

УДК 616.24

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ДЛЯ ВЕРОЯТНОСТНОЙ ОЦЕНКИ РИСКА  
ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ****DIAGNOSTIC SYMPTOMS FOR A PROBABILISTIC RISK ASSESSMENT  
OF EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE****Е.В. Ефименко <sup>1</sup>, О.А. Ефремова <sup>1</sup>, Э.М. Ходош <sup>2,3</sup>  
E.V. Efimenko <sup>1</sup>, O.A. Efremova <sup>1</sup>, Je.M. Hodosh <sup>2,3</sup>**

<sup>1)</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

<sup>2)</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования  
Украина, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58

<sup>3)</sup> Харьковская городская клиническая больница №13  
Украина, 61072, г. Харьков, просп. Ю. Гагарина, 137

<sup>1)</sup> Belgorod National Research University  
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

<sup>2)</sup> Kharkov medical academy of postdegree education  
Ukraine, 61176, Kharkov, Korchagintsev St., 58

<sup>3)</sup> Kharkov city clinical hospital №13  
Ukraine, 61072, Kharkov, Yu. Gagarin Av., 137

E-mail: e-fm@live.ru

**Ключевые слова:** ХОБЛ, гиперплазия, аутофагия, металлопротеиназы, инфекционные агенты, курение, дефицит альфа-1 антитрипсина.

**Key words:** COPD, hyperplasia, autophagy, metalloproteinases, infectious agents, smoking, alpha-1 antitrypsin deficiency.

**Аннотация.** В данной статье представлен обзор исследований различных факторов, приводящих к морфологическим изменениям и хронизации процессов, характерных для хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Данное заболевание является одним из наиболее распространенных среди патологий дыхательной системы. В РФ ХОБЛ занимает первое место в структуре болезней органов дыхания, существенно опережая бронхиальную астму и пневмонию. Учитывая последние данные эпидемиологических исследований, число незарегистрированных больных ХОБЛ в РФ может превышать 11 млн. человек.

Длительное время сменяются теория за теорией возникновения заболевания, но до сих пор проблема остается нерешенной, исходя из данных современных исследований заболеваемости и темпов распространности. Высокие риски прогрессирования заболевания и рецидивов являются основными предикторами роста случаев инвалидизации и смертности. Для предупреждения развития ХОБЛ главные роли должны играть ранняя диагностика и профилактика. Идентификация пациентов с высоким риском развития ХОБЛ, особенно в случаях, требующих госпитализации, имеет огромное значение. Тяжелая легочная гипертензия является серьезным осложнением на поздних стадиях ХОБЛ и прогнозирует увеличение частоты обострений, хотя сосудистые нарушения легких могут возникать уже на ранних стадиях заболевания. Поэтому необходимо учитывать современные исследования и внедрять новейшие разработки в общемировую практику борьбы с ХОБЛ. Непосредственно воздействуя на социальнозначимые показатели здоровья населения, исследование патогенных факторов способствует выработке определенной тактики профилактики и лечения заболевания, что, несомненно, является актуальным для экономического и социального благополучия страны.

**Resume.** This article presents a review of studies of the various factors leading to morphological changes and the chronicity of the processes, characteristic for the chronic obstructive pulmonary disease (COPD). This disease is one among the most common pathology of the respiratory system. In the Russian Federation COPD occupies the first place in the structure of the diseases of the respiratory system, significantly ahead of bronchial asthma and pneumonia. Given the recent evidence from epidemiological studies, the number of unregistered patients with COPD in Russia may exceed 11 million people.

For a long time has been an alternation from theory to theory of the origin of the disease, but the problem still remains unsolved, based on data from modern studies of incidence and prevalence rates. The high risks of disease progression and recurrence are major predictors of the increase in incidents of disability and mortality. To prevent the development of COPD the early diagnosis and prevention have a major role to play. The identification of the patients with a high risk of developing COPD, particularly in cases requiring hospitalization, is of great importance. Severe pulmonary hypertension is a serious complication in the later stages of COPD and predicts an increase in the frequency of exacerbations, although lung vascular disorders may occur already at early stages of disease. Therefore, it is necessary to take into account the modern research and introduce the latest developments in the global practice of COPD. Influencing the socially significant indicators of the population health, the investigation of the pathogenic factors contributes to the development of certain tactics of prevention and treatment of the disease, which certainly is relevant to the economic and the social well-being of the country.



**Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)** – это группа обструктивных заболеваний дыхательных путей, включая хронический бронхит, эмфизему легких и хроническую астму, которых объединяет общая картина физиологических симптомов [Schinaman, 2004].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Она затрагивает около 10% населения страны, а ее распространенность среди заядлых курильщиков может достигать 50%. Многие люди страдают от этой болезни в течение многих лет и преждевременно умирают от нее или ее осложнений. ХОБЛ является четвертой ведущей причиной смерти в большинстве промышленно развитых стран, и это, по прогнозам, станет третьей по значимости причиной смерти во всем мире к 2020 году в результате продолжительного воздействия факторов риска ХОБЛ и старения популяции [GOLD, 2015]. Курение табака является основным фактором риска развития ХОБЛ, но и такие факторы, как сжигание органических энергоресурсов, экология являются важной причиной ХОБЛ во многих развивающихся странах [Cosio et al., 2009; Sethi, Murphy, 2008].

В РФ ХОБЛ занимает первое место (55%) в структуре болезней органов дыхания, существенно опережая бронхиальную астму (19%) и пневмонию (14%). По официальным данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ, в 2007 г. в стране было зарегистрировано 2.4 млн. больных ХОБЛ, в 2012 г. – 2.7 млн. больных ХОБЛ. Учитывая последние данные эпидемиологических исследований, число незарегистрированных больных ХОБЛ в России может превышать 11 млн. человек [Российское респираторное общество, 2015].

По данным ВОЗ, показатель смертности при ХОБЛ в Российской Федерации составляет 16.2 на 100 000 населения, что сравнимо с большинством европейских стран: в Германии – 12.5, в Италии – 13.7, в Великобритании – 23.1 [Mannino et al., 2007].

В 2000 году в Соединенных Штатах 726000 пациентов были госпитализированы с острыми обострениями ХОБЛ. Примерно 24 миллиона человек в Соединенных Штатах страдают ХОБЛ по результатам тестирования функции легких. В среднем пациент с ХОБЛ имеет одно-два обострения в год [Cosio et al., 2009; Wenzel et al., 2012].

ХОБЛ характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, в результате чего повышается продукция слизи и нарушается цилиарная функция. Воспалительный процесс приводит к разрушению дыхательных бронхиол, изменению паренхимы и утолщению сосудистой стенки. Вместе с прогрессирующим ограничением воздушного потока и ограничением обмена как кислорода, так и углекислого газа, происходит повышение давления в легочной артерии, и в конечном итоге у некоторых пациентов развивается гипертрофия правого желудочка и правожелудочковая недостаточность (легочное сердце). Ярким клиническим признаком и основным показателем прогрессирования заболевания является экспираторная одышка [Wenzel et al., 2012].

Пациенты с прогрессирующей обструкцией, как правило, становятся все менее подвижными, что приводит к мышечным и сердечно-сосудистым нарушениям. Рост инвалидности способствует социальной изоляции и депрессии, которые широко распространены среди пациентов с тяжелой ХОБЛ [Niewoehner, 2010].

Идентификация пациентов с высоким риском развития ХОБЛ, особенно в случаях, требующих госпитализации, имеет огромное значение. Тяжелая легочная гипертензия является серьезным осложнением на поздних стадиях ХОБЛ и прогнозирует увеличение частоты обострений, хотя сосудистые нарушения легких могут возникать уже на ранних стадиях заболевания [Wells et al., 2012; Speizer, Ware, 2015].

**Гиперплазия и муцин.** Слизистая обструкция мелких дыхательных путей – характерная особенность ХОБЛ даже среди тех пациентов, у которых отсутствует мокрота или имеется эмфизематозный фенотип. И наоборот, пациенты с ХОБЛ, у которых обильное откашливание, могут иметь незначительную обструкцию скорее всего потому, что слизь идет из крупных дыхательных путей и вызывает минимальную окклюзию.

