— С. 39—40.
30. *Цветкова О.А., Воронкова О.О.* Состояние системы противовоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология.*— 2005.— № 3.— С. 96—100.
31. *Шмелев Е.И.* Современный взгляд на проблему бронхообструктивного синдрома // *Здоров'я України.*— 2006.— № 17.— С. 26—27.
32. *ATS/ERS. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper* // *Eur. Respir. J.*— 2004.— 23.— P. 932—946.
33. *Bolton C.E., Ionescu A.A., Shiels K.M. et al.* Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2004.— 170.— P. 1286—1289.

34. *Chambellan A., Chailleux E., Similowski T.* Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy // *Chest.*— 2005.— 128.— P. 1201—1208.

35. *Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. et al.* Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study // *BMJ.*— 1996.— 313.— P. 711—775.

36. *John M., Hoernig S., Doehner W. et al.* Anemia and inflammation in COPD // *Chest.*— 2005.— 127.— P. 825—829.

37. *Sin D.D., Man S.F.* Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *Circulation.*— 2003.— 107.— P. 1514—1519.

---

## ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОЛИСИСТЕМНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

**Н.П. Масик**

В обзорной статье отображены общие патогенетические механизмы и клинические проявления системных эффектов у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Доказана ведущая роль синдрома эндотоксикоза в развитии полисистемных нарушений.

## THE ETIOPATHOGENETIC MECHANISMS OF THE POLYSYSTEMIC DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES

**N.P. Masik**

This article reviews the common pathogenic mechanisms and clinical manifestations of the systemic effects in patients with chronic obstructive lung diseases. The crucial role of endotoxycosis syndrome in the development of polysystemic alterations has been proved.