

УДК 616.24-007.272-036.1:612.4.06:577.112.85-07

**Т.О. Перцева,
О.А. Лихолат,
О.В. Гуржій**

ДІАГНОСТИКА ПОРУШЕНЬ МУКОЦИЛІАРНОГО КЛІРЕНСУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ШЛЯХОМ ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ МОЛЕКУЛ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ МОКРОТИННЯ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: dsma@dsma.dp.ua

Ключові слова: мукоциліарний кліренс, хронічне обструктивне захворювання легень, молекули середньої маси
Key words: mucociliary clearance, chronic obstructive pulmonary disease, medium weight molecules

Реферат. Диагностика нарушений мукоцилиарного клиренса у больных хроническим обструктивным заболеванием легких путем определения содержания молекул средней массы мокроты. Перцева Т.А., Лихолат Е.А., Гуржий Е.В. Исследование состояния мукоцилиарного клиренса (МЦК) осуществляли в зависимости от стадии заболевания у 90 больных ХОЗЛ путем определения уровня биохимического показателя мокроты – молекул средней массы (МСМ). С целью определения влияния хронического воспалительного процесса в дыхательных путях на общее состояние организма исследовано содержание МСМ в сыворотке крови. Для уменьшения влияния сопутствующей патологии на содержание МСМ в сыворотке крови отобраны больные с ХОЗЛ без или с нетяжелой сопутствующей патологией в стадии ремиссии, а полученные результаты сравнивали с показателями здоровых людей (контрольная группа, n=20). Результаты исследования продемонстрировали наличие прямой связи между степенью выраженности бронхиальной обструкции и концентрацией МСМ в мокроте, что сопровождается повышением вязко-адгезивных показателей мокроты и нарушением оптимальных условий функционирования МЦК. Установленный факт позволяет использовать определение содержания МСМ в мокроте больных ХОЗЛ в качестве неинвазивного и доступного для пульмонологической практики метода, позволяющего быстро и адекватно оценить состояние МЦК и совокупность метаболических нарушений в респираторном тракте больных. Хронический воспалительный процесс в дыхательных путях сопровождается отклонениями определяемых показателей также и в сыворотке крови, но увеличение содержания МСМ в мокроте является специфичным, в то время как накопление МСМ в сыворотке крови больных ХОЗЛ не специфично.

Abstract. Diagnostics of disorders of mucociliary clearance in patients with chronic obstructive pulmonary disease by determining content of medium weight molecules in sputum. Pertseva T.O., Lykholat O.A., Gurzhiy O.V. Investigation of mucociliary clearance (MCC) condition in 90 patients with COPD was performed according to the stage of the disease by determining the level of biochemical indicator of sputum - medium weight molecules (MWM). To determine the effect of chronic inflammation in the respiratory tract on a general condition of the organism, MWM content in blood serum was investigated. To reduce the influence of comorbidity on MWM content in blood serum, patients with COPD without or with mild comorbidity in remission were selected, and the results were compared with those of healthy people (control group, n = 20). The results showed a direct correlation between the severity of airflow limitation and concentration of MWM in sputum, this was accompanied by increasing of viscosity and adhesive performance of sputum and violation of the optimal conditions of MCC functioning. The fact established allows to use determination of MWM content in sputum of COPD patients as a noninvasive and accessible for pulmonology practice method, which allows to quickly and adequately assess MCC condition and aggregate of metabolic abnormalities in patients' respiratory tract. Chronic inflammation in respiratory tract is accompanied by disorders of determined indicators in the serum as well, but increase of MWM content in sputum is specific, while the accumulation of MWM in serum of patients with COPD is not specific.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з провідних причин смертності та обмеження працездатності населення розвинутих країн із швидким розповсюдженням у найближчому майбутньому у країнах, що розви-

ваються [9]. Одне з провідних місць у патогенезі ХОЗЛ відводиться порушенням мукоциліарного кліренсу (МЦК) [11]. Гіперпродукція надмірно в'язкого адгезивного мокротиння та дискоординація діяльності війчастого епітелію спричиняють

подальше спадання швидкості експіраторного повітряного потоку, що є одним з механізмів посилення бронхіальної обструкції та розвитку емфіземи при ХОЗЛ [8, 5, 6, 11]. Відомо, що зменшення швидкості МЦК сприяє фіксації та глибшому проникненню респіраторних мікроорганізмів у товщу слизової оболонки бронхів, маніфестації запального процесу, провокує подальше ушкодження епітелію [6]. Саме тому своєчасна діагностика та корекція цих порушень здатні попередити розвиток незворотних змін у дихальних шляхах хворих на ХОЗЛ.

