

СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСБАКТЕРИОЗОМ КИШЕЧНИКА

Л.К.Решетникова, С.В.Нарышкина, Л.В.Круглякова, М.В.Сулима

*Амурская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95***РЕЗЮМЕ**

Сопутствующие ХОБЛ заболевания способствуют более тяжелому течению болезни и усложняют процесс лечения. Тяжесть самого заболевания и применение антибиотиков при обострениях ХОБЛ способствует развитию дисбактериоза и вторичного иммунодефицита. Целью исследования явилось изучение иммунологических процессов у больных ХОБЛ с выявленным дисбактериозом кишечника. Обследовано 60 больных ХОБЛ среднетяжелого течения в стадии обострения. 1 группу составили больные ХОБЛ с обычным течением заболевания (n=30), 2 группу – пациенты с ХОБЛ, ассоциированной с дисбактериозом (n=30). Изучали показатели клеточного, гуморального иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов в сыворотке крови. Установлено, что при ХОБЛ формируется вторичный иммунодефицит по клеточному и гуморальному типу, а также нарушается фагоцитарная активность нейтрофилов. Содержание Т-лимфоцитов (CD3+) во 2 группе было достоверно ниже, чем в 1 группе – 44,02±1,12 и 48,24±1,46%, соответственно (p<0,05), аналогичная картина отмечена и при сравнительном анализе содержания Т-хелперов (CD4+) – 30,5±1,2, и 34,8±1,4%, соответственно (p<0,05). Но содержание В-лимфоцитов (CD20+) во 2 группе в сравнении с 1 группой было несколько выше – 13,6±1,8 и 12,2±1,8%, соответственно (p>0,05), а также повышалось количество активированных Т-лимфоцитов (CD25+) – 12,4±0,84 и 9,5±0,92%, соответственно (p<0,05), что мы объясняли более высокой антигенной нагрузкой. При определении иммуноглобулинов существенных различий в группах сравнения не наблюдалось (p>0,05). Изменения в фагоцитарном звене во 2 группе были достоверно ниже (p<0,05) по сравнению с показателями в 1 группе. Таким образом, нарушения иммунного статуса более выражены у больных ХОБЛ, ассоциированной с дисбактериозом кишечника. Наиболее значимыми являются нарушения в моноцитарно-макрофагальной системе.

Ключевые слова: ХОБЛ, дисбактериоз кишечника, вторичный иммунодефицит, иммунный статус.

SUMMARY**IMMUNE STATUS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ASSOCIATED WITH INTESTINAL DYSBACTERIOSIS**L.K.Reshetnikova, S.V.Naryshkina,
L.V.Kruglyakova, M.V.Sulima*Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str.,**Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

Diseases concomitant with COPD lead to a more severe course of the disease and complicate the process of treatment. The severity of the disease itself and the use of antibiotics at COPD exacerbations result in the development of intestinal dysbacteriosis and secondary immunodeficiency. The aim of the research was to study immunologic processes in the COPD patients with identified intestinal dysbacteriosis. 60 patients with moderate COPD at exacerbation were studied. The 1st group was comprised of COPD patients with the usual course of the disease (n=30), the 2nd group consisted of COPD patients associated with dysbacteriosis (n=30). The parameters of cellular, humoral immunity and phagocytic activity of neutrophils were studied in the blood serum. It was found out that at COPD secondary immunodeficiency of cellular and humoral type was formed, phagocytic activity of macrophages was damaged. The contents of T-lymphocytes (CD3+) in the 2nd group was considerably lower than in the 1st group – 44.02±1.12 and 48.24±1.46%, respectively (p<0.05), the same situation was found at the comparative analysis of T-helpers contents (CD4+) – 30.5±1.2 and 34.8±1.4%, respectively (p<0.05). But the contents of B-lymphocytes (CD20+) in the 2nd group was a little higher – 13.6±1.8 and 12.2±1.8%, respectively (p>0.05), the quality of activated T-lymphocytes improved as well (CD25+) – 12.4±0.84 and 9.5±0.92%, respectively (p<0.05), which we explained by higher antigen load. While studying immunoglobulins there were no any significant differences in the groups of comparison (p>0.05). The changes in phagocytic link were lower (p<0.05) in the 2nd group in comparison with the indices in the 1st group. Thus, the damages of the immune status are more intensive in the patients with COPD associated with intestinal dysbacteriosis. The damages in monocytic-macrophage system are the most important.