Увеличение образования муцина при ХОБЛ имеет пагубные последствия для состояния дыхательных путей, такие же последствия наблюдаются при астме и кистозном фиброзе, с наличием застоя слизи в дыхательных путях [Fahy et al., 2010]. Гиперплазия играет лишь незначительную роль в увеличении продукции муцина эпителиальной поверхностью. Однако она может играть важную роль в увеличении продукции MUC5B подслизистыми железами при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и кистозном фиброзе [Lange et al., 2015], поскольку объем железы увеличивается до четырех раз в сравнении с нормальным, хотя относительная роль гиперплазии и гипертрофии при этом не определена [Rowe et al., 2005].

MUC5B является формой однотипных полимеров (т.е. MUC5B мономеры соединяются только с MUC5B), собранных в длинные одиночные цепи, а не ветви. Они образуют слизь в форме геля путем нековалентной кальций-зависимой сшивки прилегающих полимеров [Fahy et al., 2010].

Слизистая дисфункция возникает практически при всех воспалительных заболеваниях дыхательных путей. Острые вирусные и бактериальные инфекции и хронические заболевания, такие как первичная цилиарная дискинезия, некистозная бронхоэктатическая болезнь (которая часто является

причиной атипичной микобактериальной инфекции), панбронхиолиты, иммунодефицитные состояния (например, гипогаммаглобулинемия, вирус иммунодефицита человека, трансплантация органов, гематологические и злокачественные заболевания) – у всех есть компонент слизистой дисфункции [Martinez et al., 2008].

Гемофильная палочка, синегнойная палочка, пневмококк и катаральная моракселла обнаруживаются в мокроте у 25–50% взрослых с ХОБЛ. Разнообразие инфекционных агентов растет с увеличением тяжести заболевания, а приобретение новых бактериальных штаммов прямо связано с обострениями ХОБЛ. На основе изучения мышинной модели выявлено, что при ХОБЛ снижение клиренса слизи, связанное с ингаляцией сигаретного дыма, приводит к инфекции дыхательных путей, которая, в свою очередь, ведет к воспалению и фиброзу [Fahy et al., 2010].

**Инфекционные агенты.** Согласно данным некоторых авторов, частота бактериальной контаминации мокроты была схожей как при стабильной ХОБЛ, так и в период обострений. На основании этих наблюдений было сделано заключение, что нет достаточных доказательств в поддержку роли бактериальной инфекции при обострении хронического бронхита.

Однако новые молекулярные, клеточные и иммунологические методики, применяемые в изучении возбудителя, способствовали переосмыслению роли инфекции при ХОБЛ, и существуют значимые доказательства того, что инфекция является основной причиной обострений и вероятным фактором в патогенезе ХОБЛ. В исследованиях с современными методами обнаружения бактерий уже сейчас установлено, что примерно половина обострений вызвана бактериальной инфекцией [Sethi, Murphy, 2008], включающей *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus aureus*, *Chlamydomphila psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteriaceae* [Ходощ, 2015].

Возможный механизм предполагает также вирусную инфекцию, которая является общей у курильщиков. Вирусы могут поддерживать воспалительную среду, образовавшуюся при ХОБЛ [Cosio et al., 2009]. Случаи обострения ХОБЛ совпадают со случаями острых респираторных вирусных инфекций, включая пикорнавирусы, вирус гриппа и респираторно-синцитиальный вирус [Wenzel et al., 2012]. Возрастные изменения, такие, как эпигенетические изменения, субфебрильное хроническое воспаление и старение клеток, могут способствовать развитию эмфиземы легких путем повышения воспаления и нарушением регенерации тканей [Cosio et al., 2009].

**Дефицит  $\alpha$ -1-антитрипсина.** Дефицит альфа-1-антитрипсина увеличивает риск ХОБЛ, заболевания печени и ряд других заболеваний. Является относительно распространенным в европеоидной расе. Распространенность в США – 1 случай на 3000–5000 человек [Silverman et al., 2009].

