

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ СТАНОВЛЕННЯ І ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

М. О. Кулинич-Міський, М. М. Островський

*Івано-Франківський національний медичний університет,
кафедра внутрішньої медицини №3;
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2*

Подається літературний огляд проблем патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень. Представлено рекомендації “Глобальна стратегія: діагностика, лікування і профілактика ХОЗЛ (GOLD), Європейського Респіраторного Товариства (ERS), Американського Торакального Товариства (ATS)” та “Протокол надання медичної допомоги по діагностиці і лікуванню ХОЗЛ”. Відзначено важливість використання сучасних технологій в діагностиці хронічного обструктивного захворювання легень. Проведений аналіз наукової літератури демонструє нові погляди на патогенез хронічного обструктивного захворювання легень як на багатокомпонентну патологію, що викликає структурні зміни дихальних шляхів, дисфункцію мукоциліарного кліренсу, запальну імуноопосередковану реакцію з боку дихального тракту, що в сумі призводять до порушення функції зовнішнього дихання та розвитку значних системних компонентів.

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, патогенез, система ендобронхіального захисту.*

Хвороби органів дихання відносяться до числа найбільш розповсюджених захворювань в Україні, причому їх питома вага серед вперше зареєстрованої патології внутрішніх органів складає 25,5% [8]. Одне з домінуючих місць серед проблем практичної пульмонології посідають хронічні обструктивні захворювання легень, що в середньому діагностується у 4-6% дорослої популяції: в 14,2% – серед курців, у 6,9% – серед тих, хто позбувся цієї шкідливої звички та у 3,3% – серед осіб, які ніколи не курили [29]. Як ми бачимо, досліджувана патологія є тягарем не лише для медиків та вражених цією недугою осіб, але й для суспільства в цілому.

У рекомендаціях GOLD-2008 наводяться дані, які свідчать, що ризик захворювання пов'язаний із соціально-економічними причинами і низьким рівнем життя [29]. В майбутньому прогнозується зростання поширення захворюваності, що зумовлюватиметься не тільки збільшенням кількості курців, але й зростанням популяції і забрудненням довкілля.

Проведені масштабні наукові пошуки не задовольняють ні потреб медичної громадськості, ні пацієнтів оскільки повністю не розв'язують

ряд аспектів виникнення, а особливо подальшого прогресування хронічного обструктивного захворювання легень. Прискіпливої уваги з метою подальших досліджень заслуговують розлади імунної відповіді, активності альвеолярних макрофагів і сурфактантної системи на фоні патологічних зсувів локального захисту слизових оболонок бронхів, що створює передумови до трансформації функціональних змін у незворотну морфологічну перебудову та запуск прогресування хронічного обструктивного захворювання легень.

Відомим є факт, що функціонування локального бронхопульмонального захисту, імунної резистентності, сурфактантної системи при хронічному обструктивному захворюванні легень тісно взаємопов'язані через антигенпрезентуючі клітини, опосередковану інтерлейкінами та інтерферонами взаємодію лімфоцитів із подальшим виходом на синтез специфічних антитіл [5, 22, 25].

Вивченню стану імунної відповіді у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень присвячено чимало робіт [4, 12, 21, 25]. Водночас, на нашу думку, розвиток та роль імунних зрушень при даній патології залишається до кінця не розкритими, особливо в аспекті впливу на стабілізацію перебігу хвороби.

З праць М. Тернер-Уорвика (1982) відомо, що органи дихання найбільшою мірою піддаються впливу несприятливих факторів внутрішнього і зовнішнього середовища [12]. Їхня здатність протистояти негативним впливам визначається ефективністю системи ендобронхіального захисту [42]. Функція останньої реалізується за участі мукоциліарного апарату та каскаду імунної відповіді [23, 42]. Науковцями виокремлено не імунологічні фактори (фізичні: слизово-війковий апарат, кашель та гуморальні: лізоцим, лактоферин й інтерферон), а також неспецифічні (фагоцитоз і комплемент) і специфічні (sIgA, циркулюючі IgG, IgM, лімфоцити і макрофаги) імунологічні механізми захисту трахеобронхіального дерева [12, 20, 43]. Саме динамічний баланс усіх цих складових забезпечує складність і багатогранність протекційних механізмів фізіологічного функціонування органів дихання.

Одним з провідних специфічних компонентів є sIgA, що відіграє важливу роль у захисті респіраторного тракту. Даний фактор синтезують плазматичні клітини, які концентруються навколо бронхіальних залоз, тому вміст sIgA в бронхіальному слизі значно вищий в проксимальних відділах бронхіального дерева [10]. Для sIgA характерною є протимікробна дія: він зменшує адгезію мікроорганізмів до слизової оболонки, потенціює впливи лізоциму і лактоферину, антитілозалежну клітинну цитотоксичність, запобігає розмноженню вірусів, перешкоджає утворенню аутоантитіл [47]. Відомим є факт, що недостатність sIgA при патології органів дихання призводить до активації патогенних мікроорганізмів [47].