Незважаючи на вищезазначене, ця ланка патогенезу ХОЗЛ натепер вивчена недостатньо, що пояснюється недоліками, притаманними існуючим методам діагностики [2, 7, 10]. Обмеженням для застосування деяких методів є суттєве зниження валідності за рахунок інвазивності досліджень та відсутність об'єктивних критеріїв оцінки результатів. Проведення інших методів дослідження потребує не тільки складного та високоартісного обладнання, а й наявності спеціально оснащених лабораторій та досвідчених фахівців. Виключається можливість застосування методів, проведення яких супроводжується потенційним ризиком для здоров'я хворих, наукових дослідників та навіть навколишнього середовища [12, 8]. Тому актуальним є розробка оптимального методу дослідження МЦК, який був би простим у виконанні, не потребував суттєвих матеріальних витрат, високоартісного обладнання, спеціально освіченого персоналу та, найголовніше, був би нешкідливим для здоров'я людини.

При ХОЗЛ відбувається перебудова слизової оболонки трахеобронхіального дерева, що сприяє підвищеній продукції та накопиченню білково-мукополісахаридного секрету, в якому переважають муцини [13]. Гіперпродукція в'язкого бронхіального секрету призводить до дискоординації діяльності миготливого епітелію, в результаті в просвіті бронхів накопичується слиз з подальшим його інфікуванням мікробною флорою. Патогенна мікрофлора і лейкоцити є джерелами протеїназ в органах дихання. Внаслідок впливу протеїназ відбувається, з одного боку, подальша стимуляція секреторних клітин та залоз підслизового шару, яка активує викид муцину, а з іншого – руйнування муцинів, що призводить до утворення і накопичення великої кількості продуктів деградації білків – молекул середньої маси (МСМ). МСМ є універсальним біохімічним маркером, що відображає рівень патологічного білкового метаболізму, який корелює з основними клінічними й лабораторними прогностичними критеріями

метаболических порушень [1]. Накопичення МСМ сприяє подальшому порушенню реологічних властивостей мокротиння й погіршенню умов функціонування МЦК. Це явище дозволяє припустити, що за рівнем МСМ у мокротинні можливо детермінувати деякі важливі складові стану МЦК.

Таким чином, метою роботи було визначення рівня МСМ у мокротинні хворих на ХОЗЛ для оцінки стану МЦК та вимірювання концентрації МСМ у сироватці крові пацієнтів з ХОЗЛ для ідентифікації локальної ендогенної інтоксикації, зумовленої запальним процесом у дихальних шляхах.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 90 хворих на ХОЗЛ у клінічно стабільному стані у віці від 41 до 79 років (середній вік – $61,9 \pm 1,0$ рік), зі стажем захворювання від 3 до 30 років (у середньому – $12,4 \pm 0,8$ року), серед них 7 (7,8%) жінок та 83 (92,2%) чоловіки. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Хворі були розподілені на 3 групи, стан яких відповідав I – III стадіям ХОЗЛ. Серед обстежених хворих на ХОЗЛ I стадія захворювання була діагностована в 14 (15,5%) пацієнтів (середній вік – $57,3 \pm 3,6$ року, середня тривалість паління – $31,1 \pm 6,5$ пачка/рік); II стадія – у 34 (37,8%) пацієнтів (середній вік – $60,1 \pm 1,8$ року, середня тривалість паління – $40,2 \pm 4,5$ пачка/рік); III стадія – у 42 (46,7%) хворих (середній вік – $63,6 \pm 1,3$ року, середня тривалість паління – $45,7 \pm 3,3$ пачка/рік).