В 1964 году было установлено, что дефицит альфа-1-антитрипсина связан с эмфиземой [Cosio et al., 2009] и печеночной дисфункцией, которые схожи между собой патологическим накоплением мутантного  $\alpha$ -1-антитрипсина [Choi et al., 2013]. Спустя несколько лет появились сведения, что нейтрофильная эластаза является мишенью для  $\alpha$ -1-антитрипсина. Эти выводы вместе с заметным увеличением числа нейтрофилов и макрофагов в легких курильщиков указывают на связь между нейтрофильной эластазой и макрофагальными протеиназами в качестве основной причины деструкции легких при ХОБЛ [Cosio et al., 2009].

**Окислительный стресс и апоптоз.** Дополнительные механизмы возникновения ХОБЛ включают в себя окислительный стресс, возникающий в результате увеличения активированных нейтрофилов, макрофагов и апоптоза эндотелиальных и эпителиальных клеток. Апоптоз является отчасти следствием нарушения регуляции сосудистого эндотелиального фактора роста, который необходим для роста и выживания эндотелиальных и альвеолярных клеток. Эти события мешают нормальному функционированию легких и восстановлению в ответ на полученные нарушения от сигаретного дыма. Кроме того, остаточные элементы апоптоза могут способствовать усилению воспаления и иммунной реакции [Fahy, Dickey, 2010].

**Курение.** Со времен исследований Флетчера (Fletcher) и его коллег в 1970-х годах, было известно, что превалирующая парадигма патогенеза ХОБЛ состоит в том, что у восприимчивых лиц воздействие твердых частиц, особенно табачного дыма, приводит к клиническому заболеванию через стремительное снижение функции легких. Отказ от курения или, еще лучше, отсутствие его в анамнезе остается основным фактором, определяющим здоровье легких [Speitzer, Ware, 2015; Lange et al., 2015].

Сигаретный дым содержит несколько токсинов, в том числе твердых частиц, химических веществ, окислительных и органических соединений, среди которых акролеин – один из мощных стимуляторов продукции муцина [Fahy, Dickey, 2010].

Сегодняшние курильщики склонны курить меньше сигарет, чем раньше, однако это не всегда приводит к снижению вреда. Среди заядлых курильщиков, которые значительно сократили количество выкуриваемых сигарет в день (на 50% при выкуривании ранее 15 сигарет в день и больше) риск развития инфаркта миокарда и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) по-прежнему был выше, чем среди заядлых курильщиков, которые бросили курить полностью [Speitzer, Ware, 2015].



**Иммунный ответ.** «Гипотеза опасности» Мэтзингера (Metzinger) объясняет развитие врожденного иммунного ответа в развитии ХОБЛ. Мэтзингер предложил, что в развитии заболевания большую роль играет клеточный стресс или повреждение тканей (сигналы опасности) в результате инфекции. Toll-подобные рецепторы (TLRs), которых насчитывается около 15 различных типов, являются датчиками на клетках иммунной системы, распознающими молекулярные паттерны патогенов. Некоторые TLRs также могут инициировать иммунные реакции против поврежденной ткани [Cosio et al., 2009].

В каждом вдохе сигаретного дыма содержится более 2000 соединений ксенобиотиков и 10 свободных радикалов, которые повреждают эпителиальные клетки легких, степень этого повреждения прямо пропорциональна их концентрации. У курящих также наблюдается повреждение соединительной ткани. Продукты, полученные из поврежденных эпителиальных клеток, могут выступать в качестве лигандов для TLR4 и TLR2; при присоединении к соответствующему лиганду происходит активация ядерного фактора  $\kappa B$  (ЯФ- $\kappa B$ ), индуцирующего эпителиальные клетки к выработке медиаторов воспаления [Di Stefano et al., 2002]. Эти медиаторы активируют альвеолярные макрофаги и нейтрофилы, которые в свою очередь секретируют протеолитические ферменты и вместе с активными формами кислорода в дальнейшем повреждают легочную ткань.

Подобные механизмы прослеживаются также при ревматоидном артрите, атерогенезе, рассеянном склерозе и системной красной волчанке. У курильщиков антигены могут быть представлены результатом некроза и апоптоза эпителиальных и эндотелиальных клеток, а также повреждений внеклеточной матрицы. Аутоантигены сами по себе не являются достаточными для развития иммунного ответа или аутоиммунного заболевания, однако, TLRs связывает врожденный и приобретенный иммунитет, что само по себе усиливает патогенный потенциал этих антигенов [Cosio et al., 2009].

