

## ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Канд. мед. наук Е. А. БОЛОКАДЗЕ

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Представлены современные взгляды на определение и классификацию хронического обструктивного заболевания легких. Приведены опросники для диагностики этого заболевания. Особое внимание уделено факторам риска — курению и дефициту альфа-1-антитрипсина. Рассмотрена роль галектина-3, остеопонтина и молекулы адгезии в процессе ремоделирования бронхолегочной системы.**

*Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, альфа-1-антитрипсин, галектин-3, молекулы адгезии, остеопонтин, шкала CAT, mMRC.*

В последние годы приоритетное значение приобретает изучение особенностей формирования и развития социально значимых заболеваний, среди которых патология бронхолегочной системы занимает одно из первых мест [1]. В развитии хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) принимает участие множество факторов [2–5]. В увеличении заболеваемости, частоты обострений и тяжести клинических проявлений ХОЗЛ значительную роль играют загрязнение окружающей среды, профессиональные вредные факторы, курение, генетическая предрасположенность. Курение считается агрессивным экзогенным фактором, инициирующим целый комплекс никотинассоциированных дисфункций пульмокардиальной системы [6–9]. При сочетании курения с конституционными и наследственными факторами риска у человека существенно возрастает вероятность возникновения ХОЗЛ [1, 10–13]. В то же время загрязнение окружающей среды большим количеством токсических веществ способствует снижению барьерной функции слизистых оболочек дыхательной системы, вызывает респираторные дисфункции и нарушает механизмы иммунной защиты. ХОЗЛ — одна из основных проблем здравоохранения, в первую очередь, из-за его широкого распространения среди трудоспособного населения, постоянного неуклонного прогрессирования, частого сочетания с другой патологией легких и отягчающего влияния на иные сопутствующие заболевания [1, 14]. Для мирового сообщества ХОЗЛ несет социальный и экономический ущерб, который, возможно, еще более выражен в странах СНГ. В мировой медицинской статистике общепринята практика выделения ХОЗЛ в самостоятельную нозологическую единицу в МКБ-10 — рубрика J44. В Украине до 2009 г. в статистической отчетности отдельно ХОЗЛ не рассматривалось, и данные приводились по хроническому бронхиту.

С 2009 г. ХОЗЛ находится в отдельной графе статистической отчетности, что показало истинное место этой нозологической единицы в структуре заболеваемости в нашей стране [1, 5–7, 14, 15].

Недавно было пересмотрено определение обострения ХОЗЛ. Это острое состояние, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, выходящих за рамки нормальной вариабельности и требующих изменения терапии [16]. Из сопутствующих заболеваний у больных ХОЗЛ основной акцент был сделан на патологии сердечно-сосудистой системы, остеопорозе, тревоге и депрессии, раке легких, инфекции и метаболическом синдроме. Классификация ХОЗЛ претерпела модификацию. Теперь оценка ХОЗЛ согласно тесту контроля CAT (C — Chronic Obstructive Pulmonary Disease, (COPD), A — Assessment, T — Test) основывается, в первую очередь, на степени выраженности симптомов: одышка по шкале mMRC, кашель, количество мокроты, толерантность к физической нагрузке, влияние заболевания на ежедневную активность, сон, общее состояние человека. Несмотря на небольшое число пунктов, этот вопросник позволяет определить все основные аспекты и степень влияния заболевания на состояние здоровья пациентов. Количество баллов при выполнении теста находится в диапазоне от 0 до 40 [3, 4, 15]. Для ХОЗЛ характерен относительно длительный «доклинический» период болезни с последующим формированием осложнений. Большинство исследований, в которых демонстрируется невозможность повлиять на прогрессирование ХОЗЛ, проведены у пациентов на стадиях клинической манифестации болезни. В этих условиях актуальными проблемами являются ранняя диагностика ХОЗЛ и применение терапии, направленной на ключевые звенья его патогенеза. Основные ориентиры для постановки диагноза — установление факторов риска ХОЗЛ, выявление ранних клинических признаков болезни и функциональное исследование

