

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кримська республіканська установа «Науково-дослідний інститут фізичних методів лікування і медичної кліматології імені І.М.Сеченова»

ЛЕМКО ОЛЬГА ІВАНІВНА

УДК: 616.21-007.271:615.835.56:612-017-08-039.34

**«КЛІНІКО- ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРИНЦИПІВ
ГАЛОАЕРОЗОЛЬТЕРАПІЇ ТА ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЇ У
ВІДНОВЛЮВАЛЬНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ
ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ»**

14.01.27 – пульмонологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Ялта – 2011

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Науково-практичному об'єднанні «Реабілітація» МОЗ України

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
Бережна Нінель Михайлівна, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України, керівник лабораторії імунології та алергології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Савченко Валентин Михайлович, Кримська республіканська установа «Науково-дослідний інститут фізичних методів лікування і медичної кліматології імені І.М.Сеченова» МОЗ України, старший науковий співробітник, завідувач відділом медичних інформаційних систем і комп'ютерних технологій;

доктор медичних наук, професор
Дзюблик Олександр Ярославович, Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України», завідувач відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень;

доктор медичних наук, професор
Победьонна Галина Павлівна, Державна установа «Луганський державний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини з основами пульмонології

Захист дисертації відбудеться 30 червня 2011 року о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.53.610.01 при Кримській республіканській установі «Науково-дослідний інститут фізичних методів лікування і медичної кліматології імені І.М.Сеченова» МОЗ України (м. Ялта, вул. Мухіна, 8).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Кримської республіканської установи «Науково-дослідний інститут фізичних методів лікування і медичної кліматології імені І.М.Сеченова» МОЗ України (м. Ялта, вул. Мухіна, 8).

Автореферат розісланий 27 травня 2011 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
канд.мед.наук, доцент

О.Ф. П'янков

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), як патологія, що характеризується прогресуванням малозворотної або незворотної бронхообструкції зумовлює швидке і стабільне погіршення якості життя, обмеження і втрату працездатності і потребує все більших витрат ресурсів охорони здоров'я [Чучалин А.Г., 2007; Celli B.R. et al. 2007; Фещенко Ю.И., 2010; GOLD,2010]. Прогнозується, що до 2020 року ХОЗЛ буде четвертою за частотою причиною смерті у світі [Lopez A.D. et al.,2006]. Водночас відомо, що велике значення в прогресуванні ХОЗЛ має хронічний запальний процес, який розвивається внаслідок впливу шкідливих поллютантів і підтримується за рахунок персистування інфекційного процесу в респіраторному тракті, періодично загострюється і сприяє розвитку та підтриманню порушень імунної системи і прогресуванню захворювання [Sethi S. et al., 2006; Чучалин А.Г., 2007; Дзюблик О.Я. і співавт., 2008; GOLD,2010].

В стандартах діагностики та лікування ХОЗЛ, розроблених робочою групою ВООЗ, велика роль відводиться базисній терапії бронхолітичними та протизапальними засобами [Lopez A.D. et al.,2006; GOLD,2010]. Однак, за визнанням робочої групи ВООЗ, сучасне медикаментозне лікування неспроможне зупинити прогресування хвороби [Leidy N.K., 2006; GOLD,2010], а також може мати деякі побічні ефекти [Gartlehner G. et al., 2006; Авдеев С.Н.,2008; Мостовой Ю.М. і співавт., 2009]. У зв'язку з цим, все більша увага приділяється немедикаментозним методам лікування, які здатні зменшити медикаментозне навантаження на організм та покращити якість життя хворих [Солдатченко С.С. і співавт., 2008; Чудинова О.А. і співавт., 2008]. Ще більш актуальною є розробка підходів до комплексного відновлювального лікування хворих на ХОЗЛ з використанням медикаментозних і немедикаментозних впливів, спрямованих на основні патогенетичні механізми розвитку хвороби, зокрема порушення функціонування імунної та антиоксидантної систем, які б дали змогу стабілізувати перебіг захворювання на проміжному етапі між стаціонарним та санаторно-курортним лікуванням і подовжити тривалість ремісії.

Одним з ефективних методів немедикаментозної терапії є спелеотерапія та її штучний аналог – галоаерозольтерапія (ГАТ) із застосуванням високодисперсного аерозоллю кам'яної солі. ГАТ може зайняти важливе місце в лікуванні та реабілітації хворих на ХОЗЛ [Червинская А.В. і співавт., 2000; Лемко І.С. і співавт., 2007]. Однак, на сьогодні не наведено всебічного патогенетичного обґрунтування застосування даного методу у хворих на ХОЗЛ, особливо з позицій місцевого та системного впливу, чітко не визначено ефективність даного методу у хворих на ХОЗЛ різного ступеню тяжкості, не розроблені диференційовані підходи до лікування з урахуванням патогенетичних характеристик запального процесу в бронхіальному дереві та особливостей формування бронхообструкції. Не досліджено також можливості поєднання диференційованої ГАТ з іншими імуноотропними і антиоксидантними впливами.