Комплексне обстеження, проведене індивідуально кожному хворому, включало збір скарг, вивчення анамнезу хвороби, об'єктивного статусу хворого й даних лабораторних досліджень. Оцінка клінічних проявів захворювання проводилася з використанням формалізованої системи базових клінічних показників [3]. Система оцінки призначена для уніфікованого опису клінічного стану хворих з обструктивними захворюваннями легень, побудови єдиних фрагментів у стандартизованих носіях медичної інформації і в структурах баз даних пульмонологічних медичних інформаційних систем. Для оцінки ступеня виразності задишки використовували оцінку 5-бальну шкалу *Medical Research Council dyspnoea scale* (MRC) [3].

Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) оцінювали за допомогою аналізу показників комп'ютерної спірометрії [3, 5]. Вивчали форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁),

співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ. Всі показники враховувалися у відсотках від належних величин.

Дослідження стану МЦК здійснювали залежно від стадії захворювання шляхом оцінки біохімічного показника мокротиння – молекул середньої маси (МСМ) [1]. З метою визначення впливу хронічного запального процесу в дихальних шляхах на загальний стан організму також досліджено вміст МСМ у сироватці крові [1]. Для зменшення впливу супутньої патології на вміст МСМ у сироватці крові для участі в дослідженні відбирали хворих на ХОЗЛ без супутньої патології або з нетяжкою супутньою патологією у стадії ремісії. Біохімічні показники сироватки крові пацієнтів обстежуваних груп порівнювали з показниками здорових осіб (контрольна група, n=20).

Одержані дані обробляли стандартними методами оцінки варіаційних рядів. Різницю між порівнювальними величинами вважали вірогідною при $p < 0,05$. Обчислення виконували за

допомогою програмного ліцензійного продукту STATISTICA 6.0 (фірма StatSoft, США) [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 100% обстежених хворих спостерігався тривалий кашель з в'язким мокротинням, що важко відокремлюється. Встановлено пряму залежність частоти проявів кашлю від ступеня тяжкості ХОЗЛ ($p < 0,001$): за результатами однофакторного дисперсійного аналізу. Сила впливу (K^2) бронхіальної обструкції на варіабельність проявів кашлю дорівнювала 0,48. При цьому зв'язок між ступенем тяжкості ХОЗЛ та кількістю мокротиння, що відкашлювалось, також був достовірним ($K^2=0,29$, $p < 0,001$).

Підвищення виразності бронхіальної обструкції супроводжувалось достовірним посиленням проявів задишки ($K^2=0,63$, $p < 0,001$), кількості сухих хрипів (СХК) ($K^2=0,37$, $p < 0,001$). Результати обробки клінічних проявів захворювання з використанням формалізованої системи базових клінічних показників представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічні показники хворих на ХОЗЛ залежно від стадії захворювання (M±m)

Показники, бали	ХОЗЛ I (n=14)	ХОЗЛ II (n=34)	ХОЗЛ III (n=42)
Кашель	1,42±0,20	1,76±0,10 $p_{I-II} = 0,17$	2,71±0,09 $p_{II-III} < 0,001$
Мокротиння	1,29±0,18	1,71±0,10 $p_{I-II} = 0,07$	2,14±0,07 $p_{II-III} < 0,05$
Задишка	0,57±0,20	1,29±0,12 $p_{I-II} < 0,05$	2,76±0,11 $p_{II-III} < 0,001$
Ціаноз	-	-	1,33±0,11 $p_{II-III} < 0,001$
УДДМ	-	0,04 ± 0,04	0,66±0,07 $p_{II-III} < 0,001$
СХК	0,43±0,20	1,05±0,11 $p_{I-II} < 0,05$	1,74±0,10 $p_{II-III} < 0,001$

Примітка. p – достовірність різниці між відповідними групами

Не виявлено ознак ціанозу у хворих на ХОЗЛ I, II стадій і в 16,6% випадків при ХОЗЛ III стадії. Слабко виражений акроціаноз спостерігався в 33,3% випадків при ХОЗЛ III стадії; в 50% випадків при ХОЗЛ III стадії виявлений виражений акроціаноз (табл. 2).