Гуморальні фактори місцевого захисту трахеобронхіального дерева представлені бактерицидними речовинами, лізоцимом і лактоферином, інтерфероном, інгібіторами протеїназ, комплементом [21]. Наукові дослідження свідчать, що основними джерелами лізоциму є нейтрофіли, альве-

олярні макрофаги, бронхіальні залози [33]. Розщеплюючи полісахаридну частину клітинної мембрани, викликаючи лізис бактерій, регулюючи хемотаксис нейтрофілів і продукування ними токсичних кисневих радикалів, збільшуючи швидкість поглинання бактерій і проліферацію лімфоцитів, лізоцим регулює інтенсивність запальних реакції і впливає на фагоцитоз, що є вкрай важливим для процесів стабілізації перебігу хронічного обструктивного захворювання легень [33]. Станом на сьогодні доведено, що у фазу загострення хронічного обструктивного захворювання спостерігається суттєве зниження рівня лізоциму, проте залишається не вивченим динаміка даного показника у фазу ремісії та вплив базових схем терапії на його відновлення.

Стратегічною ланкою місцевого захисту бронхо-легеневої системи є інтерферони, що продукувалися лейкоцитами і макрофагами, β -фібробластами, активованими Т-хелперами і НК-клітинами, Т- і В-лімфоцитами, ендотеліальними й епітеліальними клітинами, НК-клітинами [21, 25]. Інтерферони регулюють синтез білка в клітинах, пригніблюють реплікацію вірусів, володіють антипроліферативним, імуномодулюючим й антибактеріальним ефектом [5, 21, 34].

Найбільш детально у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень вивчений IFN- γ , який продукується активованими макрофагами та Т-лімфоцитами і забезпечує стимуляцію вироблення IL-1 β та IL-2, стимуляцію синтезу імуноглобулінів, індукцію мікробоцидних продуктів метаболізму кисню (вільних радикалів) [21, 34].

Проте, як йшлося вище, поряд із низкою позитивних рис існують і патологічні точки прикладання для IFN- γ . Головними ефектами IFN- γ , що відіграють суттєву роль у патогенезі пролонгації запалення бронхів, на нашу думку, є:

- посилення експресії антигенів клітинних мембран збудників, включаючи антигени HLA I і II класів, Fc-рецептори, що призводять до активації макрофагів [16, 42]. Проте надто високі рівні даного трансмітера стимулюють і так звані “непрофесійні фагоцити” – фібробласти та епітеліальні клітини, що, у свою чергу, веде до зростання адгезивної здатності мембран неуражених клітин і прискорення їх альтерації з формуванням замкненого патологічного кола прогресування хвороби [6, 21];

- тривала дія високих рівнів IFN- γ на епітеліальні клітини призводить до активації синтезу індоламіну-ферменту, що запускає кисень- і NADPH+H-залежний феніл-кінуреніновий цикл деградації триптофану на зовнішній мембрані мітохондрій в цитозолі [42]. Виснаження внутріклітинного пулу триптофану викликає стрес-реакцію, наслідком якої є формування патологічних морфологічних форм збудників та їх подальшу антибіотикорезистентність, що апріорі буде відображається частими загостреннями хронічного обструктивного захворювання легень [6, 16].

Слід зазначити, що речовини, які виступають у ролі гуморальних факторів захисту (Ig, лізоцим, лактоферин), створюють на поверхні слизової оболонки трахео-бронхіального дерева бактерицидний шар, функціонування якого залежить від стану епітелію, його морфологічної цілісності і

метаболической активности [10]. Власне тому, на наш погляд, виникає необхідність комплексної оцінки як морфологічних змін слизової оболонки бронхів, так і бар'єрних факторів її захисту.

На сучасному етапі виявлено ряд фізіологічних параметрів, які приймають участь у порушенні саногенетичних процесів при формуванні та подальшому прогресуванні пролонгації запального процесу в бронхах. Більшість праць у цьому напрямку сфокусовано на цитокінах, які не мають прямого впливу на тригери фази загострення, а здебільшого викликають зміни в клітинах у вогнищі ураження [21, 43]. Відомо й ряд досліджень вітчизняних та зарубіжних авторів щодо вивчення імунної відповіді на рівні взаємодії імункомпетентних клітин та ряду цитокинів при досліджуваній патології [4, 15, 21]. Особливої уваги заслуговує так звана прозапальна ланка інтерлейкінового профілю, гіперпродукування якої призводить до дисбалансу в системі гомеостазу і супроводжується різноплановими змінами механізмів патогенезу, клініки та прогнозування захворювання [1].

Ми погоджуємося з думкою Н.Г.Горовенко (2009) про те, що саме від локального продукування про- та протизапальних цитокинів залежить характер розвитку і динаміка перебігу запалення в бронхіальному дереві, а також інтенсивність відповідного медикаментозного навантаження на пацієнта [3].

На погляд К.Ф.Чернушенка (2003) та інших авторів, надзвичайно важлива роль в імюнопатогенезі негоспітальних пневмоній належить стану місцевого імунітету, проте критерії цих порушень потребують подальшого глибокого вивчення з метою вдосконалення та оптимізації підходів до режимів лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [9].

Дослідниками відзначено, що в патогенезі формування хронічного обструктивного захворювання легень має значення ІІ-6, який продукується активованими моноцитами, макрофагами, ендотеліальними клітинами, фібробластами, активованими Т-клітинами [Kishimoto ea 1989], а також рядом клітин, які не є імунocyтaми [37, 42]. Даний цитокін є одним із найбільш активних трансмiтерiв, що беруть участь у реалізації імунної відповіді і запальної реакції [42]. Проміненна роль ІІ-6 пов'язана з його участю у якості кофактора при диференціації В-лімфоцитів, їх дозріванні і перетворенні в плазматичні клітини, які секретують імуноглобуліни [21]. Таким чином, стабілізація даного трансмітера на фізіологічних рівнях, на нашу думку, могла б у подальшому сприяти й відновленню захисних функцій з боку специфічних імунологічних механізмів захисту трахео-бронхіального дерева (sIgA, циркулюючі IgG, IgM, лімфоцити і макрофаги).