Відсутність комплексних досліджень, спрямованих на вивчення особливостей

перебігу ХОЗЛ на етапі відновлювального лікування, розробку принципів відновлювального лікування цих пацієнтів та на патогенетичне обґрунтування диференційованого використання керованої ГАТ в комплексному відновлювальному лікуванні та імунореабілітації даного контингенту пацієнтів визначають актуальність виконання даної дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконані в рамках науково-дослідницької тематики Науково-практичного об'єднання «Реабілітація» МОЗ України:

НДР «Розробка медичних технологій реабілітації хворих на хронічний обструктивний бронхіт в умовах сольових аерозольних середовищ» (2001-2003, № держреєстрації 0101 U 000 632);

НДР «Вплив відновлювального лікування на фактори місцевого захисту у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень» (2004-2006, № держреєстрації 0103 U 000 2141);

НДР «Особливості порушень клітинної регуляції та апоптозу при хронічній бронхообструкції та їх немедикаментозна корекція» (2008-2010 № держреєстрації 0108 U 000 1855).

Мета дослідження. Розробити принципи диференційованого відновлювального лікування та комплексної імунореабілітації хворих на ХОЗЛ різного ступеню тяжкості на підставі використання патогенетично обґрунтованих критеріїв до призначення галоаерозольтерапії, що враховують особливості місцевого і системного запального процесу, характеристику бронхообструкції та наявні імунні порушення, а також на основі удосконалення медичних технологій комплексного її використання в поєднанні з імунотропними препаратами.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості розвитку і формування ХОЗЛ, клінічного перебігу хвороби, а також особливості порушень бронхіальної прохідності, змін реактивності бронхів у хворих на ХОЗЛ з урахуванням тяжкості захворювання на етапі відновлювального лікування.

2. Дати комплексну характеристику місцевого та системного запального процесу у хворих на ХОЗЛ різного ступеню тяжкості на основі досліджень клітинного складу мокротиння, конденсату видихуваного повітря, метаболічних порушень в системі ПОЛ-АОЗ-НО, цитокінового статусу, показників ендогенної інтоксикації на етапі відновлювального лікування.

3. Дослідити особливості змін системного та місцевого клітинного і гуморального імунітету у хворих на ХОЗЛ в залежності від тяжкості перебігу хвороби на етапі відновлювального лікування.

4. Розробити нові технології ГАТ у хворих на ХОЗЛ з урахуванням особливостей перебігу захворювання, формування бронхообструкції і реактивності бронхів, обґрунтувати доцільність їх призначення, апробувати нові ЛК з диференційованим

галоаерозольним навантаженням, визначити клініко-функціональні критерії їх призначення та вивчити віддалені результати їх застосування.

5. Вивчити особливості змін процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту, синтезу стабільних метаболітів NO та показників активності місцевого і системного запального процесу у хворих на ХОЗЛ різного ступеню тяжкості під впливом диференційованої ГАТ.

6. Встановити ефекти впливу ГАТ на стан неспецифічного захисту, клітинного та гуморального імунітету у хворих на ХОЗЛ різного ступеню тяжкості під впливом відновлювального лікування з використанням диференційованої ГАТ та вивчити безпосередню і віддалену ефективність її застосування.

7. Запропонувати та апробувати нові комплекси відновлювального лікування хворих на ХОЗЛ з використанням ГАТ, як базового ЛФЧ та імунотропних і/або антиоксидантних впливів, розробити покази до їх диференційованого призначення, а також вивчити віддалені результати їх використання.

Об'єкт дослідження – хронічне обструктивне захворювання легень.

Предмет дослідження – клінічний перебіг, функція зовнішнього дихання, процеси ліпопероксидації, активність місцевого та системного запального процесу, стан імунної системи у хворих на ХОЗЛ різного ступеню тяжкості в процесі відновлювального лікування з використанням галоаерозольтерапії.

Методи дослідження: клінічні, функціональні (комп'ютерна спірометрія), лабораторні загально-клінічні (загальний аналіз крові, мокротиння), біохімічні (вміст продуктів ПОЛ, показники АОЗ, рівень стабільних метаболітів NO), імуноферментні (CRP, титр антитіл до ендотоксину, інтерлейкіни, інтерферони), імунологічні (неспецифічні фактори захисту, клітинний та гуморальний імунітет), анкетні (вивчення віддалених результатів лікування), інструментальні.