**Аутофагия.** Вероятная роль аутофагии была выявлена среди легочных заболеваний, связанных со снижением функции легких. В частности, увеличение аутофагии было связано с пропатогенетическим и проапоптотическим фенотипом хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которая является результатом хронического воздействия сигаретного дыма. Экспрессия гена LC3B-II (основной регулятор образования аутофагосом) и образование аутофагосом выявлялись в легочной ткани у пациентов с ХОБЛ.

Генетический недостаток LC3B (убиквитин-подобный регуляторный белок, участвующий в процессе образования аутофагосомы) у животных, которых длительно подвергали воздействию сигаретного дыма, не приводил к формированию эмфиземы. Исследования связывают стойкое сохранение активности LC3B с ростом апоптоза эпителиальных клеток при воздействии сигаретного дыма. Однако при исследовании альвеолярных макрофагов курильщиков без ХОБЛ были выявлены нарушения сохранения активности и накопление субстратов. Как и другие нарушения агрегации белков, аутофагия может выступать в качестве механизма очистки при данном заболевании [Choi et al., 2013].

**Металлопротеиназы (ММП).** Металлопротеиназы представляют собой семейство протеаз, вызывающих деградацию внеклеточного матрикса, включая коллаген и эластин, участвующих в репарации эпителия и контролирующих активность цитокинов и хемокинов.

В исследованиях отмечены увеличения уровней матрилизина (ММП-7), нейтрофильной коллагеназы (ММП-8) и желатиназы В (ММП-9) у детей с бронхолегочной патологией и тесная корреляция между этими металлопротеиназами. У взрослых, больных раком, пневмонией, ХОБЛ, астмой выявлено присутствие ММП-9. У этих же больных содержание ММП-1, ММП-2 и ММП-3 было в 8–30 раз выше, чем ММП-9 [Winkler et al., 2003].

Альвеолярные макрофаги являются основным источником ММП-12. В легочных и бронхиальных эпителиальных клетках могут образовываться ММП-12 в ответ на сигаретный дым. Demedts и соавт. выяснили, что уровень ММП-12 и его ферментативная активность выше в мокроте пациентов с ХОБЛ, чем в мокроте курильщиков без ограничения дыхательной функции, а также уровень ММП-12 в мокроте обратно коррелирует с показателями функции легких [Demedts et al., 2006].

ММП-12 приводят к снижению упругости паренхимы за счет деструкции легочной паренхимы, что ведет к ограничению потока воздуха в мелких дыхательных путях, характерного для эмфизематозного типа ХОБЛ. ММП-12 могут также активировать латентную форму фактора некроза опухоли  $\alpha$  на поверхности макрофагов и таким образом усиливать хроническое воспаление дыхательных путей у пациентов с астмой и ХОБЛ. Снижение экспрессии ММП-12 может оказывать благотворное влияние на функцию легких у детей с бронхиальной астмой и ХОБЛ [Brusselle, 2009].

**Ригидность артерий.** Ригидность (жесткость) артерий (РА) – изменение диаметра сосуда в ответ на изменение давления. В настоящее время имеется достаточное количество данных, свидетельствующих о важности определения РА стенки как показателя, характеризующего ремоделированные сосуды [McAllister et al., 2007].

Сосудистая патология легких является важным фактором риска развития обострений и смерти от ХОБЛ. Компьютерная томография (КТ) может быть использована для измерения диаметра легочной артерии, а также отношения диаметра легочной артерии к диаметру аорты (отношение ЛА/Ао). Пациенты, у которых отношение ЛА/Ао > 1, имели больше шансов на развитие обострения, чем пациенты с отношением, равным 1 или менее. Также выявлена значимая зависимость между тя-

желыми обострениями и ранним возрастом, негроидной расой, использованием кислородотерапии, застойной сердечной недостаточностью, ночным апноэ, тромбоэмболической болезнью, рефлюкс-эзофагитом, бронхиальной астмой, хроническим бронхитом.