Крім цього, ІІ-6 сприяє експресії рецептора ІІ-2 на активованих імунocyтaх, iндукує продукування ІІ-2 Т-лімфоцитами [21], а також, на думку Кита М. (1992), стимулює їх проліферацію, володіє слабкою протівірусною активністю [Nordan ea 1987], посилює ІІ-3-залежну проліферацію стовбурової кровотворної клітини [Koike ea 1988], дозрівання

мегакаріоцитів [Ishibashi ea 1989], проліферацію попередників гранулоцитарної або макрофагальної лінії [Sehgal ea 1989] [21]. Окрім цього, IL-6 приймає участь в регуляції індукції фібриногену, алантисхімотрипсину, ал-кислого глікопротеїну, гаптоглобіну, сироваткового амілоїду А, С-реактивного білка, ал-антитрипсину и $\alpha 2$ -макроглобуліну [21]. Дуже важливим моментом, на наш погляд, є й те, що IL-6 безпосередньо причетний до синтезу й регуляції гострофазних білків, що сприяють активації запалення, а відтак і генерації фази загострення хронічної патології органів дихання [21]. Під час розвитку гострої фази запалення рівень IL-6 в сироватці крові корелює з рівнем С-реактивного білка та з рівнем лихоманки у хворого [21, 37].

Між прозапальними цитокінами, для яких характерні синергічні ефекти, існують достатньо складні регулюючі взаємовідносини. Приміром, IL-6 інгібує продукування IL-1 і TNF- α , які, в свою чергу, є активними індукторами синтезу IL-6 [21, 37, 37]. За механізмом зворотного зв'язку, IL-6 через гіпоталамус-гіпофізарну регуляторну ланку посилює продукування кортизолу, який, в свою чергу, діє на печінку, інгібує як експресію гену IL-6, так і генів інших прозапальних цитокінів [21], що сприяє, на наш погляд, лише зменшенню інтенсивності запальних змін при збереженні субстрату для пролонгації морфологічної перебудови бронхіального дерева при хронічному обструктивному захворюванні легень .

Одну з ключових ролей в процесі перебігу запального процесу і переходу фази загострення в фазу ремісії хронічного обструктивного захворювання легень відіграє IL-4 [42]. Цей лімфокін продукується Т-клітинами (Th 2) і є фактором диференціації Т- і В-лімфоцитів [42]. IL-4 слугує кофактором проліферації недиференційованих В-лімфоцитів, а також індукує в цих клітинах синтез IgE та IgG [21]. Дисрегуляція секреції IL-4 є ключовою в розвитку патології органів дихання, що підтверджується рядом досліджень, якими доведено, що мононуклеари периферійної крові хворих легеневиими захворюваннями мають посилену відповідь на рекомбінантний IL-4 в порівнянні з відповіддю мононуклеарів здорових донорів [21]. Відомим є й факт збільшення синтезу IgE у відповідь на стимуляцію IL-4, що провокує посилення IgE-стимульованого синтезу цитокинів (IL-4, IL-5, IL-6) опасистими клітинами [42].

Проте, головним напрямком дії IL-4 є здійснення регуляції утворення широкого спектру цитокинового каскаду: обмеження синтезу макрофагами прозапальних IL-1b, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , утворення високоактивних метаболітів кисню, оксиду азоту, що є особливо актуальним при оцінці балансу між процесами стабілізації та активації перебігу хронічного обструктивного захворювання легень [21, 42].

У наукових працях [6, 28] відмічено, що в патогенезі становлення та прогресування хронічного обструктивного захворювання легень приймає участь TNF α . TNF α відіграє одну з ключових ролей у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень шляхом підсилення запальних реакцій та стимуляції секреції слизу через активацію епітеліа-

льних клітин, моноцитів, макрофагів і нейтрофілів [21, 28]. Даний трансмітер забезпечує й подальше прогресування патології, аж до розвитку емфіземи легень та ряду системних проявів посередництвом звільнення протеїназ, у тому числі нейтрофільної еластази та металопротеїнази-9, а також здатністю до індукції процесів апоптозу в м'язових клітинах [21].

На думку J. Ortaldo et al. (1986), TNF відноситься до родини літичних факторів імунної системи [44]. Встановлено, що додавання антитіл до TNF α зменшує інгібуючу дію макрофагів на продукування бактеріальної ДНК [26, 28]. Ультраструктурний аналіз виявив, що інгібування росту мікроорганізмів може частково реверсувати при одночасному додаванні TNF α і моноклональних антитіл до IFN- γ , що підкреслює роль останнього як медіатора протимікробної дії TNF α [26, 28]. Дане твердження є надзвичайно важливим для розуміння умов активації вірусно-бактеріального компонента в процесах генерації запальної відповіді при хронічному обструктивному захворюванні легень, оскільки за умови дефіциту IFN- γ високі рівні TNF α не здатні впливати на елімінацію збудника. Проте, надмірна кількість TNF α , опосередковано через IL-1 β , активує проліферацію основних клітин сполучної тканини, сприяючи фіброутворенню, а також підвищує адгезивну здатність лімфоцитів стосовно ендотелію судин і реактивує фагоцитарну активність фібробластів та епітеліальних клітин, що, імовірно, мало б сприяти процесам ремоделювання бронхів [26, 28, 41].