легких. На сегодняшний день ведущим фактором риска по данному заболеванию признаны курение и наличие аерополютантов в окружающей среде. Большое значение для прогрессирования ХОЗЛ имеют частые эпизоды развития респираторно-вирусной и бактериальной инфекции [6–8]. В основе ХОЗЛ, являющегося системным заболеванием, лежит прогрессирование процессов оксидативного стресса, возникающего вследствие образования в дыхательных путях большого количества свободных радикалов, поступающих в организм человека как извне (из табачного дыма), так и эндогенно продуцирующихся нейтрофилами и макрофагами. На фоне избытка оксидантов происходит истощение механизмов антиоксидантной защиты, развиваются эндотелиальная дисфункция и системное воспаление, повреждаются паренхима легких и дыхательные пути, поражаются сосуды. Неуклонно прогрессирующее снижение показателей вентиляционной способности легких, характерное для ХОЗЛ, является независимым прогностическим неблагоприятным фактором общей и сердечной смертности. По мере развития ХОЗЛ у пациентов повышается риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Отмечено, что на первый план при тяжелых нарушениях газообмена выходят клинические проявления поражения сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. По данным исследователей, риск смерти у больных ХОЗЛ от сердечно-сосудистых катастроф повышен в 2–3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев. Так, при наблюдении и проведении терапии пациенту с ХОЗЛ необходимо учитывать кумулятивный эффект множества факторов риска в течение жизни. Оценивать прогрессирование заболевания необходимо по данным клинического состояния пациентов по сравнению с биомаркерами воспаления как неспецифического, так и специфического. Сегодня известно, что воспалительный процесс при ХОЗЛ затрагивает мелкие бронхи, бронхиолы и ацинусы. В результате воспаления слизистой и подслизистого слоя происходят гипертрофия гладких мышц этих структур, утолщение стенок бронхиол и вовлечение в процесс воспаления их микроокружения. Это потенцирует развитие порочного круга воспаления, разрушение межальвеолярных мембран, способствует персистенции воспаления, привлечению к месту первичного повреждения фагоцитарно-активных клеток — нейтрофилов, макрофагов, иммунокомпетентных клеток, которые являются основными источниками медиаторов воспаления. Баланс системы провоспалительных цитокинов и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, которые регулируют их выработку и взаимодействие, а также привлекают к месту воспаления новые иммунокомпетентные клетки, определяет степень перехода обратимой обструкции дыхательных путей в необратимую обструкцию и, следовательно, определяет тяжесть течения ХОЗЛ [10, 11].

Важную роль играет такой генетический фактор, как дефицит альфа-1-антитрипсина (А1АТ) [17, 18]. Основным фактором в патогенезе поражения легких можно назвать процесс нарушения равновесия в системе «протеаз — антипротеаз». В норме уровень лейкоцитарной эластазы в азурофильных гранулах нейтрофилов вызывает протеолитическую активность до момента подавления реакции антипротеазами. Продолжительность действия агрессивных ферментов на легочную ткань кратковременна (в норме не превышает 20 мс), однако если концентрация А1АТ в крови снижена, то при контакте ферментов с тканью легких она может удлиниться до 80 мс. Таким образом, можно считать, что именно этот фактор приводит к неизбежной деструкции эластических волокон легких. Механизм развития эмфиземы легких при А1АТ-недостаточности до сих пор остается дискуссионным. Установлено, что А1АТ подавляет активность трипсина, эластазы и других протеаз [19], а также защищает легочную ткань от протеаз, высвобождаемых лейкоцитами, и тем самым сохраняет структурную целостность эластина. Можно предположить, что к эмфиземе легких в случае наследственной или вторичной недостаточности А1АТ приводит хроническое воспаление бронхиального дерева и легочной ткани (вследствие инфекции или загрязнения воздуха), поскольку при недостаточности А1АТ легочная ткань ничем не защищена от протеаз лейкоцитов, вовлеченных в воспалительный очаг. В патогенезе эмфиземы легких протеазам лейкоцитов принадлежит ведущая роль не только у больных с А1АТ-недостаточностью. Так, высокий уровень высвобождаемых нейтрофилами и альвеолярными макрофагами протеаз могут вызвать эмфизему легких даже при нормальном содержании ингибиторов протеаз в крови [18, 19]. Паренхима легких при замещении соединительной тканью со временем теряет свою эластичность, развиваются обструктивные явления, а со временем и рестриктивные изменения, как следствие, формируется эмфизема, которая возникает как первично, так и на фоне хронического бронхита или другого хронического неспецифического заболевания легких. Чаше расширяется весь легочной ацинус и эмфизема характеризуется как панацинарная. Буллезные изменения наиболее выражены в основании легких, а не на верхушках, что более характерно для эмфиземы, не связанной с А1АТ-недостаточностью [18, 20]. Причина, возможно, кроется в том, что концентрация протеаз в тканях выше, чем концентрация ингибиторов протеаз, или некоторые протеазы нечувствительны к ингибиторам либо недоступны для них. У пациентов с наследственным дефицитом А1АТ среди всех гомозигот по PiZ около 85% имеют рентгенологические признаки эмфиземы, из них практически во всех случаях отмечаются эмфизематозные изменения в базальных отделах легких [18].