Key words: COPD, intestinal dysbacteriosis, secondary immunodeficiency, immune status.

Проблема хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) признается одной из самых актуальных в современной пульмонологии [9, 14, 15, 22]. Большое социальное значение ХОБЛ подтверждено многочисленными исследованиями [11, 12, 20, 26, 27]. По данным ВОЗ одной из причин хронизации заболевания следует считать развитие у больных вторичного иммунодефицита, ведущего к снижению сопротивляемости организма к инфекционным агентам [2, 18, 20]. Достижения клинической иммунологии последних лет позволяют с новых позиций рассматривать некоторые звенья патогенеза ХОБЛ. Анализируются ассоциации

между иммунной системой, органами пищеварения и дыхания, которые сложны и многообразны [3, 7, 8].

Лечение больных ХОБЛ является одним из самых сложных аспектов данного заболевания. В связи с тем, что микробное воспаление при ХОБЛ играет далеко не последнюю роль, в терапии обострений ХОБЛ широко применяются антибиотики. Это позволяет уменьшить продолжительность обострений [9, 24, 28], но чревато развитием осложнений – антибиотикорезистентности и дисбиотических нарушений [6]. В последние годы активно изучаются вопросы особенностей течения ХОБЛ, ассоциированной с другими заболеваниями [29]. В этом плане представляет интерес изучение особенностей течения ХОБЛ с дисбактериозом кишечника (ДК) и иммунологических изменений при данном сочетании.

Известно, что желудочно-кишечный тракт выполняет не только пищеварительную, но и иммунную функцию, в частности, участие в реализации защитных реакций организма против патогенных, условно-патогенных микроорганизмов и многих неорганических веществ [1, 18, 25]. Около 80% всех иммунокомпетентных клеток организма локализовано именно в слизистой оболочке кишечника, примерно 25% слизистой состоит из иммунологически активной ткани и клеток. В настоящее время можно считать твердо установленным, что Пейеровы бляшки тонкой кишки являются важным источником плазматических клеток, синтезирующих секреторный IgA практически для всех слизистых оболочек и железистых органов (в т.ч. дыхательной системы) [1, 19]. Соотношение плазматических клеток, продуцирующих Ig A, M, и G, равно, соответственно, 20:3:1.

Клеточный иммунитет кишечника, в отличие от системы секретируемых им антител, изучен недостаточно. Установлено, что течение болезней органов пищеварения сопровождается формированием комплексной интегрированной реакции иммунной системы. Изменения клеточного и гуморального иммунного ответа можно рассматривать как конкретные иммунные механизмы, опосредующие развитие патологического процесса, его хронизацию и прогрессирование [3, 5, 16].

Согласно многочисленным исследованиям, у больных ХОБЛ отмечается нарушение клеточного и гуморального иммунитета, продукции цитокинов, активности фагоцитарных клеток, механизмов местной защиты [13, 21]. Эти дефекты способствуют персистенции воспалительного процесса в легких и снижают эффективность проводимой терапии, усугубляют тяжесть состояния, ухудшают прогноз, замедляют выздоровление [4, 17, 19]. Защитная система желудочно-кишечного тракта представлена также кишечной микрофлорой, которая обеспечивает мощный барьерный эффект. Колонизационная резистентность обуславливается, в первую очередь, бифидобактериями, молочными бактериями и бактероидами. Иммуномодулирующий эффект кишечной микрофлоры обусловлен влиянием на дифференцировку Т-супрессоров в Пейеровых бляшках. Нарушение микроэколо-

гии кишечника происходит при длительном воздействии патологических факторов или их усилении. Возникают изменения в количестве микроорганизмов, их спектре, локализации или нарушении бактериального метаболизма [1, 7, 8].

