

ЛЕКЦ, ТОЙМ, ЗӨВЛӨГӨӨ

УУШГИНЫ АРХАГ БӨГЛӨРӨЛТ ӨВЧНИЙ ЭМГЭГ ЖАМЫН МЕХАНИЗМЫН СҮҮЛИЙН ҮЕИЙН ОЙЛГОЛТУУД

Х.Солонго¹, Ж.Наранцэцэг², Б.Одончимэг¹, М.Амбага², Б.Гомбосүрэн³

¹Улсын Нэгдсэн Төв Эмнэлэг, Уушги Судлалын Клиник

²Шинэ Анагаах Ухаан Дээд Сургууль

*³Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухааны ИхСургууль, УушгиСудлалын Тэнхим
sun_solongo@yahoo.com*

Abstract

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: NEW INFORMATION ABOUT PATHOGENETIC MECHANISMS (REVIEW ARTICLE)

Kh.Solongo¹, J.Narantsetseg², B.Odonchimeg¹, B.Gombosuren³, M.Ambaga²,

¹National Central Hospital, Respiratory Department

²New Medicine Institute

³Health Science University of Mongolia

The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) encompasses a number of injurious processes, including an abnormal inflammatory response in the lungs to inhaled particles and gases. Other processes, such as failure to resolve inflammation, abnormal cell repair, apoptosis, abnormal cellular maintenance programs, extracellular matrix destruction (protease/antiprotease imbalance), and oxidative stress (oxidant/antioxidant imbalance) also have a role. The inflammatory responses to the inhalation of active and passive tobacco smoke and urban and rural air pollution are modified by genetic and epigenetic factors. The subsequent chronic inflammatory responses lead to mucus hypersecretion, airway remodeling, and alveolar destruction. This article provides an update on the cellular and molecular mechanisms of these processes in the pathogenesis of COPD.

During the past decade a plethora of studies have unravelled the multiple roles of nitric oxide (NO) in airway physiology and pathophysiology. In the respiratory tract, NO is produced by a wide variety of cell types and is generated via oxidation of L-arginine that is catalyzed by the enzyme NO synthase (NOS). NOS exist in three distinct forms: neuronal NOS (nNOS), inducible NOS (iNOS), and endothelial NOS (eNOS). NO derived from the constitutive forms of NOS (nNOS and eNOS) and other NO-adduct molecules (nitrosothiols) have been shown to be modulators of bronchomotor tone. On the other hand, NO derived from iNOS seems to be a proinflammatory mediator with immunomodulatory effects. Finally, the production of NO under oxidative stress conditions secondarily generates strong oxidizing agents (reactive nitrogen species) that may modulate the development of chronic inflammatory airway diseases and/or amplify the inflammatory response.

Key words: chronic obstructive respiratory disease, free-radical oxidation, nitrogen oxide, pulmonary hypertension, chronic corpulmonale

Pp. 101-106, References 50

Оршил

Амьсгалын замын бөглөрөлт өвчний талаарх шинжлэх ухааны үндэслэлтэй анхны ойлголт одоогоос 200 гаруй жилийн өмнө гарсан боловч гуурсан хоолой болон уушгины эмгэгийг тайлбарлан, олон улсын хэмжээнд нэгдсэн

ойлголтод хүрэх оролдлогыг дөнгөж 1959 онд хийжээ[1]. Уушгины архаг өвчнүүдийг гилэрхийлэх нэгдмэл нэршилгүй байсан нь хүндрэл үүсгэх шалтгаан болж байв. Баруун Европт “гуурсан хоолойн үрэвсэл” [2], АНУ-д “уушгины тэлэгдэлт” [2], Зүүн европ болон ЗХУ-д “архаг хатгаа” ба