Методи аналізу: систематизація даних, методи параметричної та непараметричної статистики варіаційних рядів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше сформульовано концепцію лікувального впливу ГАТ при ХОЗЛ та на цій основі розроблено і патогенетично обґрунтовано доцільність використання нових технологій і режимів ГАТ у відновлювальному лікуванні цієї категорії пацієнтів.

Вперше наведено всебічну характеристику хворих на ХБ з явищами дистальної обструкції як пацієнтів з реальним ризиком розвитку ХОЗЛ, яким притаманна виражена резистентність до дії бронхолітиків, висока інтенсивність оксидантного стресу, значне зниження протиінфекційного захисту та більш виражені, ніж при ХОЗЛ I і II ст., порушення Т-імунітету та В-лімфоцитів, що визначає необхідність розробки відповідних лікувальних технологій та імунореабілітації цих хворих.

Доповнено уявлення про особливості проявів оксидантно-нітрозольного стресу на місцевому і системному рівнях, характер і активність запального процесу в бронхах та активність системного запалення у взаємозв'язку з тяжкістю ХОЗЛ. Вперше

доведено, що прояви оксидантно-нітрозольного стресу, явища ендогенної інтоксикації та активність запального процесу в організмі є чітко вираженими уже на стадії ризику ХОЗЛ та при легкому перебігу хвороби, нарастають при тяжкому ХОЗЛ, поєднуються з порушенням балансу про- і протизапальних цитокінів, яке нарастає відповідно до тяжкості хвороби та є патогенетичним підґрунтям прогресування патологічного процесу в цілому і для розвитку системних запальних ефектів.

Виявлено, що нейтрофільне запалення в бронхіальному дереві супроводжується зростанням кількості лімфоцитів у мокротинні відповідно до тяжкості хвороби та значним зниженням вмісту макрофагів, яке посилюється з наростанням тяжкості процесу і відображає зниження захисних резервів бронхолегеневої системи. Показано, що зміни клітинного складу мокротиння асоціюються з високою інтенсивністю місцевого оксидантно-нітрозольного стресу, яка відповідає такій у крові і поєднується із значним зростанням рівню ІЛ-8 у КВП.

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ має місце багатокомпонентне порушення імунного гомеостазу на рівні неспецифічного захисту, клітинного та гуморального імунітету, яке характеризується значним пригніченням протиінфекційного захисту, є чітко вираженим уже на стадії ризику розвитку ХОЗЛ і свідчить про первинний характер цих змін у виникненні, розвитку і прогресуванні захворювання та поєднується з помірною Т-лімфопенією, що мало залежить від тяжкості хвороби, відмічається вже при ризику розвитку ХОЗЛ та супроводжується вираженим зростанням кількості В-лімфоцитів і ослабленням противірусного захисту у частини пацієнтів.

Вперше показано, що у хворих на ХОЗЛ одним із патогенетичних механізмів прогресування нейтрофільного запалення є гальмування спонтанного та індукованого аутосироваткою апоптозу нейтрофілів, яке проходить на тлі їх активації та є найбільш вираженим при легкому перебігу хвороби.

Вперше доведена можливість підвищення ефективності відновлювального лікування та імунореабілітації хворих на ХОЗЛ завдяки диференційованому призначенню нових режимів ГАТ з підвищеною інтенсивністю галоаерозольного впливу, застосування яких обґрунтовано особливостями формування і прогресування бронхообструкції та підтверджено дослідженнями у віддаленому періоді через 10-12 місяців після проведеного курсу лікування.

Вперше доведено наявність системного протизапального впливу ГАТ, що підтверджується зниженням продукції про- і протизапальних цитокінів з переважанням перших, зниженням рівню CRP, доведено антиоксидантний на нітрозоль-регулюючий вплив ГАТ, вираженість якого, до певної міри, залежить від застосованого режиму ГАТ.

Вперше встановлено, що під впливом відновлювального лікування на основі ГАТ відбувається зниження активації нейтрофілів, яке поєднується із зростанням інтенсивності спонтанного та індукованого аутосироваткою апоптозу нейтрофілів та мало залежить від тяжкості хвороби і застосованого ЛК.

Вперше застосовано інгаляційний шлях введення імунотропних препаратів бластомунілу і протейлазиду та антиоксиданту церулоплазміну і доведена

ефективність їх місцевого застосування.

Практичне значення одержаних результатів. Показано наявність вираженої резистентності бронхів до дії бронхолітиків у більш як третини хворих на ХОЗЛ, причому найбільш часто вона реєструється на стадії ризику розвитку хвороби, що потребує посилення інтенсивності лікувальних впливів, в тому числі при застосуванні ГАТ.

Розроблено і апробовано нові режими ГАТ, що відрізняються інтенсивністю галоаерозольного впливу, доведена їх ефективність за безпосередніми і віддаленими результатами і розроблені клініко-функціональні критерії їх диференційованого призначення.