В Україні та інших державах проведено цілий спектр глибоких наукових досліджень [4, 43] імунної відповіді та її ролі в становленні й перебігу хронічного запального процесу в бронхіальному дереві, де вказується на стійкі порушення імунного захисту на рівні субпопуляційного спектру T- і B-лімфоцитів, імуноглобулінів, інтерлейкінів та лейкотрієнів, лізоциму, проте дані роботи сконцентровані, здебільшого, на оцінці динаміки тих чи інших показників у фазі загострення патології і не враховують можливості імовірної динаміки протягом фази ремісії.

Особливістю хронічного обструктивного захворювання легень є запальна активність нейтрофілів, дисбаланс інгібіторів протеїназ що прогресує (при зростаючій активності протеїназ), оксидантний стрес, що ініціюють багатоетапний процес морфофункціональної перебудови слизової трахео-бронхіального дерева [22].

Нейтрофільний лейкоцит розглядається як клітина-ефектор у системі каскадних реакцій взаємодії з лімфоцитами, макрофагами, тромбоцитами і фібробластами [39]. У трахео-бронхіальне дерево вони мігрують із кровеносного русла [30]. Завдяки власній цитокіновій мережі нейтрофіли здатні модулювати інтенсивність і спрямованість відповіді на патогенні агенти, кооперуватися з навколишньою сполучною тканиною, імунокомпетентними клітинами [30]. Наприклад, у процесах елімінації ліпополісахаридів бактеріальних клітин нейтрофіли розглядаються як основна транспортна система [30]. Інфільтрація стінок бронхів нейтрофілами та активація їх протеолітичної активності можуть наставати внаслідок закислення слизової обо-

лонки бронхів й без участі бактеріальних стимулів, приміром в умовах гіпоксії [9, 30]. Саме нейтрофільне запалення в умовах дисфункції антипротеазного захисту відповідальне за прогресування фіброзних змін, деформацію й облітерацію дрібних бронхів, формування незворотної обструкції дихальних шляхів. Існує думка, що значний нейтрофіліоз у біологічно активних середовищах відображає високу активність і поширення ендобронхіту [24].

Запалення в бронхах характеризується реструктуризацією складових елементів стінки, лімфогістіоцитарною інфільтрацією та фіброзом усієї стінки бронха, збільшенням числа фібробластів, збільшенням об'єму колагену, утворенням рубцевої тканини та зменшенням частки гладком'язових клітин [32]. Патологічний процес призводить до розвитку ригідності стінки бронхіоли, звуження її просвіту, збільшення внутрішньобронхіального опору, тобто до фіксованої незворотної обструкції дихальних шляхів [17, 22, 32]. Збільшення залишкового об'єму в респіраторній тканині легень викликає зміни конфігурації альвеол, зменшення площі альвеолярної поверхні, запусніння капілярного русла альвеолярної стінки, порушення еластичного каркасу міжальвеолярних перетинок [17, 32].

Особливої агресії перебіг хронічного обструктивного захворювання легень набуває у II стадії з початком морфологічної перебудови дихальних шляхів, наслідком яких є ремоделювання бронхів і подальше галопуюче прогресування його системних проявів.

Ремоделювання дихальних шляхів є патологічним процесом, що спостерігається при хронічних запальних і обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. За даними Р.К. Jeffery (2004) фіброзні зміни мають вирішальне значення в перебудові дихальних шляхів [35]. На наш погляд, вірогідною є думка Р. J. Barnes (2003) про те, що хронічні пошкодження та дефектне відновлення поверхневого епітелію може призвести до стійкої активації хронічного запального процесу з подальшою хронічною секрецією цілого ряду прозапальних цитокінів та хемотаксичних факторів, які в надалі керуватимуть хронічним запаленням та ремоделюванням [22]. Ці біологічноактивні речовини містять у собі епітеліальні-фактор росту, трансформуючий фактор росту- β , інсулін-подібний фактор росту, тромбоцитарний фактор росту, основний фактор росту фібробластів, і ендотелін, деякі з яких здатні викликати проліферацію субепітеліальних фібробластів і заохочення диференціації та активацію міофібробластів [46]. Ми підтримуємо думку Р.К. Jeffery (2004), що така відповідь, ймовірно, призведе до потовщення епітеліальної ретикулярної базальної мембрани, а також викличе зміни в більш глибоких структурах, у тому числі гладких м'язів бронхів, слизсекретуючих залоз і стінках судин [35].