“уушгины өвөрмөц бус үрэвсэлт өвчин” гэх мэтээр нэрлэдэг байж. Дараа нь “уушгины архаг бөглөрөлт өвчлөл” [3] гэсэн нэр томъёо гарч, үүнд гуурсан хоолойн архаг бөглөрөлт өвчин, гуурсан хоолойн дунд болон хүнд явцтай багтраа зэргийг хамруулан ойлгодог болсон [4]. Өнгөрөгч зууны 90-ээд оны дундуур дээрх нэр томъёо “уушгины архаг бөглөрөлт өвчин” (англи хэл дээрх номуудад- chronic obstructive pulmonary disease, COPD) болж өөрчлөгдсөн ба үүнд давшингүй явцтай гуурсан хоолойн бөглөрөл, амьсгалын архаг дутагдлаар илэрдэг амьсгалын замын архаг өвчнүүдийг бүлэг болгон авч үзсэн [5]. Энэ бүлэгт гуурсан хоолойн архаг бөглөрөлт үрэвсэл, уушгины тэлэгдэлт, зарим хэлбэрийн гуурсан хоолойн багтраа, гуурсан хоолой тэлэгдэх өвчин, муковисцидоз, гуурсан царын бөглөрөлт үрэвсэл, хөвөнгийн органик тоосонцроор үүсдэг биссиноз орно [5].

2001 онд АНУ-ынзүрх, уушги, цусны үндэснийинститутын ажлын хэсэг ба ДЭМБ-ын хамтарсан илтгэл дээр үндэслэн УАБӨ-ий оношлогоо эмчилгээ, урьдчилан сэргийлэлтийн олон улсын стратегийг боловсруулж [6] 2009 онд энэ сэдвээр хамгийн сүүлийн үеийн өөрчлөлт шинэчлэлтүүдийг оруулсан хувилбарыг гаргасан [7]. Ном, сурах бичиг болон албан ёсны бичиг баримтууд дээр УАБӨ-ний талаар нэгдсэн нэг тодорхойлолт байдаггүй ч эмнэлзүйн практикт энэ нэр томъёо хэрэглэгдэж, олон улсын ангилалд ороод явж байна (МКБ-Х) [7-11].

Тодорхойлолт: Анагаах ухааны сургуулиудад өвчний эмгэг жам болон явцын талаар хийсэн судалгаа шинжилгээний дүгнэлтийг үндэслэн УАБӨ-ийг: амьсгалж буй агаарт агуулагдах зарим хий ба тоосонцорт үрэвслийн гаж хариу урвал үүссэний улмаас гуурсан хоолойн янз бүрийн түвшинд архаг, аажим даамжирсан (үйл ажиллагааны өөрчлөлтөөс авахуулан эд эсийн бүтцийн өөрчлөлтөд орох хүртэлх) бөглөрөлт үүсч агааржилт алдагдан, уушгины эдийн бүтэц өөрчлөгдөж (хийн солилцоо алдагдана), улмаар уушгины судаснууд болон зүрхний бүтэц, хэмжээ өөрчлөгдөн, энэ нь эмнэл зүйд амьсгалын дутагдал, уушгины даралт ихсэлтээр илрэн архаг уушиг-зүрхний дутагдалд хүргэдэг давшингүй явцтай тогтолцооны өвчин гэж тодорхойлж байна.

Ихэнх сурах бичгийн зохиогч нар УАБӨ-ий үед удаан хугацаанд үргэлжилсэн амьсгалын гаж урвал дээр суурилан гуурсан хоолойн хананд сорвижилт явагдан, булчингийн ширхэгүүд холбогч эдээр солигддог гэдэгтэй санал нийлдэг [9, 12]. Энэ өөрчлөлт нь эргэшгүй бөгөөд орчин үеийн нөхөн сэргээх эмчилгээ үүнийг зогсоох боломжгүй хэдий ч халгаат хүчин зүйлүүдийг арилгах, багасгах замаар УАБӨ-ий даамжралыг

бууруулах боломжтой [7-10]. Гуурсан хоолой тэлэх эм бөглөрөлтөд нөлөөлөх боломжтой ч энэ нь бүрэн гүйцэд байж чадахгүйн дээр тодорхой хугацаанд л үйлчилдэг [7].