Встановлено, що у пацієнтів на стадії ризику розвитку ХОЗЛ найбільш ефективним є використання режиму ГАТ з максимальним галоаерозольним навантаженням, а у хворих на ХОЗЛ I ст. - з підвищеним або ж з максимальним галоаерозольним навантаженням. При ХОЗЛ II ст. оптимальним є використання режиму ГАТ з підвищеним галоаерозольним навантаженням, а при тяжкому перебігу ХОЗЛ – можливе використання підвищеного або стандартного галоаерозольного навантаження, в той час як призначення режиму ГАТ з максимальним галоаерозольним навантаженням є некоректним.

Вперше розроблено комплекси відновлювального лікування на основі ГАТ, як базового ЛФЧ, з додатковим призначення препаратів з імунотропною і/або антиоксидантною дією, вивчено особливості їх впливу на хворих ХОЗЛ різного ступеню тяжкості та залежно від шляху введення, визначено критерії та алгоритм їх призначення. Доведено ефективність їх застосування, яка підтверджена спостереженнями у віддаленому періоді.

Розроблено лабораторну методику визначення чутливості пацієнтів до дії противірусного препарату з імуномодулюючою дією – протеклазиду, що може бути одним із критеріїв доцільності його призначення.

Впровадження результатів дослідження. Матеріали дисертації впроваджено в роботу НПО «Реабілітація» (м. Ужгород), Української алергологічної лікарні та обласної алергологічної лікарні (сmt. Солотвино), кабінетів галоаерозольтерапії Ужгородської ЦМКЛ, ЦКЛ Мінського району м. Києва, санаторіїв Закарпаття, санаторію «Авангард» (м. Немирів, Вінницька обл.), санаторію «Україна» (м. Черкаси).

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, опрацьовано ідею, визначено мету і завдання, обґрунтовано напрямки досліджень. Здобувач сформував групи спостереження, проводила клінічні і, частково, функціональні дослідження, організувала проведення лабораторних, імунологічних та біохімічних досліджень, аналізувала їх результати, приймала участь у контролі за концентрацією і дисперсністю аерозолі кам'яної солі, самостійно провела статистичну обробку отриманих матеріалів, їх аналіз та інтерпретацію, сформулювала висновки.

Апробація результатів дисертації. Основні положення, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на наукових та науково-практичних форумах різних рівнів (міжнародному, державному та регіональному) зокрема на: XIV Конгресі Європейської респіраторної спілки (ERS) (Глазго, 4-8.09.2004р.); VI науково-практичній конференції "Кліматолікування, лікувальна фізкультура, механотерапія, фітотерапія, бальнеотерапія в комплексному санаторно-курортному лікуванні" (27-29.09.2005р., м. Євпаторія); II з'їзді алергологів України (12-14.09.2006р., м. Одеса); III з'їзді фізіотерапевтів, курортологів та медичних реабілітологів «Основні напрями розвитку курортної справи в сучасних умовах» (Ялта, 30.09–3.10.2008р.); IV з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (Київ, 20-22.10.2008р.); XIII Міжнародному симпозиумі по спелеотерапії (Бланско, Чехія, 23-25.10.2008 р.); VI Міжнародному симпозиумі «Актуальные проблемы биофизической медицины» (м. Київ, 14-15.05.2009р.); III Національному астма-конгресі (м. Київ, 6-7.10.2009р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Імунотерапія, імунопрофілактика в клінічній практиці: реалії та перспективи»(м. Львів, 14-16.10.2009 р.); Науково-практичній конференції «Актуальні проблеми сучасної терапії» (м. Полтава, 25.05.2010р.); Науково-практичній конференції «Стратегії терапії основних захворювань внутрішніх органів» (м. Херсон, 16.09.2010р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Медична реабілітація в сфері охорони здоров'я» (м. Київ, 28-29.09.2010 р.); Науково-практичній конференції «Актуальні питання терапії кардіологічних пацієнтів зі сполученою патологією» (м. Львів, 21.10.2010р.); IV Національному Астма-Конгресі (м. Київ, 18-19.10.2010р.); X Міжнародній конференції «Інноваційні технології і світові тенденції розвитку медичної реабілітації, фізіотерапії і курортології»(м. Київ, 16-17.12. 2010р.).