Участь у диханні допоміжної мускулатури (УДДМ) не відзначена у хворих на ХОЗЛ I стадії, відмічена у 2 (5,9%) хворих на ХОЗЛ II стадії та у 28 (66,6%) хворих на ХОЗЛ III стадії.

Результати проведеного дисперсійного аналізу підтвердили відому за даними літератури залежність показників ФЗД у хворих на ХОЗЛ від стадії захворювання: для ОФВ₁ сила впливу становила $K^2=0,87$ ($p < 0,001$), для ФЖЄЛ – $K^2=0,50$ ($p < 0,001$). Співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ у всіх хворих було нижчим 70% та також статистично відрізнялось між хворими трьох груп ($K^2=0,50$, $p < 0,001$) (табл. 2).

Показники ФЗД у хворих на ХОЗЛ залежно від стадії захворювання (M±m)

Показники		ХОЗЛ I (n=14)	ХОЗЛ II (n=34)	ХОЗЛ III (n=42)
ОФВ ₁	% від належ.	88,0±1,8	65,3±1,9 p _{I-II} < 0,001	37,8±1,0 p _{II-III} < 0,001
ФЖЄЛ	% від належ.	107,2±2,9	94,8±3,1 p _{I-II} < 0,05	72,1±2,1 p _{II-III} < 0,001
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	%	66,3±1,2	55,7±2,0 p _{I-II} < 0,01	42,1±1,4 p _{II-III} < 0,001

Примітка. p – достовірність різниці між відповідними групами

Стан МЦК вивчали у хворих на ХОЗЛ у клінічно стабільному стані залежно від ступеня виразності бронхіальної обструкції за рівнем МСМ мокротиння.

Середній рівень МСМ у мокротинні хворих на ХОЗЛ I стадії становив 1114,6±21,5 мг/г білка; у мокротинні хворих на ХОЗЛ II стадії – 1226,8±47,7 мг/г білка. Тобто прогресування бронхіальної обструкції супроводжується тенденцією до підвищення вмісту МСМ (у серед-

ньому на 10,0%) у мокротинні хворих на ХОЗЛ II стадії (p = 0,11).

Середній рівень МСМ у мокротинні хворих на ХОЗЛ III стадії становив 1443,6±35,5 мг/г білка, що на 28,2% перевищувало відповідні показники у хворих на ХОЗЛ II стадії (p < 0,01). На діаграмі (рис. 1) показано діапазон значень концентрацій МСМ для груп хворих на ХОЗЛ I, II та III стадій.