Тамхичдад тохиолддог гуурсан хоолой ба гуурсанцаруудын бөглөрөлтгүй архаг үрэвсэл (архаг бронхит, бронхиолит) нь УАБӨ-өөс гуурсан хоолойн бөглөрөлт болон уушгины эдийн гэмтэл илэрдэггүйгээрээ ялгаатай юм [7, 8]. ГХАҮ-ийн үед үрэвсэл болон агааржилтын хямрал харьцангуй бага, уушгины цулцан гэмтдэггүй тул хийн солилцооны хямрал гарахгүй. Харин тамхины утааны нөлөөгөөр гуурсан хоолойн шүүрэл ялгаруулах ба өөрийгөө цэвэрлэх үйл ажиллагааны алдагдал бүхий салст бүрхүүлийнудаан явцтай үрэвсэл үүсдэг. Тамхи татдаг хүн бүрт архаг бөглөрөлтгүй гуурсан хоолойн үрэвсэл илэрнэ. Гуурсан хоолойн багтрааны бөглөрөлт эргэх шинжтэй байдаг нь хэт мэдрэгшлийн улмаас гуурсан хоолой цочирч агчил үүссэнтэй холбоотой юм [5].

ДЭМБ-ын судалгаагаар 2020 он гэхэд УАБӨ хамгийн өргөн тархалттай 12 өвчлөлийн 5-рт, нас баралтын шалтгааны 3-рт орно (одоо 6-рт байгаа) гэсэн байна [6, 13].

Эрсдлийн хүчин зүйлс: Орчин үед УАБӨ-ий эрсдлийн хүчин зүйлсийг нарийн тодорхойлсон ба үүнд хамгийн гол хүчин зүйл нь тамхидалт гэдгийг тогтоосон [13]. УАБӨ-тэй хүмүүсийн 90% нь архаг тамхичид байдаг. 10% нь агаарын бохирдол, мэргэжлийн хортой нөхцөл, удамшлын эмгэг болох нейтрофилын эластаза ферментийг хориглогч α1-антитрипсины дутагдал зэрэг хүчин зүйлүүдтэй холбоотой [6, 7, 14]. Нөгөө талаас тамхичин хүн бүрт УАБӨ үүснэ гэж ойлгох нь өрөөсгөл ба тэдгээрийн 20% нь энэ өвчинд нэрвэгддэг байна [7, 8, 15]. Амьсгалын эрхтэн тамхины утааны нөлөөнд “эртөмтгий байх” нь удамшлын онцлог байж болох юм [15, 16]. Бактери вирусын халдвар нь үрэвслийн урвалыг нэмэгдүүлж өвчний явцыг хүндрүүлэхээс биш энэ өвчний шалтгаан нь болохгүй [6, 7].

Эмгэг жам: УАБӨ-ий гаж үрэвслийн урвал явагдах механизм нь жижиггуурсанхоолойнуудад тамхины утаа болон бусад хортой бодисуудын (нүүрсний шаталтаас үүссэн) нөлөөгөөр сэдээгдэнэ. Гуурсан хоолойн хананд цулцангийн макрофаг, Т-лимфоцит, нейтрофилийн шүүрэл нэвчсэнээр тэнд сорвижилтын процесс явагдаж эхэлдэг [13, 17].

Амьсгалын замын морфологийн өөрчлөлт нь хучуур эдийн хувирал, намираа эсийн гэмтэл, салстын доод давхрагын шүүрэл ялгаруулах булчирхайнуудын томрол, гөлгөр булчингийн зузаарал зэргээр илэрнэ [18]. Үүний үр дүнд шүүрэл ялгаралт ба цэрний үүсэлт ихэсч гуурсан

хоолойн цэрийг гадагшлуулж өөрийгөө цэвэрлэх үйл ажиллагаа хямардаг. Агаар дамжих жижиг гуурсанцарууд сорвижилтонд өртөж нарийсах нь бөглөрөл үүсгэн агаар дамжилтад саад учруулж уг өвчний эмгэг жамын гинжин урвалын эхлэлийг тавьдаг байна [13, 19].

Нейтрофил эсийн задралаас их хэмжээний уураг задлагч фермент үүснэ. Ферментийн эсрэг тогтолцоо (α 1-антитрипсин, протеазын эдийн ингибитор TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3) нь их хэмжээгээр үүсч байгаа уураг задлагч ферментийн нөлөөгөөр явагдах уургийн задралыг тогтоож хүчрэхгүйн улмаас цулцан хоорондын таславч гэмтэж уушгины уян бүтэц алдагддаг [20-22]. Энэ нь уушгинд дэлбэнцрийн төвийн хэсгийг хамарсан тэлэгдлийг үүсгэн, эмнэл зүйнд амьсгалын дутагдлын шинжээр илэрнэ [9]. Тамхичдад уураг задлагч ферментийн эсрэг тогтолцооны идэвх өндөрсдөг нь УАБӨ идэвхжих, уушгины тэлэгдэлт үүсэхээс сэргийлсэн хамгаалалтын урвал байхыг үгүйсгэхгүй [13]. Удамшлын α 1-антитрипсины дутагдалтай өвчтөнүүдэд цулцангийн ханын гэмтэл нь уушгины бүх хэсэгт явагдаж дэлбэнцрийг бүхэлд нь хамарсан тэлэгдлийг үүсгэнэ [9].