Публікації. Матеріали дисертації викладені у 75 наукових працях в тому числі 24 статтях фахових видань ВАК України, у 39 тезах наукових конференцій, 1 методичних рекомендаціях, 3 інформаційних листах, 8 патентах України.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу, 7 розділів, висновків і практичних рекомендацій. Бібліографія містить 557 джерел вітчизняних і зарубіжних авторів (357 кирилицею, 200 латиницею). Робота викладена на 352 сторінках друкованого тексту (основний обсяг 299 сторінок), ілюстрована 17 малюнками і 76 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження

Для вирішення поставлених задач обстежено 475 хворих на ХОЗЛ різного ступеню тяжкості, які проходили стаціонарне лікування в НПО «Реабілітація». Відповідно до клініко-функціональних показників і згідно критеріїв класифікації ХОЗЛ, затверджених МОЗ України (наказ № 128 від 19.03.2007р.) та з урахуванням рекомендацій Глобальної ініціативи з ХОЗЛ (GOLD) виділено 4 групи пацієнтів: 1-а група – хворі з клінічними проявами ХБ і нормальними показниками ОФВ₁ при наявності дистальної обструкції бронхів (0 стадія ХОЗЛ або ж стадія ризику

розвитку ХОЗЛ згідно GOLD 2001 року) – 52 пацієнти; 2-а група – хворі на ХОЗЛ I ст. – 179 осіб; 3-а група – хворі на ХОЗЛ II ст. – 156 осіб; 4-а група – хворі на ХОЗЛ III ст. – 88 пацієнтів.

У віддаленому періоді через 12-15 місяців проведено аналіз ефективності лікування шляхом анкетування у 355 хворих.

В якості контрольної групи лабораторні обстеження проведено у 27 практично здорових осіб віком від 22 до 47 років.

Хворі проходили комплексне клінічне, лабораторне та функціональне обстеження. Комплекс обстежень, насамперед, включав клінічне обстеження хворих при поступленні та в динаміці лікування. Аналізувались наступні клінічні прояви: характер і вираженість кашлю, характер і кількість мокротиння та його реологічні властивості, наявність затрудненого дихання і прояви дихального дискомфорту, аускультативні дані. Дослідження ФЗД, яке проводили до та в кінці курсу лікування на мікропроцесорній системі «Пульмовент-2» або ж «Кардіо+» (Україна), включало наступні показники: форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШ_{вид}), максимальна об'ємна швидкість видиху в точках 25% ФЖЄЛ (МОШ₂₅), 50% ФЖЄЛ (МОШ₅₀) та 75% ФЖЄЛ (МОШ₇₅), відношення ОФВ₁ /ФЖЄЛ. При розрахунках показники легеневої вентиляції приводились до умов VTPS.

Переважаючий механізм обструкції бронхів визначали шляхом проведення спірометричних проб з різними за механізмом дії бронхолітиками. Проби проводили за стандартною методикою, використовуючи іпратропіум бромід у дозі 42 мкг та сальбутамол у дозі 200 мкг. Оцінювали результати проб за показником ОФВ₁ та показниками прохідності бронхів на різних рівнях, виражених у відсотках до належних величин. Аналіз проб проводився за розробленим нами алгоритмом [Лемко І.С. і співавт., 2001]. Враховуючи дані літератури, проба вважалась клінічно значимою при прирості ОФВ₁ більш як на 7%.

Загально-клінічні аналізи крові, сечі та мокротиння призначали всім хворим на початку та в кінці курсу лікування. Крім того, досліджували клітинний склад мокротиння, підраховуючи лейкоцитарну формулу при мікроскопії мазка мокротиння, пофарбованого за Романовським-Гімзе. На 300 клітин в мазку визначали процентний склад нейтрофілів (Нф), еозинофілів, лімфоцитів (Лф) та макрофагів [Бережнова І.А. і співавт., 2005].

Імунологічне дослідження, яке проводили на початку та в кінці курсу лікування, включало вивчення неспецифічної резистентності організму, деяких показників місцевих механізмів захисту слизових, клітинного і гуморального імунітету та процесів апоптозу нейтрофілів.

Неспецифічну резистентність організму досліджували на основі визначення фагоцитарної активності нейтрофілів (ФАН – відсоток Нф, які прийняли участь у фагоцитозі) та фагоцитарного числа (ФЧ – середня кількість частинок латексу, поглинутих одним Нф) [Романишин Я.М. і співавт., 1999]. В якості тест-системи

використовували частинки латексу, розміром 1,3-1,5 мкм. Окрім того, проводили НСТ-тест, який відображає продукцію супероксидного аніон-радикалу, спонтанний та індукований циклофероном, що дає змогу оцінити резервні бактерицидні властивості нейтрофілів – функціональний резерв (ФР) [Романишин Я.М. і співавт., 1999]. Хворим, яким призначали протеплазид, також проводили НСТ-тест стимульований протеплазидом за розробленою методикою, що дало можливість враховувати індивідуальну чутливість до цього імуномодулятора. Визначали також вміст лізосомальних катіонних білків (ЛКБ) в Нф з бромфеноловим синім за М.Г. Шубичем та вміст мієлопероксидази (МПО) в Нф бензидиновим методом [Романишин Я.М. і співавт., 1999].