Для базальної мембрани є характерною унікальна форма колагену – тип IV, який синтезуються фібробластами [38, 48]. Окрім цього, споріднені фібробластам клітини такі, як остеокласти та хондробласти, й самі здатні до синтезу колагену [48]. Нещодавно почали досліджувати експресію і функції мускаринових рецепторів у легневих фібробластах, які

здійснюють стимулюючий вплив на синтез колагену [31, 40]. Колаген IV синтезується у формі попередника – проколагену. Синтез α -ланцюгів проколагену відбувається за допомогою полірибосом гранулярної ендоплазматичної сітки [38]. Синтезовані ланцюги є довшими на 13 нм. Протягом 3 хвилин у ланцюгу, що синтезується, відбувається гідроксилювання певного числа включених пролінових і лізинових залишків, а синтез усього ланцюга триває від 5 до 6 хв. На клітинній поверхні фібробласта залишкові хвостові ділянки α -ланцюгів відщеплюються посередництвом ферменту пептидази, таким чином, молекула проколагену перетворюється на молекулу тропоколагену, яка відтак трансформується у колагенові фібрили [14, 48]. Проте, колаген IV типу не втрачає залишкові пептиди після секреції фібробластами. Ці пептиди сприяють утворенню довгих фібрил шляхом латеральної конденсації „бік у бік” [48]. Спочатку відбувається з'єднання двох ланцюгів С-кінцевими відділами з утворенням димерів, які N-кінцями асоціюють з трьома іншими молекулами і у такий спосіб розповсюджується в ширину [14]. Результатом такої асоціації є рухома багаточасова структура, стабілізована дисульфідними й іншими ковалентними зв'язками [14]. До складу базальної мембрани, окрім колагену IV типу, входить гепарансульфатний протеоглікан (перлекан), глікопротеїни (ламінін і ентактин) [14]. На наш погляд, потовщення епітеліальної ретикулярної базальної мембрани та подальші зміни в більш глибоких структурах: гладких м'язах бронхів, келихоподібних залозах, стінках судин на тлі постійно прогресуючого в умовах наростаючої гіпоксії синтезу колагену IV типу, будуть сприяти як наростанню клініко-функціональних проявів хронічного обструктивного захворювання легень із подальшими системними проявами, так і генерувати потребу до збільшення інтенсивності медикаментозної терапії. Власне тому, на нашу думку, пошук лікувально-реабілітаційних програм, які б впливали на нормалізацію балансу колагену IV типу, є одним із стратегічних завдань у плані можливостей впливу на процеси перебудови бронхів та модифікації хронічного обструктивного захворювання легень.

Низкою наукових праць К.Ф.Чернушенко (2003), Ю.І.Фещенка та співавт. (2008) відзначено, що наріжною проблемою сучасної медичної науки є нормалізація регенераторно-репаратного потенціалу слизової респіраторного тракту та порушення чи неповноцінне відновлення бар'єрної функції легень, одним із ключових компонентів якої є сурфактантна система [13, 16].

За літературними повідомленнями [45], до даної системи відносяться: власне сурфактант легень (поверхнево-активна плівка із упорядкованих і просторово орієнтованих фосфоліпідних і ліпопротеїдних комплексів, адсорбованих на межі розподілу фаз рідина-повітря); гіпофаза (підстилаючий гідрофільний шар); клітинний компонент системи сурфактанта легень (пневмоцити 2-типу, альвеолярні макрофаги, проміжні пневмоцити, клітини Клара) [19]. Альвеолярний шар сурфактанта представлений мономолекулярною плівкою структурованих фосфоліпідів і

протеїнів, адсорбованих на міжфазній границі “рідина-повітря” і гіпофазою – шаром рідини на альвеолярному епітелії [27]. Як відомо, головними продуцентами сурфактанту є пневмоцити II типу, які розвиваються з кубовидного епітелію дистального відділу дихальних шляхів з 25-26 тижня гестації [27]. Існують дані, які свідчать про те, що допоміжним джерелом поверхнево-активних речовин є клітини Клара, розташовані на рівні термінальних бронхіол [19].

Сурфактант легень раніше розглядався виключно як антиателектатичний фактор [27]. В даний час відзначено, що шар сурфактанту, що містить активні фосфоліпіди, забезпечує не тільки прохідність дистальних відділів респіраторного тракту, безпосередньо прилягаючи до епітелію, він також захищає його від зовнішніх агентів [27], тобто виконує функцію неспецифічного захисту легень [45].

Із сурфактантом пов’язаний кліренс вмісту бронхіол у дистальних відділах і в зоні функціонування вільчастого епітелію, де його спорідненість із групою кислих муцинів сприяє утворенню комплексу муцини-сурфактант, що змінює реологічні властивості трахеобронхіального секрету [45]. Як один із складових аерогематичного бар’єру, сурфактант регулює процеси абсорбції і транспортування кисню за градієнтом концентрації, вологовиділяючу і детоксикуючу функцію легень, підтримує оптимальний рівень фільтраційного тиску в системі легеневої мікроциркуляції, модулює імунну відповідь, виявляє бактерицидні властивості й стимулює продукування цитокінів альвеолярними макрофагами [45].

Установленим є факт участі сурфактантної системи легень у регуляції місцевої та загальної імунної відповіді при легеневій патології [45]. Роботами ряду вітчизняних і зарубіжних авторів [7, 45] доведено участь сурфактанта у протибактеріальному захисті, де він виступає неімунним опсоніном для фагоцитозу альвеолярними макрофагами бактеріальних частинок. Відомі наукові роботи [7, 45], які вказують на участь в ідентифікації ряду мікроорганізмів білків сурфактанту SP-A та SP-D. Водночас побутує думка, що при прогресуванні чи хронізації перебігу бронхо-легеневої патології спостерігається зменшення у бронхоальвеолярному вмісті їх кількості [49].