УАБӨ-ний хөнгөн зэргээс эхлэн үрэвслийн процесс нь амьсгалын төдийгүй бүх эрхтэн тогтолцоог хамардаг байна. Өөрөөр хэлбэл цитокинууд болон чөлөөт радикалууд амьсгалын тогтолцоонд үүсээд зогсохгүй зүрх судасны тогтолцоонд ч үүсэх ба захын цусанд үрэвслийн маркерууд болох С-урвалжит уураг, фибриноген, лейкоцит, үрэвслийн цитокинууд (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-8, хавдрын үхжлийн фактор α) илэрдэг нь үүний баталгаа болж байгаа юм [13, 23]. С-урвалжит уураг нь цитокины үүсэлтийг нэмэгдүүлснээр хавсаргын тогтолцоог идэвхжүүлэх ба макрофаг бага нягтралт липопротеинуудыг залгих үйл явц идэвхжиж, цусны цагаан эсүүд судасны эндотелид наалдах үйл явц нэмэгдэнэ [24].

Чөлөөт радикалын исэлдэлт (ЧРИ) УАБӨ-ний эмгэг жамд чухал үүрэг гүйцэтгэдэгийг ном сурах бичгүүдэд хангалттай их бичсэн байдаг [9, 25]. Чөлөөт радикал гэдэг нь хүчилтөрөгчийн аль нэг атомдаа хос биш электрон агуулсан молекул (устөрөгчийн хэт ислийн), молекулын хэсгүүд (супероксидын анион, гидроксидын радикал) байдаг ба хоорондоо харилцан үйлчлэлд орж устөрөгчийн хэт исэл үүсгэх, эсвэл органик молекулуудыг шууд исэлдүүлдэх чадвартай юм [9, 25]. Чөлөөт радикал нь тамхины утаанд агуулагдахын зэрэгцээ нейтрофил, Т-лимфоцитуудын идэвхжлийн үед үүсдэг. Чөлөөт радикалууд нь протеаза ферментийг хориглох, бөөмийн фактор (NF- κ B), хавдрын үхжлийн

фактор α ба интерлейкин-8-ыг идэвхжүүлэх нөлөөтэй ба тэдгээр нь нейтрофилийн идэвхийг нэмэгдүүлэх сөрөг нөлөөтэй [13, 26]. Хэт исэлдэлтийн процессууд нь их хэмжээний серотонин гистамин гэсэн биологийн идэвхт бодисууд ялгарахад хүргэдэг ба тэдгээр нь гуурсан хоолойг агшаах, цэр өтгөрүүлэх нөлөө үзүүлэн УАБӨ-ний явцыг хүндрүүлдэг байна [7]. Чөлөөт радикалын исэлдэлт нь хэсэг газар бус давалгаа маягаар аль ч эд эрхтэнд явагдах ба физиологийн исэлдэлтийн эсрэг тогтолцоогоор хянагдана. Исэлдэлтийн эсрэг тогтолцоо нь 2 механизмаар явагдана: "глутатион-аскорбат-токоферол" гэсэн хэлхээ нь чөлөөт радикал үүсэх шатанд хориг тавьдаг бол пероксидаза, каталаза, супероксиддисмутаза гэсэн исэлдэлтийн эсрэг бүлэг ферментүүд нь нэгэнт үүссэн хэт ислүүдийг зайлуулах үүрэгтэй юм [7, 27]. Хэвийн үед исэлдэт ба түүний эсрэг тогтолцоо нь тэнцвэртэй байна. Исэлдэлтийн түвшин давамгайлахад чөлөөт радикалын исэлдэлт сэдээгдэж, исэлдэлтийн хямрал үүсдэг [27].