З метою характеристики місцевих механізмів захисту слизових вивчали: рівень sIgA в носових змивах і слині методом простої радіальної імунодифузії за Манчіні з використанням моноспецифічної сироватки фірми “Мікрофлора” Московського НДІЕМ ім. Г.Н. Габричевського; вміст лізоциму в слині спектрофотометричним методом [Романишин Я.М. і співавт., 1999]; та рівень лактоферину в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою тест-системи виробництва ЗАТ “Вектор-Бест” (Росія).

Клітинний імунітет вивчали методом непрямой імуофлюоресценції з використанням набору моноклональних антитіл (МКАТ) “Статус” ТОВ “Сорбент” (Росія). Набір включав шість видів МКАТ, а саме: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD22⁺, CD25⁺, CD71⁺. Це дало можливість розраховувати ще два показники: відсоток 0-лімфоцитів та співвідношення CD4⁺/CD8⁺.

Поряд з цим оцінювали ступінь імунних порушень (СІП) за В.Г.Передерій та А.М. Земсковим (1995) за формулою: $СІП = (\text{пок.}/N-1) \cdot 100\%$, де пок. – показник конкретного хворого, N - показник, прийнятий за норму. Якщо розрахована величина має знак “мінус” – це свідчить про імунну недостатність, якщо ж вона має знак “плюс” – це вказує на гіперфункцію імунної системи. Крім того, якщо одержана величина лежить в інтервалі від 3% до 33% - це відповідає I ступеню імунних порушень (I СІП), від 34% до 66% - II СІП, більше 66% - III СІП. Коливання величини в межах -2%...+2% прийнято за норму.

З метою дослідження активації імунокомпетентних клітин та характеристики їх готовності до апоптозу оцінювали рівень спонтанної експресії на поверхні лімфоцитів і нейтрофілів Fas-рецепторів, HLA-ABC, HLA-DR та вміст внутрішньоклітинного білку p53. Для дослідження були використані МКАТ виробництва Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Окрім того, досліджували інтенсивність спонтанного та індукованого аутосироваткою апоптозу нейтрофілів за методикою Н.А. Маянського в модифікації [Кадан Л.П. і співавт., 2005].

Оцінка активності запального процесу проводилась на основі дослідження наступних показників:

1. Визначення рівнів прозапальних (фактору некрозу пухлин α - ФНПа,

інтерлейкіну 8 - ІЛ-8) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів, вмісту інтерферонів α та γ (ІНФ α та ІНФ γ), титру IgG антитіл до ендотоксину, рівню С-реактивного протеїну (CRP) в сироватці крові, а також рівню ІЛ-8 у конденсаті видихуваного повітря (КВП) імуноферментним методом за допомогою тест-систем виробництва ТОВ «Укрмедсервіс» (м. Донецьк) та ТОВ «Протеиновый контур» (м.С-Петербург);

2. Оцінки перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) за рівнем початкових (ізолювані подвійні зв'язки – ІПЗ, дієнові кон'югати – ДК), проміжних (кетодієни – КД) вторинних (малоновий диальдегід - МДА) та кінцевих (основи Шиффа - ОШ) продуктів ПОЛ у крові та КВП за методикою Овсянникової Л.М. і співавторів (1999) спектрофотометричним методом на спектрофотометрі СФ-46;

3. Стану антиоксидантного захисту (АОЗ) за вмістом каталази в еритроцитах крові за методом Галактіонової Л.П. і співавторів (1998) та за активністю супероксиддисмутази (СОД) в еритроцитах та рівнем церулоплазміну (ЦП) сироватки крові [Овсянникова Л.М. і співавт., 1999];

4. Вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) (нітритів і нітратів – NO₂ і NO₃) у крові та КВП за методикою Green L., et al (1982);

5. рН КВП за допомогою рН-метра Mini-Digi OP-113 («Radelkis») із скляним мікроелектродом за методикою Анаєва Е.Х. і співавт. (2005).

Методи лікування.

Базове медикаментозне лікування проводилось згідно наказів МОЗ України №311 від 30.12.1999року, №499 від 28.10.2003року та № 128 від 19.03.2007року. Додатково до базового медикаментозного лікування запропоновано технологію відновлювального лікування хворих на ХОЗЛ із застосування галоаерозольтерапії (ГАТ) як базового ЛФЧ. Курс ГАТ включає: період адаптації - 1-2 дні, протягом якого хворі проходять детальне клініко-функціональне і лабораторне обстеження; період адаптації до лікувального галоаерозолі – 3-4 дні, протягом яких щоденно проходить поступове наростання тривалості галоаерозольних процедур від 15 до 60 хвилин (15 хв., 30 хв., 45 хв. та 60 хв.); основний лікувальний період, що включає щоденні, крім неділі, сеанси ГАТ, сумарною тривалістю 60 хвилин на день. В цілому курс лікування складається із 20-22 сеансів ГАТ. Процедури ГАТ проводяться в спеціально обладнаних приміщеннях, де розпилюється сухий аерозоль кам'яної солі за допомогою апарату «УСА». Концентрація аерозолі кам'яної солі та його дисперсність контролюється за допомогою спеціальної розробленої лазерно-оптичної системи. На першому етапі досліджень проводили апробацію різних режимів ГАТ. Використовувались три режими ГАТ - лікувальні комплекси (ЛК), які відрізнялись інтенсивністю аерозольного впливу (табл.1).