Изучению состояния иммунной системы при ХОБЛ и патологии желудочно-кишечного тракта посвящено достаточно много работ. Но в основном исследования проводились при сопутствующей ХОБЛ язвенной болезни, неспецифическом язвенном колите, болезни Крона [3, 5, 16]. Мы не нашли должного отражения в литературе изучения иммунологических аспектов при ХОБЛ, ассоциированной с ДК. Это побудило нас к изучению иммунологических процессов у больных ХОБЛ и больных ХОБЛ, ассоциированной с ДК в сравнительном аспекте, что и явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы исследования

Обследовано 60 больных ХОБЛ среднетяжелого течения в стадии обострения, находившихся на лечении в специализированном пульмонологическом отделении, в том числе 41 мужчина и 19 женщин. Средний возраст больных – $52,6 \pm 3,4$ года, анамнез курения – $21 \pm 3,2$ пачка/лет. Группу 1 составили больные ХОБЛ с обычным течением заболевания ($n=30$), 2 группу – пациенты с ХОБЛ, ассоциированной с ДК ($n=30$). Диагноз ХОБЛ выставляли на основании клинико-инструментальных методов обследования, согласно международным рекомендациям по диагностике и лечению заболевания [27]. Всем больным проводилось исследование кала на дисбактериоз в соответствии с методическими указаниями по применению микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинико-диагностических лабораториях №535 от 22.04.1985 г. Иммунологическое обследование включало в себя иммунофенотипирование CD-антигенов иммунокомпетентных клеток с помощью соответствующих моноклональных антител (ООО «Сорбент», Москва) согласно инструкции производителя. Определяли содержание Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров/цитотоксических клеток (CD8+), В-лимфоцитов (CD20+), натуральных киллеров – NK (CD16+), активированных Т-лимфоцитов (CD25+), рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ). Содержание Ig A, M, G определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Определяли фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарное число (ФЧ), интенсивность кислородзависимого метаболизма нейтрофилов в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ). Математическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Значимость различий сравниваемых параметров определяли по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице представлены данные иммунологического обследования больных ХОБЛ в изучаемых группах в сравнительном аспекте.

Таблица
Показатели иммунного статуса у больных ХОБЛ и
пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с ДК (M±m)

Показатели	1 группа	2 группа
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,1±0,5	6,8±0,46
Лимфоциты, %	23,13±1,8	23,0±1,6
CD3+, абс. (г/л)	0,80±0,02	0,60±0,03**
CD3+, %	#48,24±1,46	#44,02±1,12*
CD4+, абс. (г/л)	0,62±0,05	0,45±0,06*
CD4+, %	#34,8±1,4	#30,5±1,2*
CD8+, абс. (г/л)	0,4±0,04	0,4±0,06
CD8+, %	#17,9±1,2	#16,6±1,1
ИРИ, отн. ед.	#1,83±0,08	#1,80±0,09
CD16+, абс. (г/л)	8,54±0,64	#6,94±0,52
CD16+, +%	0,19±0,04	0,13±0,04
CD25+, %	#9,5±0,92	#12,4±0,84*
CD20+, абс. (г/л)	1,2±0,02	1,6±0,08**
CD20+, %	#12,2±1,8	#13,6±1,8
IgA, г/л	#1,22±0,04	#1,08±0,02
IgM, г/л	#1,48±0,08	#1,60±0,06
IgG, г/л	#13,2±1,28	#14,0±1,24
ФАН, %	#52,8±2,6	#49,8±2,8*
ФЧ	#5,54±0,64	#4,49±0,58
НСТ спонт., %	#7,61±0,28	#6,0±0,34*
НСТ стимул., %	#22,6±0,66	#20,2±0,68*

Примечание. # – различия относительно показателей «нормы» (установленных у здоровых лиц) статистически достоверны (p<0,05); * – p<0,05, ** – p<0,001 – уровни статистической значимости различий показателей между 1 и 2 группами.