Хүчилтөрөгчийн дутагдлаас болж (агааржилт ба хийн солилцоо алдагдах) вегетатив мэдрэлийн тогтолцооны симпатик хэсэг хэт идэвхжин, гуурсан хоолойн бөглөрөл харьцангуй тогтвортой байсан ч норадреналин г.м катехоламинуудын ялгаралт нэмэгддэг [25, 28]. Судас агшаах хүчтэй үйлчилгээтэй ангиотензин II-ын ялгаралт ихсэхийн зэрэгцээ эндотелиэс ялгарах простациклин (PGI₂), простагландин E₂ (PGE₂), азотын исэл (NO) зэргийн гөлгөр булчин сулруулах хүчин зүйлүүдийн ялгаралт муудсанаар УАБӨ-тэй хүмүүст уушгины даралт ихсэх нөхцөл бүрддэг байна [28].

Биед NO-ийн нийлэгжилт нь NO-синтаза ферментээр (NOS) зохицуулагдах ба NOS нь мэдрэлийн эсийн- nNOS, өдөөгдсөн (макрофагийн)- iNOS, эндотелийн eNOS [29-32] гэсэн хоорондоо гурван изохэлбэртэй. NO-ийн түвшинг судсан дахь түүний бодисын солилцооны бүтээгдэхүүнүүд болох NO₂ ба NO₃-ын агууламжаар тодорхойлж болно [31]. NO-ийн судасны ханын гөлгөр булчинг сулруулах үйлчилгээ нь eNOS-ын идэвхжлээс хамаарна. УАБӨ үүсч эхлэх үед гуурсан хоолой болон цусны бага эргэлтийн судаснуудын агшилтыг сулруулах зорилгоор буюу дасан зохицох шинж чанартайгаар ерөнхий бие махбод болон хэсэг газрын (цусны бага эргэлтийн судаснуудад) NO-ийн нийлэгжилт ихэсдэг [28]. Өвчин даамжрахын хирээр эндотелийн үйл ажиллагаа алдагдаж, eNOS-ын идэвхжил буурахад түүнийг дагаад судас өргөсгөх үйлчилгээ үзүүлдэг NO-ийн нийлэгжилт ч буурна. Улмаар судас өргөсгөх болон судас агшаах тогтолцоонуудын тэнцвэрт

байдал эрчимтэйгээр алдагдаж эхэлдэг байна [28]. Цаашдын NO-ийн нийлэгжилт нь eNOS-ын нөлөөгөөр бус, харин үрэвслийн цитокинууд, эндотоксинуудын нөлөөгөөр идэвхждэг iNOS-ын нөлөөгөөр явагдана [28]. Энэ “өөр” буюу iNOS-ын нөлөөгөөр нийлэгжсэн NO нь судас тэлэх үйлчилгээ үзүүлдэггүй [32]. Ийнхүү УАБӨ-тэй хүмүүсийн цусны шинжилгээнд илэрч байгаа NO-ийн бодисын солилцооны бүтээгдэхүүнүүдийн (NO₂, NO₃) түвшин нь жинхэнэ “судас тэлэх үйлчилгээтэй” NO-ын түвшинг бодитоор илэрхийлдэггүйгээс гадна яг ямар NOS-ын нөлөөгөөр үүссэн болохыг нь ч ялган тодорхойлох боломжгүй юм. Иймээс цаашид эндотелийн (eNOS) болон макрофагийн (iNOS) NO-синтаза ферментийн идэвхийг тодорхойлдог болох нь эмнэл зүйн хувьд илүү ач холбогдолтой.

Азотын исэл нь өндөр тунгаар зүрхний булчинд болон уушгины эдэд шууд хордуулах нөлөө үзүүлж, завсрын эдийн сорвижил үүсэх үйл явцыг идэвхжүүлдэг. Энэ нь ялангуяа уушгины артерийн хананд явагдах ба гөлгөр булчингийн эсүүд нь дотор давхрага руугаа шилжин, олширч судасны хананд фиброзон өөрчлөлт явагдан, дунд давхрагын эсүүд олширч, гадна давхрага зузаарах замаар судсанд бүтцийн өөрчлөлт ордог [19, 21, 33]. Энэ үйл явц нэгэнт эхэлсэн тохиолдолд даамжиран нэмэгдэх хандлагатай байдаг [7].