В настоящее время имеется множество данных о развитии различных нелегочных (системных) эффектов при ХОЗЛ. Одним из таких системных проявлений ХОЗЛ является остеопороз (ОП) [21, 22]. Ранее развитие ОП при ХОЗЛ связывали в основном с длительным приемом глюкокортикоидов (ГК) [23, 24], однако наблюдения за пациентами ХОЗЛ, которые не принимают ГК, также имеют значительный риск развития ОП. У этих больных, особенно с тяжелым течением ХОЗЛ, наблюдается резорбция костной ткани, факторы развития которой недостаточно изучены [25, 26]. У пациентов с ОП всегда для подтверждения диагноза необходимо изучать уровень остеопонтина в плазме крови. Изучение уровня остеопонтина при ХОЗЛ может использоваться как дистанционный маркер развития и прогрессирования не только патологии костей, но и степени развития легочной гипертензии с последующей оценкой показателей качества жизни и коморбидности [27, 28].

В процессах появления и прогрессирования фиброза при различных патологических состояниях принимают участие большое количество веществ и в настоящее время изучается роль семейства S-лектинов. К представителям семейства S-лектинов или галектинов относятся вещества белковой природы с достаточно обширными физиологическими и патологическими эффектами. Изучение этих веществ, особенно галектина-3, у пациентов с ХОЗЛ особенно интересно, так как экспрессия этого вещества минимальная или практически отсутствует у здоровых лиц и максимальная на пике фиброза или воспаления. Таким образом, к ключевым биологическим эффектам галектина-3 относится способность индуцировать развитие фиброза, а учитывая важность развития фиброза при ХОЗЛ, исследование этого дистанционного маркера считается целесообразным. [29–31]. Также следует учесть, что у больных,

страдающих длительной обструкцией бронхолегочной системы, развивается и прогрессирует патология сердца. В настоящее время получены убедительные доказательства участия галектина-3, матриксных металлопротеиназ в развитии и прогрессировании СН, более того, решается вопрос о его диагностической и прогностической ценности в качестве терапевтической мишени при лечении процессов фиброза. Галектины, учитывая их многогранные биологические эффекты, влияют на межклеточное взаимодействие, матриксную трансформацию, рост и пролиферацию клеток, неопластическую трансформацию, метастазирование, регуляцию клеточного цикла и апоптоз [32–40].

Ремоделирование бронхов при ХОЗЛ является следствием длительного воспалительного процесса, и в этом следует уделять внимание реакции иммунной системы. Так, что в процессе структурной перестройки бронхов у больных ХОЗЛ принимают участие молекулы адгезии (VCAM). Полученные результаты свидетельствуют о наличии у больных ХОЗЛ цитокиноопосредованного механизма воспаления, в котором VCAM модулируют реакции иммунного воспаления. Их действие проявляется как на клеточном, так и на гуморальном уровне. VCAM, уровень провоспалительных цитокинов, сосудисто-клеточные молекулы адгезии, а также С-реактивный белок (СРБ) являются дистанционными маркерами иммунной дисфункции, во многом определяющими прогрессирование ХОЗЛ [41–45].

Так, несмотря на новую классификацию и подход к терапии больных с различными фенотипами ХОЗЛ, появляется ряд нерешенных вопросов патогенеза, течения и коррекции данной патологии и при ее сочетании. Это определяет задачи перспективных исследований, результаты которых помогут найти новые пути лечения и профилактики ХОЗЛ.

#### Список литературы

1. *Фещенко Ю. И.* Хронические обструктивные заболевания легких / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, Н. Г. Горovenko.— К.: Морион, 2002.— 79 с.
2. *Cheng W.* Natural abundance in soils and plants in relation to N cycling in a rangeland in Inner Mongolia / W. Cheng, X. Xing, L. Li // J. of Plant Ecology.— 2007.— № 3.— P. 201.
3. 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 2013.— www.goldcopd.org/
4. International variation in the prevalence of COPD: a population-based prevalence study / A. S. Buist, M. A. McBurnie, W. M. Vollmer [et al.] // Lancet.— 2007.— № 370.— P. 741–750.
5. Stanford R. H. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals / R. H. Stanford, Y. Shen, T. McLaughlin // Treat. Respir. Med.— 2006.— № 5.— P. 343–349.
6. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J. R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto [et al.] // N. Engl. J. Med.— 2010.— № 363.— P. 1128–1138.
7. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study / C. R. Jenkins, B. Celli, J. A. Anderson [et al.] // Eur. Respir. J.— 2012.— № 39.— P. 38–45.
8. O'Donnell D. E. COPD exacerbations: Pathophysiology / D. E. O'Donnell, C. M. Parker // Thorax.— 2006.— № 61.— P. 354–361.
9. *Авдеев С. Н.* Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С. Н. Авдеев // Пульмонология.— 2009.— № 1.— С. 90–99.
10. *Преображенский Д. В.* Правожелудочковая сердечная недостаточность у больных с хронической обструктивной болезнью легких: частота