ЛК-1 – базовий, описаний вище. При його призначенні після трьох адаптаційних сеансів ГАТ далі проводяться 17-19 галоаерозольних процедур щоденно тривалістю 60 хвилин кожна. В результаті постійного моніторингу встановлено, що концентрація аерозолі кам'яної солі під час ГАТ знаходиться в межах від 12 мг/м³ на початку сеансу до 4,5 мг/м³ в кінці сеансу при відносній

вологості повітря у приміщенні 85%. Зменшення концентрації аерозолі під час лікувального сеансу проходить за рахунок природного осідання частинок галоаерозолі. Співвідношення частинок розміром до 7 мкм і більше 10 мкм на початку сеансу складає 200:110, на 30 хвилині – 115:4,7, а в кінці сеансу – 60:1,7. Різна концентрація аерозолі кам'яної солі і різне співвідношення частинок діаметром 4-7 мкм, 8-10 мкм та більше 10 мкм під час лікувального сеансу слугували основою для розробки нових немедикаментозних технологій ГАТ, які враховують особливості патологічного процесу в бронхіальному дереві при ХОЗЛ.

Таблиця 1

Характеристика лікувальних комплексів з різним галоаерозольним навантаженням

ЛК	Адаптаційний період	Тривалість сеансу ГАТ	К-ть сеансів за день	Наявність перерви між сеансами	Додаткові призначення	Базова терапія	ЛФК
ЛК-1	3-4 дні	60 хв.	1	-	-	+	+
ЛК-2	3-4 дні	30 хв.	2	нема	-	+	+
ЛК-3	3-4 дні	30 хв.	2	5-6 год.	-	+	+
ЛК-4	3-4 дні	60 хв.	1	-	Бластомуніл в/м	+	+
ЛК-4А	3-4 дні	60 хв.	1	-	Бластомуніл інгаляції	+	+
ЛК-5	3-4 дні	30 хв.	2	5-6 год.	Протефлазид інгаляції	+	+
ЛК-6	3-4 дні	30 хв.	2	5-6 год.	Субалін per os	+	+
ЛК-7	3-4 дні	30 хв.	2	5-6 год.	Церулоплазмін інгаляції	+	+

З метою підвищення інтенсивності галоаерозольного впливу у хворих на ХОЗЛ, для яких характерна наявність мало-зворотних та незворотних механізмів бронхообструкції і значна резистентність до лікувальних впливів, щоденний сеанс ГАТ проводився в 2 етапи по 30 хвилин кожен у приміщеннях із щойно напиленим галоаерозолем, що забезпечувало підвищення сумарної концентрації діючого аерозолі, особливо, крупно- і середньо-дисперсної його фракцій.

При **ЛК-2** сеанс ГАТ проводився зранку і включав послідовне (без перерви) перебування у двох приміщеннях із щойно напиленим галоаерозолем, по 30 хвилин у кожному. Для цього використовували два лікувальних приміщення, які готували з проміжком у 30 хв. Галоаерозольне навантаження при ЛК-2 є найбільшим.

При **ЛК-3** щоденний сеанс ГАТ також проводився в 2 етапи, по 30 хвилин кожен, у приміщенні із щойно напиленим галоаерозолем, однак перший етап проводився зранку, а другий – через 5-6 годин. Тобто, при ЛК-2 досягався

одноразовий вплив більш концентрованого аерозолю, а при ЛК-3 інтенсивний аерозольний вплив розтягувався протягом дня, що забезпечувало більш “м’який” вплив на слизову трахео-бронхіального дерева і зменшувало навантаження на інші органи і системи, зокрема серцево-судинну, що особливо важливо при ХОЗЛ II і III ст. захворювання.

На другому етапі досліджень були розроблені лікувальні комплекси, при яких вплив базового ЛФЧ доповнювався медикаментозним лікуванням або ж комбінацією медикаменту та додаткового ЛФЧ, дія яких була спрямована на підсилення ефективності базового лікування за рахунок імунотропного і/або протівірусного чи антиоксидантного впливу.