УАБӨ эхлэх үеэс л баруун ховдлын бүтэц, үйл ажиллагаанд өөрчлөлт орж эхэлдэг байна [34]. Учир нь уушгины судасны дотоод диаметр багасч, уян хатан чанар буурснаар цусны бага эргэлтийн захын эсэргүүцэл нэмэгдэн баруун ховдлын ачаалал ихсдэг. Баруун ховдлын жин, урд ханых нь зузаан, агшилтын болон сулралын үеийн хэмжээ нэмэгдсэнээс сулралын үеийн үйл ажиллагаа алдагддаг. Түүнчлэн тосгуур хоорондын таславч зузаарч, уушгины артерийн дундаж даралт ихсэх нь баруун ховдлын агшилтын үйл ажиллагаа алдагдахад хүргэдэг байна [34, 35].

УАБӨ-ий уушги зүрхний архаг дутагдал үүсэхүе шатанд зүрхний зүүн хэсэг бүтэц үйл ажиллагааны өөрчлөлтөд зүй ёсоор орж эхэлдэг [34]. Зүүн ховдлын хэт томрол нь хөндийн тэлэлийг дагуулснаар [34] сулралын үйл ажиллагаа алдагдана. Ээнэгшилээ алдсан уушги зүрхний архаг дутагдлын үед зүрхний зүүн ховдлын агшилт сулран цус цацалтын үзүүлэлтүүд багасна [35]. Ийнхүү зүрхний бүтэц үйл ажиллагааны өөрчлөлт нь эцсийн дүндээ уушгизүрхний архаг дутагдалд хүргэдэг нь уг өвчний жам ёсны үр дүн гэж хэлж болох юм.

УАБӨ даамжрахын хирээр гуурсан хоолой-судасны тогтолцоонд бета-адренорецепторууд

болон холинорецепторуудын нягтрал ба мэдрэмтгий чанар өөрчлөгдөж, өөхний хэт исэлдэлт идэвхижин, хүчилтөрөгч дутагдаж, зүрхний хөндийнүүд томорсон нь зүрхний хэм алдагдалтыг ихэсгэх шалтгаан болдог [7, 36-41]. Зүрхний хэм алдагдах нь цус эргэлтийн тогтолцоог илүү их хямрааж зүрхний булчингийн бүтэц үйл ажиллагааны өөрчлөлтийг гүнзгийрүүлж байдаг.

Дүгнэлт: УАБӨ нь биеэ даасан бие махбодын тогтолцооны эмгэг бөгөөд, чухамхүү энэ талаас нь түүний эмгэг жамын механизм болон өвчний явц, боломжит оношлогоо эмчилгээний аргуудыг судлах шаардлагатай. УАБӨ-ий тархалт хурдацтай нэмэгдэх хандлагатай байгаа нь тамхидалт, орчны бохирдол, удамшлын шалтгаан зэрэг эрсдэлт хүчин зүйлсийн нөлөө идэвхжиж байгаатай холбоотой.

Амьсгалаар орж буй агаарт агуулагдах утаа, хортой хий нь амьсгалын замд үрэвслийн гаж урвал явагдах нөхцөлийг идэвхжүүлэх байдлаар УАБӨ үүсэх ба бие биенээсээ хамааралтай тасралтгүй үргэлжлэх эмгэг жамын механизмууд нь өвчлөлийн үндсэн шинжийг бий болгодог.

УАБӨ-ий уушгины бусад өвчлөлүүдээс ялгарах гол шинж нь тасралтгүй даамжрах гуурсан хоолойн бөглөрлөөр (үйл ажиллагааны буюу гуурсан хоолойн агчилаас авахуулан бүтцийн буюу гуурсан хоолойн хананд сорвижил үүсэх хүртэл) илэрдэг. Гуурсан хоолойн бөглөрлийг зөвхөн эмийн бодисоор бууруулах боломжтой.

Дээр дурдсан УАБӨ-ий тодорхойлолт нь гуурсан хоолой, уушгины эд, уушгины судсанд явагдаж байгаа эмгэг жамын механизм, үйл ажиллагааны хямралууд, түүнийг даган илэрч байгаа эмнэл зүйн хам шинжүүдийг гаргаж ирснээр эмчилгээний арга барилыг сонгох, ялгах оношлогоог нарийн тодорхой хийж эрт үед нь оношилсноор эмчилгээг эрт эхэлж эмгэг жамын процессийг удаашруулах ач холбогдолтой.