Watford W.T. і співавтори (2001) вважали, що сурфактант протеїн-A зв’язується з водорозчинними глікопротеїнами політантів і бактеріальними ліпополісахаридами, активуючи фагоцитарну активність альвеолярних макрофагів, хемотаксис і продукування ними активного кисню і цитокінів [49].

Працями J.R. Wright (2007) чітко встановлено, що окремі компоненти сурфактанту, підсилюючи експресію манозних рецепторів макрофагів, сприяють загибелі позаклітинних патогенних бактерій, але одночасно здатні потенціювати розвиток внутріклітинно паразитуючих збудників, що, безсумнівно, необхідно враховувати у разі призначення етіотропного лікування [50]. Достеменно відомим є факт, що сурфактант та інгібуючі його речовини конкурують за поверхневий простір альвеол і бронхів, причому наявність запального процесу чи періодична його активація при хронічному обструктивному захворюванні легень забезпечує продукування

каскаду речовин із інгібіторними властивостями і, як наслідок, відбувається депресія поверхневоактивної фракції сурфактантної системи легень [50]. Проте, на наш погляд, потребують подальшого вивчення аспекти функціонування даної системи та резервні можливості її реактивації в умовах стабілізації перебігу хронічного обструктивного захворювання легень.

Сурфактант, що покриває поверхню бронхіол, бронхо-альвеолярних ходів, надходить із альвеол [50]. Доведено, що при затримці виведення слизу та продуктів ексудації, сурфактант може бути заміщений та інактивований в термінальних бронхіолах у тих випадках, коли наявний дефект мукоциліарного кліренсу чи присутнє тривале перевантаження системи альвеолярних макрофагів [50].

Ми поділяємо думку ряду провідних вчених, що метаплазія слизової оболонки бронхіального дерева при хронічному обструктивному захворюванні легень імовірно здатна призводити до заміщення сурфактанта секретом із келихоподібних клітин, наслідком чого буде звуження і закриття дрібних бронхів та бронхіол [49].

Відомо, що хронічне обструктивне захворювання легень та інші запальні захворювання легень супроводжуються змінами поверхневоактивних властивостей сурфактанта, причому ступінь цих змін, як зауважувалось, залежить від активності та тяжкості запального процесу [7]. Відповідно до досліджень Б.І.Гельцера і Ю.В.Майданова (1997), вже за наявності факторів ризику розвитку хронічного бронхіту зміни сурфактанта легень корелюють із підвищеним виведенням насичених жирних кислот [2]. У міру прогресування запальних і дистрофічних змін у трахеобронхіальному дереві, порушень бронхіальної прохідності й ряду інших факторів, що індукують навантаження на респіраторний відділ, відбувалося подальше ушкодження сурфактантної системи легень, обумовлене активацією ліполітичних процесів [2].

В умовах перевантаження альвеолярних макрофагів, що створюються в процесі дестабілізації хронічного запального процесу в бронхах, блокується активна рециркуляція між внутрішньоклітинним та позаклітинним сурфактантом, що унеможливує подальше використання фосфоліпідів та викликає дефіцит поверхнево-активних фракцій сурфактанту [7]. На думку Р.Г.Процюка (1990), легенева гіпертензія та розлади мікроциркуляції, які виникають при запальній патології органів дихання, призводять до різкого зменшення кількісних і якісних характеристик системи сурфактанту легень [11]. Проте, головним фактором, що моделює зменшення поверхнево-активних властивостей сурфактанта легень залишається хронічна гіпоксія й, на нашу думку, власне усунення її буде сприяти відновленню роботи сурфактантної системи легень загалом [50].

Проведений вище аналіз наукової літератури демонструє нові погляди на патогенез хронічного обструктивного захворювання легень як на багатокомпонентну патологію, що викликає структурні зміни дихальних шляхів, дисфункцію мукоциліарного кліренсу, запальну імуноопосередковану реакцію з боку дихального тракту, що в сумі призво-

дять до порушення функції зовнішнього дихання та розвитку значних системних компонентів.

Саме наявність невіршених проблем у формуванні сприятливих умов генерації фази загострення, яка розцінюється як ускладнення перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, затрудненість випереджувального діагностування можливої дестабілізації перебігу даної патології, диктують необхідність поглибленого вивчення причин і механізмів періодичної активації запального процесу в умовах морфологічної перебудови слизової оболонки бронхів.