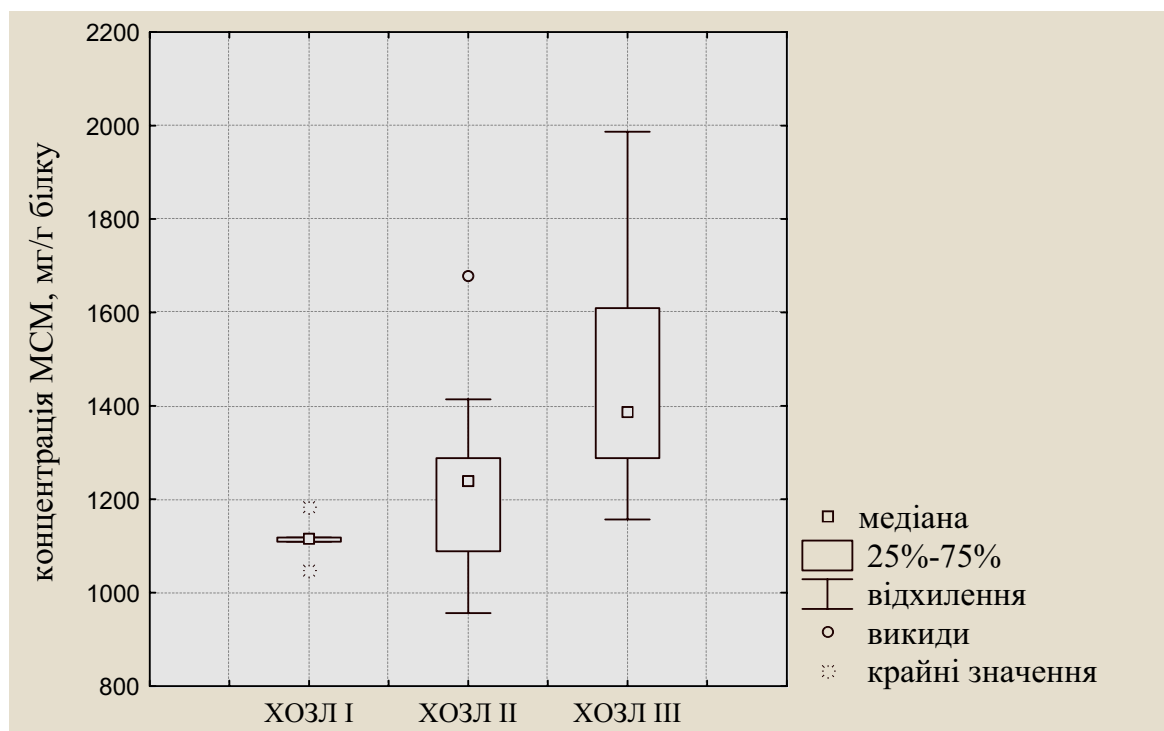


Рис. 1. Концентрація МСМ у мокротинні хворих на ХОЗЛ

Слід відмітити, що варіабельність концентрацій МСМ в мокротинні прямо залежить від ступеня бронхіальної обструкції – найбільші

коливання показника спостерігаються в групі хворих на ХОЗЛ III стадії, найменші – при ХОЗЛ

I стадії. Загальний зв'язок дорівнює $K^2=0,25$ ($p < 0,001$).

Для встановлення взаємозв'язку рівня МСМ у сироватці крові хворих на ХОЗЛ та ступенем патологічних змін бронхіального дерева визначали концентрацію МСМ у сироватці крові пацієнтів досліджуваних груп. Встановлено, що рівень МСМ у сироватці крові хворих на ХОЗЛ на всіх стадіях статистично достовірно від-

різнявся від показників групи контролю ($p < 0,001$). Так, у сироватці хворих на ХОЗЛ I стадії рівень МСМ був на 19,3% вищим порівняно з цим показником у групі контролю. У хворих на ХОЗЛ II стадії рівень МСМ сироватки на 31,5% перевищував рівень МСМ у сироватці крові осіб контрольної групи. Рівень МСМ сироватки хворих на ХОЗЛ III стадії був на 43,1% вищим за показник у групі контролю (табл. 3).

Таблиця 3

Рівень МСМ у сироватці крові хворих на ХОЗЛ ($M \pm m$)

Показники	Групи обстежених			
	контроль (n=20)	ХОЗЛ I (n=14)	ХОЗЛ II (n=34)	ХОЗЛ III (n=42)
МСМ, мг/л	542,0±17,0	646,7±8,0	712,7±22,6	775,6±18,1
(p) з контролем	-	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
(p) між групами	-	-	p _{I-II} = 0,08	p _{II-III} < 0,05

За отриманими даними посилення бронхіальної обструкції супроводжувалось підвищенням концентрації МСМ сироватки – $K^2=0,14$ ($p < 0,01$). Спостерігалось підвищення на 10,2% рівня МСМ у сироватці крові хворих на ХОЗЛ II стадії порівняно з сироваткою крові хворих на ХОЗЛ I стадії ($p = 0,08$). Достовірне підвищення концентрації МСМ (у середньому на 8,8%) відмічено між групами хворих на ХОЗЛ II та III стадій ($p < 0,05$).

Для визначення зв'язку між рівнем МСМ та функціональними показниками дихальної системи був проведений кореляційний аналіз.