В результате проведенных исследований установлено, что в общей совокупности больных ХОБЛ в обеих наблюдаемых группах заболевание сопровождалось вторичным иммунодефицитом, снижением функциональной способности иммунокомпетентных клеток к специфическому ответу на антигены микроорганизмов и вирусов, что подтверждалось данными изучения показателей иммунограмм.

Так, нарушения клеточного звена иммунологической резистентности у больных ХОБЛ обеих групп характеризовалось достоверным снижением содержания Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов (CD4+) по сравнению с данными, установленными при обследовании здоровых лиц. Известно, что Т-хелперы играют значимую роль в регуляции иммунного ответа, дисбаланс 1 и 2 типов Т-хелперов (ТН1 и ТН2), секретирующих различные цитокины, приводит к дисфункции Т- и В-лимфоцитов. В наших наблюдениях нормальное количество Т-хелперов определялось у 7 (11,6%) больных ХОБЛ, низкие показатели выявлены у 53 (89,3%) человек. Отмечалось умеренное снижение содержания Т-супрессоров/цитотоксических клеток (CD8+), естественных киллеров НК (CD16+). Статистически достоверная разница отмечена в повышении содержа-

ния В-лимфоцитов (CD20+) по сравнению со здоровыми лицами. При этом субпопуляционное соотношение CD4+/CD8+ клеток, обладающих супрессорно-цитотоксическим потенциалом (ИРИ), менялось у больных обеих групп недостоверно. Одновременно отмечено достоверное увеличение количества активированных Т-лимфоцитов (CD25+).

При анализе показателей гуморального звена в общей совокупности больных ХОБЛ нами выявлены разнонаправленные изменения содержания Ig A, M, G. Следует отметить, что при определении IgA установлено статистически достоверное снижение концентрации его по сравнению с нормой. Тогда как концентрация IgM была недостоверно выше нормальных величин. Возможно, это связано с тем, что IgM выполняет компенсаторную функцию при дефиците Ig A и формирует линию защиты при воспалении. При определении содержания IgG отмечено его повышение у больных в обеих группах (p>0,05).

Исследование ФАН позволило изучить способность полиморфноядерных нейтрофилов и макрофагов связывать, поглощать и переваривать микробную культуру. При этом придается большое значение НСТ-тесту и показателю фагоцитарного резерва, характеризующих эффективность системы НАДФ-Н-оксидазы, отвечающей за выработку биоокислителей с антимикробным действием. У большинства исследуемых больных выявились исходно низкие по сравнению с нормой показатели активности нейтрофилов (p<0,05) и ФЧ (p<0,05), в сочетании с повышенным показателем НСТ стимулированного (p<0,01) и практически не отличающимся от нормы показателем НСТ спонтанного при достоверном снижении коэффициента фагоцитарного резерва. Исходно низкие показатели ФАН у больных обеих групп по сравнению с физиологическими параметрами свидетельствуют о нарушении первой линии антимикробной защиты организма, что согласуется с результатами исследований Н.В.Козьявиной [10], О.Н.Олиферук и соавт. [22], О.В.Поляковой [23].

При ХОБЛ, ассоциированной с ДК, вторичное иммунодефицитное состояние характеризовалось теми же изменениями иммунологических параметров. При сопоставительном анализе этих показателей снижение клеточного иммунитета, выразившееся в достоверном снижении Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+) было значительно более выраженным, чем в 1 группе. Показатели цитотоксических клеток CD8+, CD16+ и ИРИ имели тенденцию к снижению, но существенных отличий в клеточном составе в сравниваемых группах не отмечено. Содержание CD25+ и CD20+ было статистически достоверно выше во 2 группе. Выраженная напряженность Т-клеточных механизмов защиты за счет снижения активности CD4+ в сочетании с недостаточностью пролиферативной активности лимфоцитов, оцениваемая по активационному маркеру CD25+, свидетельствует о постоянном привлечении иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления, разбалансированности гомеостаза иммунной системы, с одной стороны, и синтезе иммунодепрессивных факторов – с другой. Постоянная персистенция инфекционного

агента, возможно усиливающаяся сопутствующим ДК при длительном анамнезе ХОБЛ, приводит к более глубоким иммунологическим нарушениям.