- и клинико-инструментальные особенности / Д. В. Преображенский, И. В. Талызина, Б. А. Сидоренко // Кардиология.— 2009.— № 7–8.— С. 42–45.
11. Струтынский А. В. Эффективность длительной терапии фенспиридом и ингибитором АПФ периндоприлом больных ХОБЛ и ХЛС / А. В. Струтынский, А. И. Сивцева, Р. Г. Бакаев // Врач.— 2007.— № 8.— С. 56–61.
  12. Княжевская Н. П. Пролонгированный бета-2-агонист Формотерол (Форадил) в терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Н. П. Княжевская, М. О. Потапова. // Пульмонология и аллергология.— 2002.— № 3.— С. 36–38.
  13. Княжевская Н. П. Форадил в терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ / Н. П. Княжевская // Пульмонология и аллергология.— 2001.— № 1.— С. 26–28.
  14. Чучалин А. Г. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / А. Г. Чучалин.— М.: Атмосфера, 2003.— 56 с.
  15. Применение небулайзерной терапии в клинической практике: метод. пособ. для врачей / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, А. Н. Туманов, М. А. Полянская.— К.: Киев, 2006.— 121 с.
  16. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» [Електронний ресурс].— Режим доступу: [www.moz.gov.ua/ua/porta/dn\\_2013ob27\\_0555.html](http://www.moz.gov.ua/ua/porta/dn_2013ob27_0555.html)
  17. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2003.— № 168.— P. 818–900.
  18. Curiel D. T. Serum alpha 1-antitrypsin deficiency associated with the common S-type mutation results from intracellular degradation of alpha 1-antitrypsin prior to secretion / D. T. Curiel, A. Chytil, M. Courtney // J. Biol. Chem.— 1989.— № 264.— P. 10477–10486.
  19. Heteropolymerization of S, I, and Z a1-antitrypsin and liver cirrhosis / R. Mahadeva, W. S. Chang, T. R. Dafforn [et al.] // J. Clin. Invest.— 1999.— № 103.— P. 999–1006.
  20. Kishimoto Y. An association between AAT phenotype and chronic liver disease / Y. Kishimoto, S. Yamada, C. Hirayama // Hum. Genet.— 1990.— № 84.— P. 132–136.
  21. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease / C. O. McEvoy, K. E. Ensrud, E. Bender [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1998.— № 157.— P. 704–709.
  22. Severe osteoporosis before and after lung transplantation / R. M. Aris, I. P. Neuringer, M. A. Weiner [et al.] // Chest.— 1996.— № 109.— P. 1176–1183.
  23. Riancho J. A. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease / J. A. Riancho, M. J. Gonzalez, C. DelArco [et al.] // Thorax.— 1987.— № 42.— P. 962–966.
  24. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking / R. A. Pauwels, C. G. Lofdahl, L. A. Laitinen [et al.] // N. Engl. J. Med.— 1999.— № 340.— P. 1948–1953.
  25. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века / Е. Л. Насонов // Русский мед. журн.— 2003.— Т. 11, № 7.— С. 375–378.
  26. Eihom T. A. The role of cyclooxygenase 2 in bone repair / T. A. Eihom // Arthritis Res.— 2003.— № 5.— P. 5–7.
  27. Osteopontin promoter polymorphism is associated with increased carotid intima-media thickness / L. de las Fuentes, C. C. Gu, S. J. Mathews [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr.— 2008.— № 21 (8).— P. 954–960.
  28. Osteopontin plasma level are elevated in patients with chronic heart failure in relation to clinical severity and cytokine expression / S. Del Ry, M. Maltini, R. Poletti [et al.] // Eur. J. Heart Fail.— 2004.— № 3 (suppl. 1).— P. 23–24.
  29. Cooper D. N. Galectinomics: finding themes in complexity / D. N. Cooper // Biochim. Biophys. Acta.— 2002.— № 1572.— P. 209–231.
  30. Yang R. Y. Galectins: Structure, function, and therapeutic potential / R. Y. Yang, G. A. Rabinovich, F. T. Liu // Expert. Rev. Mol. Med.— 2008.— № 10.— P. 17.
  31. Ochieng J. Extracellular functions of galectin-3 / J. Ochieng, V. Furtak, P. Lukyanov // Glycoconjugate J.— 2004.— № 19.— P. 527–535.
  32. Galectin 9 is the sugar-regulated urate transporter/channel UAT / M. Lipkowitz, E. Leal-Pinto, B. E. Cohen, [et al.] // Glycoconjugate J.— 2004.— № 19.— P. 491–498.
  33. Role of galectin-8 as a modulator of cell adhesion and cell growth / Y. Zick, M. Eisenstein, R. A. Goren [et al.] // Glycoconjugate J.— 2004.— № 19.— P. 517–526.
  34. Patterson R. J. Understanding the biochemical activities of galectin-1 and galectin-3 in the nucleus / R. J. Patterson, W. Wang, J. L. Wang // Glycoconjugate J.— 2004.— № 19.— P. 499–506.
  35. Liu F. T. Intracellular functions of galectins / F. T. Liu, R. J. Patterson, J. L. Wang // Biochim. Biophys. Acta.— 2002.— № 1572.— P. 263–273.
  36. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages / H. Sano, D. K. Hsu, J. R. Apgar [et al.] // J. Clin. Invest.— 2003.— № 112.— P. 389–397.
  37. Krześlak A. Galectin-3 as a multifunctional protein / A. Krześlak, A. Lipińska // Cell Mol. Biol. Lett.— 2004.— № 9.— P. 305–328.
  38. Characterization of the nuclear import pathways of galectin-3 / S. Nakahara, N. Oka, Y. Wang [et al.] // Cancer Res.— 2006.— № 66.— P. 9995–10006.
  39. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues / H. Kim, J. Lee, J. W. Hyun [et al.] // Cell Biol. Int.— 2007.— № 31.— P. 655–662.
  40. Hughes R. C. Secretion of the galectin family of mammalian carbohydratebinding family proteins / R. C. Hughes // Biochem. Biophys. Acta.— 1999.— № 1473.— P. 172–185.
  41. Fujita M. The pathogenesis of COPD: lessons learned