Спостерігається достовірний ($p < 0,001$) кореляційний зв'язок помірної сили між ступенем тяжкості ХОЗЛ та вмістом МСМ у мокротинні ($r = 0,60$). Незважаючи на те, що МСМ у сироватці є інтегральним показником метаболічних порушень організму в цілому, нами був зафіксований прямий помірний кореляційний зв'язок між цим показником та ступенем тяжкості ХОЗЛ ($r = 0,46$, $p < 0,001$). На рисунку 2 візуально відтворена динаміка змін концентрацій МСМ у сироватці та мокротинні хворих на ХОЗЛ залежно від ступеня вираженості бронхіальної обструкції. Спостерігається достовірний ($p < 0,001$) зворотний кореляційний зв'язок помірної сили між ОФV₁ та рівнем МСМ у мокротинні ($r = -0,60$) та сироватці крові ($r = -0,46$) хворих на ХОЗЛ.

Між рівнем МСМ у сироватці та мокротинні хворих на ХОЗЛ також встановлено достовірний ($p < 0,05$), прямий, слабо помірний кореляційний зв'язок ($r = 0,34$).

Таким чином, в обстежених хворих спостерігалось збільшення кількості та ступеня вираженості клінічних симптомів при посиленні ступеня бронхіальної обструкції. Прогресування бронхіальної обструкції супроводжувалось змінами МСМ мокротиння, що підтверджувалось відмінностями між показниками хворих на ХОЗЛ I та II стадій та статистично достовірними відмінностями між показниками хворих на ХОЗЛ II та III стадій. Результати кореляційного аналізу показали наявність прямої залежності між ступенем вираженості бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ та концентрацією МСМ у мокротинні, що призводить до підвищення в'язкоадгезивних показників мокротиння, внаслідок чого порушуються оптимальні умови функціонування МЦК. Справедливим є припущення, що хронічний запальний процес у ДШ супроводжується відхиленнями визначуваних показників як у сироватці крові, так і в мокротинні, але зростання вмісту МСМ у мокротинні є специфічним, у той час як накопичення МСМ у сироватці крові хворих на ХОЗЛ не специфічне. Визначене явище дозволяє використовувати детермінацію вмісту МСМ у мокротинні хворих на ХОЗЛ як валідний критерій патологічних порушень МЦК.