Увеличенный диаметр легочной артерии на КТ может быть следствием ряда патологических процессов, в том числе легочной гипертензии, недиагностированных сердечно-сосудистых заболеваний или их комбинации. Кроме того, местное воспаление ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией и изменениями сосудов меньшего калибра даже у пациентов с умеренной обструкцией [Wells et al., 2012].

По данным крупных эпидемиологических исследований ведущей причиной смерти больных ХОБЛ легкого/среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность (СН) [Макарова и др., 2012].

Исследованиями последних лет установлено, что ХОБЛ характеризуется не только патологическим бронхолегочным процессом, но и рядом системных проявлений, отягощающих течение и прогноз заболевания. Основными из них являются снижение питательного статуса больных, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, анемия. Низкая масса тела (МТ) у больных ХОБЛ отмечалась клиницистами с конца 1950-х годов. Клинические исследования показали, что трофологическая недостаточность (ТН) больных ХОБЛ отрицательно влияет на состояние дыхательной и скелетной мускулатуры, выступает одной из причин развития костного ремоделирования, ассоциируется с увеличением частоты нарушений ритма сердца, декомпенсацией легочного сердца, ухудшает качество жизни больных, способствует прогрессированию заболевания, увеличивает риск летальных исходов [Белобородова и др., 2012].

Тяжесть эмфиземы коррелирует с ревматоидным артритом (каротидно-радиальная скорость пульсовой волны). Эта ассоциация может быть следствием системных эффектов ХОБЛ (воспаление, гипоксия, «окислительный стресс»), влияния факторов окружающей среды (загрязнение), деструкции эластина и других компонентов внеклеточного матрикса как в артериях, так и в легких. Однако не выявлено зависимости активности ревматоидного артрита с курением, возрастом, полом, ОФВ1 [Ходош, Ефремова, 2015; McAllister et al., 2007].

### Заключение

На протяжении более 60 лет одна теория сменяет другую, но до сих пор неизвестен определенный и точный механизм развития ХОБЛ, тем самым сохраняющий лидирующее положение в смертности среди заболеваний дыхательной системы. Высокий риск прогрессирования заболевания и рецидивов ведет к морфологическому изменению легких с дальнейшим развитием дыхательной недостаточности и инвалидизации. Для предупреждения прогрессирования ХОБЛ главные роли должны играть ранняя диагностика и профилактика обострений. Поэтому необходимо учитывать современные исследования и внедрять новейшие разработки в общемировую систему предупреждения и лечения ХОБЛ.

### Список литературы References

Белобородова Э.И., Акимова Л.А., Крицкая Н.Г., Асанова А.В., Семенов Е.В., Бурковская В.А. 2012. Нарушения всасывательной функции тонкой кишки у больных хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая медицина, 1: 55.

Beloborodova E.I., Akimova L.A., Kritskaya N.G., Asanova A.V., Semenenko E.V., Burkovskaya V.A. 2012. Narusheniya vsasyvatel'noy funktsii tonkoy kishki u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkikh [Violations of vsasyvatel'ny function of a small intestine at patients with a chronic obstructive pulmonary disease]. Klinicheskaya meditsina, 1: 55. (in Russian)

Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. 2012. Роль дисфункции эндотелия и ригидности артерий в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. Терапевтический архив, 3: 74–80.

Makarova M.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. 2012. Rol' disfunktsii endoteliya i rigidnosti arteriy v patogeneze khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Dysfunction role an endoteliya and rigidnost of arteries in pathogenesis of a chronic obstructive pulmonary disease]. Terapevticheskiy arkhiv, 3: 74–80. (in Russian)

Российское респираторное общество. URL: <http://www.pulmonology.ru/> (декабрь 2015).

Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo [Russian Respiratory Society]. URL: <http://www.pulmonology.ru/> (accessed December 2015). (in Russian)

Ходош Э.М. 2015. Негоспитальная пневмония: диагностика, тактика ведения и рациональная антибактериальная терапия с использованием препарата Фромилид® уно. Здоровье Украины 21 века, 21: 15–19.