- from in vivo animal models / M. Fujita, Y. Nakanishi // Med. Sci. Monit.— 2007.— № 13.— P. 19–24.
42. *Yim J. J.* Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: combined analysis of polymorphic genotypes for microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase M1 and T1 / J. J. Yim, G. Y. Park, C. T. Lee // Thorax.— 2000.— № 55.— P. 121–125.
43. *Sanak M.* Genetic polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease / M. Sanak, R. Sakalauskas, A. Szczeklik // Medicina.— 2005.— № 41.— P. 17–22.
44. *Joos L.* Genetic risk factors of chronic obstructive pulmonary disease / L. Joos, P. D. Pare, A. J. Sandford // Swiss. Med. Wkly.— 2002.— № 132.— P. 27–37.
45. Association of CYP2E1 and NAT2 gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease / E. Arif, A. Vibhuti, P. Alam [et al.] // Clin. Chim. Acta.— 2007.— № 382.— P. 37–42.

### ЕТИОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Є. О. БОЛОКАДЗЕ

Подано сучасні погляди на визначення та класифікацію хронічного обструктивного захворювання легенів. Наведено опитувальники для діагностики цього захворювання. Особливу увагу приділено факторам ризику – курінню та дефіциту альфа-1-антитрипсину. Розглянуто роль галектину-3, остеопонтину і молекул адгезії в процесі ремоделювання бронхолегеневої системи.

*Ключові слова:* хронічне обструктивне захворювання легенів, альфа-1-антитрипсин, галектин-3, молекули адгезії, остеопонтин, шкала SAT, mMRC.

### ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AT PRESENT

E. A. BOLOKADZE

The modern views on definition and classification of chronic obstructive pulmonary disease are presented. Questionnaires for the diagnosis of this disease are reported. Particular attention is paid to risk factors, smoking and deficiency of alpha-1-antitrypsin. The role of galectin-3, osteopontin and adhesion molecules in the process of remodeling the bronchopulmonary system is featured.

*Key words:* chronic obstructive pulmonary disease, alpha-1-antitrypsin, galectin-3, adhesion molecules, osteopontin, SAT scale, mMRC.

Поступила 02.12.2013