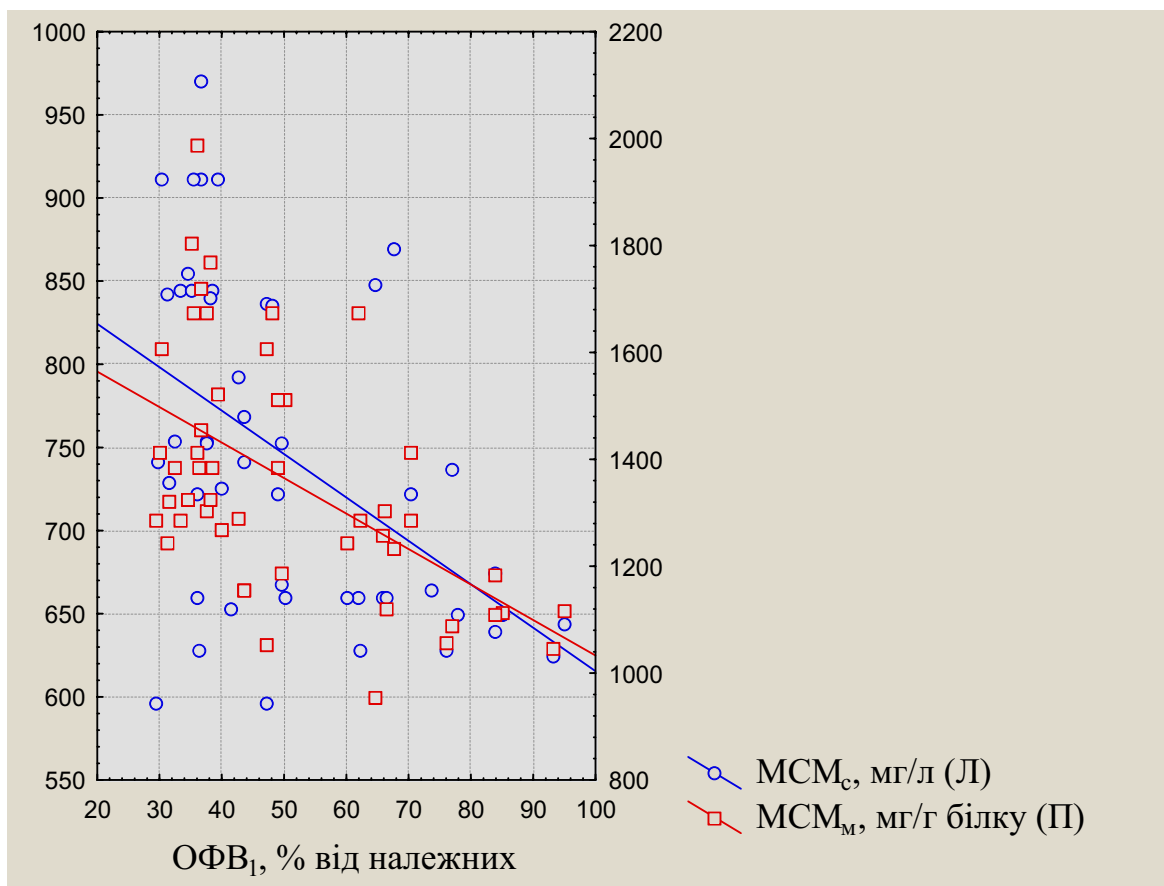


Рис. 2. Зв'язок між $ОФВ_1$ та рівнем МСМ у сироватці та мокротинні хворих на ХОЗЛ

Підвищення вмісту МСМ при прогресуванні бронхіальної обструкції найбільш імовірно пов'язано з посиленням утворенням МСМ за рахунок появи надмірної кількості деформованих білкових метаболітів і продуктів, що мають у своєму складі вуглеводні компоненти. До цих продуктів відносяться глікопротеїни (муцини), до накопичення яких у бронхіальному секреті призводить перебудова слизової оболонки трахеобронхіального дерева (збільшення числа келихоподібних клітин, підвищення активності слизопродукуючих клітин), що відбувається при прогресуванні патологічного процесу у дихальних шляхах. Отже, існує прямо пропорційна залежність між рівнем МСМ, концентрацією муцинів (що визначає в'язкість мокротиння) та станом МЦК. Згідно з літературними даними, для МСМ притаманні основні ознаки токсичності (різноманітні патофізіологічні зміни, що відбуваються на молекулярному, клітинному й системному рівнях) [20], тому вони сприяють прогресуванню порушень функції війчастого епітелію ДШ. Зростання концентрації МСМ у мокротинні, що відбувається при прогресуванні ХОЗЛ, відображає посилення порушень у

системі МЦК. Можна припустити, що акумуляція показників ендотоксикозу в мокротинні є прогностичним критерієм метаболічних порушень у респіраторному тракті.

ВИСНОВКИ

1. Прогресування бронхіальної обструкції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень супроводжується зростанням концентрації молекул середньої маси у мокротинні, що відображає посилення порушень мукоциліарного кліренсу.

2. Визначення рівня молекул середньої маси у мокротинні є неінвазивним, простим і доступним для пульмонологічної практики методом, що дозволяє швидко та адекватно оцінювати стан мукоциліарного кліренсу та сукупність метаболічних порушень у респіраторному тракті хворих.