Література

1. Возианов А. Ф. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства / А. Ф. Возианов, А. К. Бутенко, К. П. Зак. – Київ: Наукова думка, 1998. – 320 с.
2. Гельцер Б. И. Функциональная активность сурфактанта легких при хроническом бронхите / Б. И. Гельцер, Ю. В. Майданов // Терапевт. арх. – 1997. – Т.69, №3. – С. 9-12.
3. Горовенко Н. Г. Перспективы диагностики и лечения ХОЗЛ в Украине / Н. Г. Горовенко // Здоров'я України. – 2009. – №23. – С. 36-37.
4. Давыдченко С. В. Значимость оценки состояния иммунитета для диагностики степени тяжести хронического обструктивного бронхита [Матеріали ІІІ з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, Київ 25-28 травня 2003р.] / С. В. Давыдченко, И. М. Лаптева, З. В. Лавор // Укр. пульмон. журн. – 2003. – № 2. – 155 с.
5. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и алергология / Г. Н. Дранник. – Одесса: Астропринт, 1999. – 600 с.
6. Ершов Ф. И. Нарушения в системе интерферона у пациентов с вирусцированными и хламидийными инфекциями / Ф. И. Ершов, Л. В. Антонова, С. С. Григорян // Вопр. вирусологии. – 1996. – № 4. – С. 172-174.
7. Загорулько А. К. Сурфактантная система легких и заместительная сурфактантная терапия / А. К. Загорулько, А. А. Биркун, Н. Ю. Новиков. – Симферополь, 1995. – 74 с.
8. Наукові досягнення інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського за 10 років незалежності України / [Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. М. Петренко, В. О. Юхимець и др.] // Укр. пульмонол. журн. – 2001. – №2. – С. 5-14.
9. Оцінка функціональної активності фагоцитуючих клітин як метод прогнозу характеру перебігу туберкульозу легень / [Л.П.Кадан, К.Ф.Чернушенко, В.М.Петренко, О.Р.Панасюкова та ін.] // Матеріали ІІІ з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, [Київ], 25-28 травня 2003р. // Укр. пульмон. журн. – 2003. – №2. – С.193.
10. Палеев Н. Р. Болезни органов дыхания: руководство для врачей [текст] / Н. Р. Палеев. – М.: Медицина, 2000. – 726 с.
11. Процок Р. Г. Сурфактантная и антисурфактантная система легких / Р. Г. Процок. – Харьков, 1990. – С. 66-68.
12. Тернер-Уорвик М. Иммунология легких / М. Тернер-Уорвик. – М.:

- Медицина, 1982. – 342 с.
13. Фещенко Ю. І. Актуальні питання діагностики і лікування хронічного обструктивного захворювання легень: Матеріали IV з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, [Київ], 20-22 жовтня 2008р. / Ю. І. Фещенко // Укр. пульмон. журн. – 2008. – №2. Додаток. – С.7-13.
 14. Хем А. Гистология / А. Хем, Д. Кормак. – М.: Ми, 1983. – Т. 2. – С. 53-71.
 15. Чернушенко Е. Ф. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. – К.: Здоров'я, 1981. – С. 205-209. [K106]
 16. Чернушенко К. Ф. Імунопатогенез бронхіальної астми / К. Ф. Чернушенко // Нова медицина. – 2003. – № 1 – С. 18-21.
 17. Черняев А. Л. Патологическая анатомия легких: атлас; под ред. Чучалина А.Г. / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова. – М.: Атмосфера, 2004. – 112 с.
 18. Clara cell secretory protein: levels in BAL fluid after smoking cessation / O. Anderson, T. N. Cassel, C. M. Skold, A. Eklund, J. Lund, M. Nord // Chest. – 2000. – Vol. 118. – P. 180-182.
 19. Pulmonary Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P. J. Barnes, B. Chowdhury, S. A. Kharitonov, H. Magnussen, C. P. Page, D. Postma, M. Saetta // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 6-14.
 20. Barnes P. J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // Pharmacol Rev. – 2004. – Vol. 56. – P. 515-548.
 21. Barnes P. J. New concepts in chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // Annu. Rev. Med. – 2003. – Vol.54, №1. – P. 113-129.
 22. Safety of Sputum Induction During Exacerbations of COPD / E. Bathoorn, J. Liesker, D. Postma, G. Koeter, A. J. M. van Oosterhout, and H. A. M. Kerstjens // Chest. - February 1, 2007. – Vol.131, №2. – P. 432-438.
 23. Long-term repeatability of induced sputum cells and inflammatory markers in stable, moderately severe COPD / K. M. Beeh, J. Beier, O. Kommann, A. Mander, R. Buhl // Chest. – 2003. – Vol.123. – P. 778-783.
 24. Bradley J. Clinical Immunology / J. Bradley, J. McCluskey. – Oxford University Press, 1997. – P. 572.
 25. Differences in local versus systemic TNF α production in COPD: inhibitory effect of hyaluronan on LPS induced blood cell TNF α release / M. A. Dentener, R. Louis, R. H. E. Cloots, M. Henket, E. F. M. Wouters // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 478-484.
 26. Dorrington K. L. Development of the concept of a liquid pulmonary alveolar lining layer / K. L. Dorrington, J. D. Young // Br. J. Anaesth. – 2001. – Vol.86, №5. – P. 614-617.
 27. Tumour necrosis factor gene polymorphisms are associated with COPD / L. J. Silveira, Y. E. Miller, A. L. Friedlander, G. P. Cosgrove, E. D. Chan, L. A. Maier, and R. P. Bowler // Eur. Respir. J., May 1, 2008. – Vol.31, №5. – P. 1005-1012.
 28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy

- for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: [http:// www.goldcopd.com /Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=989](http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=989) 2008. (Accessed 17 July 2009)
29. Granulocyte Inflammatory Markers and Airway Infection during Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. D. Aaron, J. B. Angel, M. Lunau, K. Wright [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol.163, №2. – P.349-355.
 30. Haag S. Muscarinic receptors mediate stimulation of collagen synthesis in human lung fibroblasts / S. Haag, S. Mattiesen, U. R. Jurgens [et al.] // *Eur. Respir. F.* – 2008. – Vol.32. – P. 555-562.
 31. Inflammation and remodeling in chronic obstructive pulmonary diseases / Q. Hamid, M. Cosio, S. Lim // *J Allergy Clin Immunol.* – 2004. – Vol.114. – P. 1479–1481.
 32. Influenza Virus Inhibits Lysozyme Secretion by Sputum Neutrophils in Subjects with Chronic Bronchial Sepsis / G. Pang, R. Clancy, M. Cong, M. Ortega [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol.161, №3. – P. 718-722.
 33. Interferon – gamma reduces the capacity of human alveolar macrophages to inhibit growth of *Cryptococcus neoformans* in vitro / C. C. Reardon, S. J. Kim, R. P. Wagner, H. Kornfeld [et al.] // *Amer. J. Resp. Cell Mol. Biol.* – 1996. – Vol.15, №6. – P. 711-715.
 34. Jeffery P. K. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P. K. Jeffery // *Proc Am Thorac Soc.* – 2004. – Vol. 1. – P. 176-183.
 35. Kishimoto T. The biology of interleukin-6 / T. Kishimoto // *Blood.* – 1989. – Vol.74. – P. 1-10.
 36. The repeatability of interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and C-reactive protein in COPD patients over one year / Umme Kolsum, Kay Roy, Cerys Starkey, Zoë Borrill, Nick Truman, Jørgen Vestbo, Dave Singh // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, April 2009. – Volume 4. – P. 149-156.
 37. Reticular basement membrane in asthma and COPD: Similar thickness, yet different composition / Jeroen J. W. Liesker, Nick H. Ten Hacken, Mieke Zeinstra-Smith, Steven R. Rutgers, Dirkje S. Postma, and Wim Timens // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2009. – Vol.4. – P. 127-135.
 38. Mahadeva R. Chronic obstructive pulmonary disease: Experimental animal models of pulmonary emphysema / R. Mahadeva, S. D. Shapiro // *Thorax.* – 2002. – Vol.57, №10. – P. 908-914.
 39. Muscarinic receptors mediate stimulation of human lung fibroblast proliferation / S. Matthiesen, A. Bahulayan, S. Kempkens [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2006. – Vol. 35. – P. 621-627.
 40. Tumor necrosis factor-alpha enhances mRNA expression and secretion of interleukin-6 in cultured human airway smooth muscle cells / S. McKay, S.J. Hirst, M. Bertrand-de-Haas, J.C. de Jongste, H.C. Hoogsteden, P.R. Saxena, H. S. Sharma // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2000. – Vol. 23. – P. 103-111.

41. Mills P. R. Airway Epithelial Cells, Cytokines, and Pollutants / P. R. Mills, R. J. Davies, J. L. Devalia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol.160, №5. – P. 38-43.
42. Muller B. Biomarkers in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: among the blind, the one-eyed is king / B. Muller and M. Tamm // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, October 15, 2006. – Vol. 174, №8. – P. 848-849.
43. Ortaldo J. R. Lymphokine-activated killer cells. Analysis of progenitors and effectors / J. R. Ortaldo, A. Mason and R. Overton // *Journal of Experimental Medicine.* – 1986. – Vol.164. – P. 1193-1205.
44. Osanai K. Function of lung surfactant and its deterioration / K. Osanai // *Rinsho. Byori.* – 2002. – Vol.50, №4. – P. 365-369.
45. Phan S. H. Biology of Fibroblasts and Myofibroblasts / S. H. Phan // *Proceedings of the ATS*, April 15, 2008. – Vol. 5, №3. – P. 334-337.
46. Mucosal Immunity in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Role for Immunoglobulin A? / C. Pilette, S. R. Durham, J.-P. Vaerman, and Y. Sibille // *Proceedings of the ATS*, April 1. – 2004. – Vol.1, №2. – P. 125-135.
47. Ross R. Wound healing and collagen formation / R. Ross, N. B. Everett, R. Tyler // *J. Cell Biol.* – 1970. – № 4. – P.645.
48. Surfactant Protein A Regulates Complement Activation / Wendy T. Watford, Jo Rae Wright, C. Garren Hester, Haixiang Jiang and Michael M. Frank // *The Journal of Immunology.* – 2001. – Vol.167. – P. 6593-6600.
49. Wright J. R. Immunomodulatory functions of surfactant / J. R. Wright // *Physiol. Rev.* 1997. – Vol.77. – P. 931.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 5.11.2009 р.
Рекомендовано до друку д.м.н., професором **Вакалюком І.П.***

PATHOGENETIC MECHANISMS OF FORMATION AND PROGRESSION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

M. O. Kulynych-Miskiv, M. M. Ostrovskyy

*Ivano-Frankivs'k national medical university;
department of internal medicine №3;
76000, Ivano-Frankivs'k, st. Galich, 2*

An overview of the literary problems of the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Presented recommendations "Global Strategy: diagnosis, treatment and prevention of COPD (GOLD), European Respiratory Society (ERS), American Thoracic Society (ATS) and a protocol of care for diagnosis and treatment of COPD. The importance of using modern technologies in the diagnosis of chronic Obstructive Lung Disease. The analysis of scientific literature demonstrates the new views on the pathogenesis of

chronic obstructive pulmonary disease, as a multi-pathology, which causes structural changes of airway dysfunction mucociliary clearance, inflammatory immune response mediated by the respiratory tract, which in sum leads to dysfunction of respiratory and Development major system components.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, pathogenesis, endobronchial system of protection.*