В гуморальном звене наряду с достоверным повышением содержания В-лимфоцитов (CD20+) отмечено угнетение синтеза IgA и повышение концентрации IgM и IgG ($p > 0,05$). Очевидно, это связано с повышенной антигенной нагрузкой на организм. Существенных различий между сравниваемыми группами не наблюдалось.

У большинства пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с ДК, были выявлены изменения в фагоцитарном звене с достоверной разницей по сравнению с показателями у пациентов 1 группы: снижение показателей ФАН, НСТ спонтанного и НСТ стимулированного ($p < 0,05$), но снижение ФЧ было недостоверно ($p > 0,05$). Учитывая, что у больных ХОБЛ имеется хронический воспалительный процесс в бронхолегочной системе, трудно провести грань между первичным снижением ФАН, способствующим персистенции инфекционного агента, и вторичным угнетением ФАН, с развитием «порочного круга» хронизации воспаления в легких. При снижении функциональной активности нейтрофилов происходит нарушение функции поглощения антигена, что затрудняет формирование гуморального иммунитета. Это приводит к персистирующему течению заболевания с частыми обострениями.

Таким образом, установлено, что ХОБЛ протекает на фоне значительного угнетения состояния иммунного статуса, включающего в себя клеточный, гуморальный иммунитет и ФАН, с постоянной антигенной нагрузкой. В результате сравнительного анализа выявлено, что эти нарушения более выражены в группе пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с ДК.

Выводы

1. Выявленные нарушения при ХОБЛ, ассоциированной с ДК, свидетельствуют о более выраженных проявлениях вторичного иммунодефицита, выражающихся в снижении и дисбалансе клеточных, гуморальных, фагоцитарных показателей иммунного статуса. При этом наиболее значимыми являются нарушения в моноцитарно-макрофагальной системе.

2. Полученные данные позволяют рекомендовать иммунологическое и бактериологическое обследование у больных ХОБЛ для выявления фоновой иммунологической недостаточности и сопутствующего ДК, а также дополнять комплексное лечение ХОБЛ назначением иммунокорректирующих препаратов и пробиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова В.А. Основы иммунной системы желудочно-кишечного тракта: методическое пособие. СПб. МАПО. 2006. 44 с.

2. Бардов В.С., Приходько О.Б. Иммуноterapia в лечении ХОБЛ // Аллергология и иммунология. 2013. Т.14. №1. С.29.

3. Белобородова Э. Н. Состояние пищеварительной функции кишечника у больных с ХОБЛ: клинико-мор-

фологические аспекты // Сиб. мед. журн. (Томск). 2009. Т.24, №4-1. С.11–16.

4. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему // Фарматека. 2009. №2. С.8–16.

5. Вахрушев Я.М., Шаверская Э.Ш. Клинико-патогенетическая оценка сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Пульмонология. 2012. №4. С.85–88.

6. Гучев И.А., Козлов Р.С. Безопасность и эффективность различных лекарственных форм амоксицилина/клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: открытое проспективное рандомизированное исследование // Пульмонология. 2008. №2. С.73–80.

7. Камалова Л.М., Лисовская Т.В., Хроническая обструктивная болезнь легких у больных с гастроинтестинальной патологией (обзор литературы) // Уральский мед. журн. 2011. №6. С.5–12.

8. Кириллов С.М., Кириллов М.М. Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: сравнительный анализ // Пульмонология. 2010. №5. С.85–89.

9. Клинические рекомендации. Пульмонология / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 225 с.

10. Козьявина Н.В. Клинико-иммунологические особенности хронических заболеваний органов дыхания у жителей Приморского края: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Благовещенск, 2004. 26 с.

11. Колосов В.П. Профилактика неспецифических заболеваний легких в сельской местности Дальневосточного региона: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991. 40 с..

12. Колосов В.П., Манаков Л.Г. Респираторное здоровье населения и основные направления оптимизации пульмонологической помощи на территории Дальневосточного федерального округа // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2011. Вып.40. С.9–15.