3. Хронічний запальний процес у дихальних шляхах хворих на хронічне обструктивне захворювання легень супроводжується системним ендотоксичним ефектом, що підтверджується підвищенням вмісту молекул середньої маси у сироватці крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Карякина Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений: обзор литературы / Е. В. Карякина, С. В. Белова // Клинич. лаб. диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3–8.
2. Кобылянский В. И. Методы исследования мукоцилиарной системы: возможности и перспективы / В. И. Кобылянский // Терапевт. архив. – 2001. – № 3. – С. 73–76.
3. Савченко В.М. Стандартизація діагностичного процесу у хворих на хронічний обструктивний бронхіт на етапі відновлювального лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.27 «Пульмонологія» / В.М. Савченко. – Ялта, 2003. – 42 с.
4. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.
5. Фещенко Ю.И. Хронические обструктивные заболевания легких / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина, Н.Г. Горovenko – К.: Морион, 2002. – 79 с.
6. Chung K. F. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity and tissue repair and destruction / K. F. Chung, I. M. Adcock // Eur. Resp. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 1334–1356.
7. Cole P. Pathophysiology and treatment of airway mucociliary clearance. A moving tale / P. Cole // Minerva anesthesiology. – 2001. – Vol. 67, N 4. – P. 206–209.
8. Fahy J.V. Airway mucus function and dysfunction / J.V. Fahy, B.F.N. Dickey // Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 12. – P. 2233–2247.
9. Marchetti N. Preventing acute exacerbations and hospital admissions in COPD / N. Marchetti, G.J. Criner, R.K. Albert // Chest. – 2013. – Vol. 5. – P. 1444–1454.
10. Mucociliary and long-term particle clearance in the airways of healthy nonsmoker subjects / W. Möller, K. Häussinger, R. Winkler-Heil [et al.] // J. Appl. Physiology. – 2004. – Vol. 97, N 6. – P. 2200–2206.
11. Rogers D. F. Mucociliary dysfunction in COPD: effect of current pharmacotherapeutic options / D.F. Rogers // Pulmonary Pharmacology Therapeutics. – 2005. – Vol. 18, N 1. – P. 1–8.
12. Schans C.P. Airway clearance: assessment of techniques / C. P. Schans // Paediatric Resp. Review. – 2002. – Vol. 3, N 2. – P. 110–114.
13. Voynow J.A. Mucins, mucus, and sputum / J.A. Voynow, B.K. Rubin // Chest. – 2009. – Vol. 2. – P. 505–512.

REFERENCES

1. Karyakina EV, Belova SV. [Medium weight molecules as an integral indicator of metabolic disorders: a literature review]. Clinical laboratory diagnostics. 2004;3:3–8. Russian.
2. Kobilyanskiy VI. [Methods of investigation of mucociliary system: opportunities and perspectives]. Therapeutic Archives. 2001;3:73–76. Russian.
3. Savchenko VM. [Standardization of the diagnostic process in patients with chronic obstructive bronchitis on the stage of restorative treatment] Abstract of dissertation for a scientific degree Doctor of Medical Science, specialization 14.01.27 „pulmonology”. 2003;42. Ukrainian.
4. Yunkerov VI, Grigorjev SG. [Mathematical and statistical processing of data for Medical Research]. SPb: VMedA. 2002;266. Russian
5. Feschchenko YI, Yashina LA, Gorovenko NG. [Chronic obstructive pulmonary disease]. Morion. 2002;79. Russian.
6. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity and tissue repair and destruction. European respiratory j. 2008;31:1334–56.
7. Cole P. Pathophysiology and treatment of airway mucociliary clearance. A moving tale. Minerva anesthesiology. 2001;67(4):206–9.
8. Fahy JV, Dickey BFN. Airway mucus function and dysfunction. Engl J Med. 2010;12:2233–47.
9. Marchetti N, Criner GJ, Albert RK. Preventing acute exacerbations and hospital admissions in COPD. Chest. 2013;5:1444–54.
10. Möller W, Häussinger K, Winkler-Heil R. Mucociliary and long-term particle clearance in the airways of healthy nonsmoker subjects. J of applied physiology. 2004;97(6):2200–6.
11. Rogers DF. Mucociliary dysfunction in COPD: effect of current pharmacotherapeutic options. Pulmonary pharmac and therap. 2005;18(1):1–8.
12. Schans CP. Airway clearance: assessment of techniques. Paediatric respiratory review. 2002;3(2):110–4.
13. Voynow JA, Rubin BK. Mucins, mucus, and sputum. Chest. 2009;2:505–12.

Стаття надійшла до редакції
23.06.2014