Hodosh E.M. 2015. Negospital'naya pnevmoniya: diagnostika, taktika vedeniya i ratsional'naya antibakterial'naya terapiya s ispol'zovaniem preparata Fromilid® uno [Not hospital pneumonia: diagnostics, tactics of



maintaining and rational antibacterial therapy with use of the preparation Fromilid® uno]. *Zdorov'e Ukrainy 21 veka*, 21: 15–19. (in Russian)

Ходош Э.М., Ефремова О.А. 2015. Классификация ХОБЛ в аспекте GOLD (2007, 2011–2014). *Научные ведомости*, 213 (31): 5–11.

Hodosh E.M., Efremova O.A. 2015. Klassifikatsiya HOBL v aspekte GOLD (2007, 2011-2014) [Classification of COPD in the aspect of GOLD (2007, 2011-2014)]. *Nauchnye vedomosti*, 213 (31): 5–11. (in Russian)

Brusselle Guy G., M.D., Ph.D. 2009. Matrix Metalloproteinase 12, Asthma, and COPD. *The New England Journal of Medicine*, 361 (27): 2664–2665.

Choi Augustine M.K., M.D., Ryter Stefan W., Ph.D., and Beth Levine, M.D. 2013. Autophagy in Human Health and Disease. *The New England Journal of Medicine*, 368 (7): 651–662.

Cosio Manuel G., M.D., Saetta Marina, M.D., Agusti Alvar, M.D. 2009. Immunologic Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England Journal of Medicine*, 360 (23): 2445–2454.

Demedts I.K, Morel-Montero A, Lebecque S. 2006. MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD. *Thorax Journal*, 61 (3): 196–201.

Di Stefano A, Caramori G, Oates T. 2002. Increased expression of nuclear factor kappaB in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. *The European Journal*, 20: 556–563.

Fahy John V., M.D., and Dickey Burton F., M.D. 2010. Airway Mucus Function and Dysfunction. *The New England Journal of Medicine*, 363 (23): 2233–2247.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Available at: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2015\\_Sept2.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Sept2.pdf) (accessed September 2015).

Lange Peter, M.D., Dr. Med. Sc., Celli Bartolome, M.D. 2015. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England Journal of Medicine*, 373 (2): 111–122.

Mannino D.M., Buist A.S. 2007. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*, 9589 (370): 765–773.

Martinez S, Heyneman L.E, McAdams H.P, Rossi S.E, Restrepo C.S, Eraso A. 2008. Muroid impactions: finger-in-glove sign and other CT and radiographic features. *Radiographics*, 28: 1369–1382.

McAllister D. A., Maclay J. D., Mills N. L. 2007. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176: 1208–1214.

Niewoehner Dennis E., M.D. 2010. Outpatient Management of Severe COPD. *The New England Journal of Medicine*, 362 (15): 1407–1416.

Rowe S.M, Miller S, Sorscher E.J. 2005. Cystic fibrosis. *The New England Journal*, 352: 1992–2001.

Schinaman, Scott Allen. 2004. Psychological Interventions for COPD in Pulmonary Medicine Settings: New Opportunities for Effective Disease Management. Abstract dissertation for the degree of Doctor of Psychology. Alliant International University, San Francisco Bay, California, 24.

Sethi Sanjay, M.D., Murphy Timothy F., M.D. 2008. Infection in the Pathogenesis and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England Journal of Medicine*, 359 (22): 2355–2365.

Silverman Edwin K., M.D., Ph.D., Sandhaus Robert A, M.D., Ph.D. 2009. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *The New England Journal of Medicine*, 360 (26): 2749–2757.

Speizer Frank E., M.D., Ware James H., Ph.D. 2015. Exploring Different Phenotypes of COPD. *The New England Journal of Medicine*, 373 (2): 185–186.

Wells J. Michael, M.D., Washko George R., M.D., Han MeiLan K., M.D. 2012. Pulmonary Arterial Enlargement and Acute Exacerbations of COPD. *The New England Journal of Medicine*, 367 (10): 913–921.

Wenzel Richard P., M.D., Fowler III Alpha A., M.D., Edmond Michael B., M.D., M.P.H., M.P.A. 2012. Antibiotic Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *The New England Journal of Medicine*, 367 (4): 340–347.

Winkler M.K., Foldes J. K., Bunn R.C., Fowlkes J.L. 2003. Implications for matrix metalloproteinases as modulators of pediatric lung disease. *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*, 284: 1557–1656.