13. Диспергационный и мукоцилиарный транспорт при болезнях органов дыхания / В.П.Колосов [и др.]. Владивосток: Дальнаука, 2011. 276 с.

14. Колосов В.П., Трофимова А.Ю., Нарышкина С.В. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких. Благовещенск, 2011. 132 с.

15. Заболевания органов дыхания на Дальнем Востоке России: эпидемиологические и социально-гигиенические аспекты / В.П.Колосов [и др.]. Владивосток: Дальнаука, 2013. 220 с.

16. Конович Е. А., Халиф И.Л., Шапина М. В. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2013. Т.23, №4. С.69–78.

17. Копанев Ю.А. Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунокоррекции дисбактериоза // Леч. врач. 2009. №9. С.66–69.

18. Хроническая обструктивная болезнь легких и дисбактериоз кишечника / Л.В.Круглякова [и др.]. Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. Вып.47. С.103–110.

19. Лазебник Л.Б., Царегородцева Т.М., Парфенов А.Н. Иммунная система и болезни органов пищеварения // Тер. арх. 2004. Т.76, №12. С.5–9.

20. Нарышкина С.В., Коротич О.П., Круглякова Л.В. Клиническая пульмонология (методическое пособие). Благовещенск, 2010. 143 с.

21. Оди́реев, А.Н., Колосов В.П., Сурнин Д.Е. Диагностика мукоцилиарной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006. Вып.23 (Приложение). С.47–50.

22. Олиферук О.Н., Ильинская А.Н., Пинегин Б.В. Оценка фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов, макрофагов и незрелых дендритных клеток // Иммунология. 2005. Т.26, №1. С.10–12.

23. Полякова О.В. Эффективность иммуотропной терапии больных с хронической обструктивной болезнью лёгких в зависимости от особенностей течения и иммунного статуса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2012. 28 с.

24. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. 2008. №2. С.5–14.

25. Яковенко Э.П., Лаврентьева С.А., Яковенко А.В. Инновационные пробиотики – ключ к управлению функциями нормальной кишечной микрофлоры // Леч. врач. 2012. №7. С.30–32.

26. Andreassen, H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective // Eur. Respir. J. Suppl. 2003. Vol.46. P.2s–4s.

27. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis management and prevention of COPD. 2013. URL: <http://www.goldcopd.com>.

28. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patient with COPD / D.C.Grootendorst [et al.] // Thorax. 2007. Vol.62, №12. P.1081–1087.

29. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J.R.Hurst [et al.] // N. Engl. J. Med. 2010. Vol.363, №12. P.1128–1138.

REFERENCES

1. Aleksandrova V.A. *Osnovy immunnoy sistemy zheludochno-kishechnogo trakta: metodicheskoe posobie* [The basis of the immune system of gastro-intestinal tract: work-book]. St. Petersburg: MAPO; 2006.

2. Bardov V.S., Prikhod'ko O.B. *Allergologiya i immunologiya* 2013; 14(1):29.

3. Beloborodova E.I., Akimova L.A., Asanova A.V., Semenenko Ye.V., Kritskaya N.G., Bourkovskaya V.A. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)* 2009; 24(4-1):11–16.

4. Belousova E.A. *Farmateka* 2009; 2:8–16.

5. Vakhrushev Ya.M., Shaverskaya E.Sh. *Pul'monologiya* 2012; 4:85–88.

6. Guchev I.A., Kozlov R.S. *Pul'monologiya* 2008;

2:73–80.

7. Kamalova L.M., Lisovskaya T.V. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2011; 6:5–12..

8. Kirillov S.M., Kirillov M.M. *Pul'monologiya* 2010; 5:85–89..

9. Chuchalin A.G., editor. *Klinicheskie rekomendatsii. Pul'monologiya* [Clinical Guidelines. Pulmonology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007.