Ном зүй

1. Ciba guest Symposium. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; 14: 286—299
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2008. www.gold-copd.org/.
3. Stanford RH, Shen Y, McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US

- hospitals. *Treat Respir Med* 2006; 5: 343-9
4. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations: Pathophysiology. *Thorax* 2006;61:354-61
 5. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:847-52.
 6. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 151: 1418-22
 7. Miravittles M, Murio C, Gurrero T et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121:1449-55
 8. Blois M.S. Antioxidant determination by the use of a stable free radical // *Nature*. 1958. V. 26. P. 1198-1200.
 9. Buijnsters M., Bicanic D., Mihai Chirtoc M., Nicoli M. C., Min-Kuo Y. Evaluation of Antioxidative Activity of Some Antioxidants by Means of a Combined Optothermal Window and a DPPH* Free Radical Colorimetry // *Analytical Sciences (Japan) Special Issue*. 2001. V. 17. P. s544-s546
 10. Невзорова В. А. Системное воспаление и состояние скелетной мускулатуры больных ХОБЛ / В. А. Невзорова, Д. А. Бархатова // *Терапевт. Арх.* – 2008. – Т. 80.
 11. Невзорова В. А. Содержание адипокинов (лептина и адипонектина) в сыворотке крови при различном состоянии питательного статуса пациентов ХОБЛ / В. А. Невзорова, Д. А. Бархатова // *Сборник трудов XVIII национального конгресса по болезням органов дыхания.* – Екатеринбург. 2008.
 12. Рудмен Д. Оценка состояния питания // *Внутренние болезни.* –М.: Медицина, 1993. Т. 2.
 13. Bernards., LeBlanc P. et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am.J.Respir.Crit.Care. Med.* 1998
 14. Schols A.M.V.J., Wouters E.F.M., Soeters P.B. Body composition by bioelectrical impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive disease / et al // *Am.J.Clin.Nutr.* -1991. –Vol. 53. –P. 421-424
 15. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. *Пульмонология: научно-практический журнал.* -2007. –N2. –с. 104-116. ISSN 0869-0189.
 16. Чучалин А.Г. /*Российский медицинский журнал.* -2010. -№ 58
 17. Чучалин А.Г. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких / М.: Издательский холдинг "Атмосфера". -2005. -96 с.
 18. Артюхов В.Г., Наквасина М.А. Биологические мембраны: структурная организация, функции, модификация физико-химическими агентами / –Воронеж: Изд-во Ворожж. Гос. Ун-та. 2000. -296 с.
 19. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2008 г.) / Пер. С англ. Под ред. Белевского А. С. –М.: Издательский холдинг "Атмосфера". -2009. -100 с..
 20. Чучалин А.Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции. *Пульмонология.* 2004. Т. 2. № 2. С. 111. 3
 21. Синопальников А. И. Воробьев А. В. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы / *Пульмонология.* - 2007. - № 6. - С. 78-86 – Библиогр.: с. 84-86 (24 назв.).
 22. Чучалин А.Г., Авдеев С. Н. Хроническая дыхательная недостаточность, диагностика: Методические рекомендации / -Москва, 2004. -4 с.
 23. Методы определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты /И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии под ред. В. Н. Ореховича., М.: Медицина.* -1977. -392 с.
 24. Barnes P.J. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Pharmacol Rev.* – 2004. – Vol. 56. – P. 515-548
 25. Boots A.W. Haenen G.R.M.M., Bast A. Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease // *EurRespir J.* – 2003. Vol. 22 . Suppl. 46. –P. 14-27.
 26. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease // *Eur J Pharmacol.* – 2001. – Vol. 429. – P. 195-207.
 27. Madhuri P., Zachariah B., Vinod K.S. Saradha B. Oxidative stress and protein glycation in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Indian J Physiol Pharmacol.* -2005. –Vol.49. №1 –P. 95-98.
 28. Nadeem A., Raj H.G., Chhabra S.K. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease // *Inflammation* -2005. –Vol. 29. №1 –P. 23-32.
 29. Rahman I., MacNee W. Oxidant/antioxidant

- imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax* -1996. –Vol. 51. –P. 348-350.
30. Rahman I. The role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD: Implications for therapy // *Treat Respir Med*. -2005. –Vol.4. №3. –P. 175-200.
 31. Rahman I., Adcock I. M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD // *EurRespir J*. -2006. –Vol. 28. №1 –P. 219-242.
 32. Repine J. E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. // *Am J Respir Crit Care Med*. -1997, -Vol. 156. –P. 341-357.
 33. Vucevic D., Radosavljevic T., Zunic S., Dordevic-Denic G., Pesic B. C., Radac D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of pulmonary emphysema // *Med.Pregl*. -2005. Vol. 58. №9-10. –P. 472-477.
 34. Teramoto S. COPD pathogenesis from the viewpoint of risk factors. // *Intern Med*. -2007. –Vol. 46. №2. –P. 77-79.
 35. Давыдкин И. Л., Степанова Т.Ю., Купаев В. И., Рогова Е. С., Мишина Н. А. Нарушение структурно-функциональных свойств эритроцитов у больных ХОБЛ на фоне эритроцитоза [Текст] // III Национальный конгресс терапевтов. Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации: сб. тр. конгресса. – М., 2007. –С. 59
 36. Давыдкин И. Л., Степанова Т.Ю., Купаев В. И., Рогова Е. С., Мишина Н. А. Особенности ХОБЛ на фоне эритроцитоза [Текст] // XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. конгресса. Казань, 2007. –С. 236
 37. Давыдкин И. Л., Селезнёва В. В., Ромашёва Е. П., Мишина Н. А. Структурно-функциональные свойства эритроцитов периферической крови [Текст] // Основы клинической гемостазиологии: монография / И. Л. Давыдкин, В. А. Кондурцев, Т.Ю. Степанова, С. А. Бобылев. – Самара ООО Офорт, 2009. –С. 77-96.
 38. Мишина Н.А. Патогенетическая связь между тяжестью течения ХОБЛ, индексом курильщика и системными изменениями показателей красной крови [Текст] / Н. А. Мишина // Аспирантские чтения-2009: тр. региональный конф. Молодые учёные – медицине. – Самара, 2009. –С. 132-135.
 39. Мишина Н.А. Особенности формирования окислительного стресса в эритроцитах крови у больных хронической обструктивной болезнью лёгких [Текст] / Н. А. Мишина // Аспирантский вестник Поволжья. -2009. -№ 7-8. –С. 42-47.
 40. Мишина Н.А. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов крови у больных ХОБЛ с выраженным эритроцитозом [Текст] / Н. А. Мишина // Аспирантский вестник Поволжья. -2010. -№ 7-8. –С. 64-69.
 41. Мишина Н.А. Оксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов при хронической обструктивной болезни лёгких [Текст] / Н. А. Мишина, И. Л. Давыдкин, В. И. Купаев // Вестник Российского университета дружбы народов. -2010. -№ 4. –С. 354-357.
 42. Купаев, В. И. Состояние оксидантных и антиоксидантных систем эритроцитов крови у больных ХОБЛ [Текст] В. И. Купаев, Н. А. Мишина, И. Л. Давыдкин // XX Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. конгресса. М., 2010. –С. 429-430.
 43. Andersen H., Nielsen J., Nielsen F., Grandjean P: Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes. *ClinChem* 43: 562-568, 1997.
 44. Dekhuijzen P., Aben K., Dekker I., Aarts L., Wielders P., Van Herwaarden C., Bast A: Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 813-816, 1996.
 45. Del Rio D., Stewart A., Pellegrini N: A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *NutrMetabCardiovasc Dis* 15: 316-328, 2005.
 46. Drost E., Skvarski K., Saulea J, Soler N, Roca J, Agusti A, MacNee W: Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax* 60: 293-300, 2005.
 47. Kinnula V., Crapo J: Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 1600-1619, 2003.
 48. Kostikas K., Papatheodorou G., Psathakis K., Panagou P., Loukides S: Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD. *Chest* 24: 1373-1380, 2003.
 49. Montuschi P., Collins J., Ciabattini G., Lazzari N., Corradi M, Khari S, Barnes P: Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1175-1177, 2000.
 50. MACNEE W: Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2: 50-60, 2005.
- Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
Анагаах ухааны доктор, дэд профессор
Д.Ичинноров*