10. Kozyavina N.V. *Kliniko-immunologicheskie osobennosti khronicheskikh zabolevaniy organov dykhaniya u zHITELEY Primorskogo kraja: avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk* [Clinical-immunologic features of respiratory diseases in citizens of Primorsky Krai: abstract of thesis...candidate of medical sciences]. Blagoveshchensk; 2004.

11. Kolosov V.P. *Profilaktika nespetsificheskikh zabolevaniy legkikh v sel'skoy mestnosti Dal'nevostochnogo regiona: avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk* [The prevention of non-specific pulmonary diseases in the non-urban area of the Far-Eastern region: abstract of thesis...doctor of medical sciences]. Moscow; 1991.

12. Kolosov V.P., Manakov L.G. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2011; 40:9–15.

13. Kolosov V.P., Dobrykh V.A., Odireev A.N., Lutsenko M.T. *Dispergatsionnyy i mucotsiliarnyy transport pri boleznyakh organov dykhaniya* [Dispergation and mucociliary transport at respiratory diseases]. Vladivostok: Dal'nauka; 2011

14. Kolosov V.P., Trofimova A.Yu., Naryshkina S.V. *Kachestvo zhizni bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'u legkikh* [Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Blagoveshchensk; 2011.

15. Kolosov V.P., Manakov L.G., Kiku P.F., Polyanskaya E.V. *Zabolevaniya organov dykhaniya na Dal'nem Vostoke Rossii: epidemiologicheskie i sotsial'no-gigienicheskie aspekty* [Respiratory diseases in the Far East of Russia: epidemiologic and social-hygienic aspects]. Vladivostok: Dal'nauka; 2013.

16. Konovich E.A., Khalif I.L., Shapina M.V. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolo-proktologii* 2013; 23(4):69–78.

17. Kopanev Yu.A. *Lechashchiy vrach* 2009; 9:66–69.

18. Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V., Sulima M.V., Soluyanov I.P., Reshetnikova L.K. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2013; 47:103–110.

19. Lazebnik L.B., Tsaregorodtseva T.M., Parfenov A.I. *Terapevticheskiy arkhiv* 2004; 76(12):5–9.

20. Naryshkina S.V., Korotich O.P., Kruglyakova L.V. *Klinicheskaya pul'monologiya (metodicheskoe posobie)* [Clinical Pulmonology (handbook)]. Blagoveshchensk; 2010.

21. Odireev A.N., Kolosov V.P., Surnin D.E. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2006; 23(Suppl.):47–50.

22. Oлиферук N.S., Ilyinskaya. A.N., Pinegin B.V. *Immunologiya* 2005; 26(1):10–12.

23. Polyakova O.V. *Effektivnost' immunotropnoy terapii bol'nykh s khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'u legkikh v zavisimosti ot osobennostey techeniya i immunnogo statusa: avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk* [The efficiency of immune biologic

response modifier therapy in patients with COPD depending on the features of the course and the immune status: abstract of thesis...candidate of medical sciences]. Saratov; 2012.

24. Chuchalin A.G. *Pul'monologiya* 2008; 2:5–14.

25. Yakovenko E.P., Lavrent'eva S.A., Yakovenko A.V. *Lechashchiy vrach* 2012; 7:30–32.

26. Andreassen, H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003; 46:2s–4s.

27. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis management and prevention of COPD. 2013. Available at:

www.goldcopd.com.

28. Grootendorst D.C., Gauw S.A., Verhoosel R.M., Sterk P.J., Hospers J.J., Bredenbröker D., Bethke T.D., Hiemstra P.S., Rabe K.F. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patient with COPD. *Thorax* 2007; 62(12):1081–1087.

29. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A., Locantore N., Müllerova H., Tal-Singer R., Miller B., Lomas D.A., Agusti A., Macnee W., Calverley P., Rennard S., Wouters E.F., Wedzicha J.A. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(12):1128–1138.

Поступила 08.05.2014

Контактная информация

Лариса Константиновна Решетникова,
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии,
Амурская государственная медицинская академия,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: amurgma@list.ru

Correspondence should be addressed to

Larisa K. Reshetnikova,
MD, PhD, Assistant of Department of Faculty Therapy,
Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: amurgma@list.ru