При **ЛК-4** використовували стандартний режим ГАТ (згідно ЛК-1) та внутрішньом’язеве введення бластомунілу в дозі 0,0006г (розчиненого в 2 мл ізотонічного розчину хлористого натрію) 1 раз в 5 діб, в кількості 3 ін’єкції на курс лікування. Вітчизняний природний імуномодулятор біотичного походження «Бластомуніл», який нормалізує змінені імунологічні та неспецифічні реакції організму та має протиінфекційну, антиоксидантну і гемопротекторну дію, рекомендується при захворюваннях, що супроводжуються імунодефіцитом і лейкопенією, зокрема в комплексному лікуванні онкологічних хворих, в дерматології, хірургії, геронтології, при інфекційних ускладненнях, гострій пневмонії [Дранник Г.Н. і співавт., 1998]. Проте в лікуванні ХОЗЛ бластомуніл не застосовувався.

При **ЛК-4А** також використовували стандартний режим ГАТ та бластомуніл, однак останній призначався інгаляційно. Вміст флакону (0,0006г) розчиняли в 20 мл ізотонічного розчину хлористого натрію. На кожну інгаляцію використовували 5 мл отриманого розчину (0,00015г бластомунілу). Розпилення проводили на компресорних інгаляторах типу «Omron CX3». На курс лікування 12 інгаляцій (0,0018г) бластомунілу. Використання аерозольного шляху введення препарату забезпечує його місцевий вплив на слизову трахео-бронхіального дерева, що значно підвищує ефективність лікування, суттєво зменшуючи можливі небажані та побічні дії.

ЛК-5 базувався на використанні двох щоденних 30-хвилинних сеансів ГАТ з інтервалом в 5-6 год (ЛК-3). Додатково хворим призначали інгаляції з протекфлазідом за розробленою методикою, а саме: 1-й день – 5 крапель протекфлазиду на інгаляцію, 2-й день – 10 крапель, 3-й – 15 крапель, 4-й – 20 крапель, а на п’ятий і наступні дні по 30 крапель стандартного розчину протекфлазиду, що містить 0,32 мг/мл флавоноїдів в перерахунку на рутин, тобто за одну інгаляцію вводиться добова доза препарату. Інгаляції проводились щоденно в кількості 15-17 процедур на курс лікування. Вітчизняний препарат “Протекфлазід”, розроблений на основі диких злакових рослин і зареєстрований як системний протівірусний засіб, який водночас є індуктором ендogenous інтерферону, має антиоксидантну, детоксикуючу дію та адаптогенні властивості. Цей препарат рекомендується для лікування вірусних гепатитів В і С, герпетичного енцефаліту, деякої гінекологічної патології. Шляхи використання: per os або у вигляді місцевих аплікацій. Для лікування ХОЗЛ цей

препарат не використовувався.

При **ЛК-6** вплив ГАТ згідно ЛК-3 доповнювався додатковим призначенням субаліну, одна доза якого містить не менше 1×10^9 живих мікробних тіл *Bacillus subtilis* УКМ В-5020. Терапевтичний ефект препарату визначають живі бактерії, що мають високу антагоністичну активність по відношенню до патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів та утворюють сприятливі умови для розвитку корисної мікрофлори в кишечнику, а також характеризуються антивірусною активністю за рахунок синтезу α -2 інтерферону людини. Субалін призначають для лікування хворих з вірусними гепатитами, носіїв HBSAg, хворих з бактеріальними та вірусно-бактеріальними менінгоенцефалітами, з гострими кишковими інфекціями, пацієнтів, що перенесли кишкові інфекції у разі виділення патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів або ж при дисфункції кишечника. Досліджень з використання субаліну у хворих на ХОЗЛ не проводилось. При **ЛК-6** субалін призначали per os по одній дозі три рази на день протягом 14 днів.

При **ЛК-7** дія ГАТ, призначеного згідно ЛК-3, доповнювалась корекцією АОЗ за рахунок інгаляційного введення церулоплазміну згідно розробленої методики, який є основним зовнішньоклітинним антиоксидантом, що зв'язує і попереджує появу супероксидних радикалів та перекисне окислення ліпідів клітинних мембран. Одна із функцій ЦП при запаленні – інактивація вільних радикалів, які продукуються фагоцитуючими лейкоцитами. Проведеними нами дослідженнями було встановлено стійке зниження рівню ЦП в сироватці крові хворих на ХОЗЛ незалежно від тяжкості хвороби, що і спонукало до розробки даного методу лікування. Інгаляції проводяться наступним чином: на першу процедуру – 10 мг препарату, на другу – 20 мг, на третю і подальші – по 30 мг церулоплазміну на процедуру. Інгаляції проводяться на інгаляторах типу «OmronCX3» щоденно на протязі 10-12 днів.

Результати власних досліджень та їх обговорення.

Виконання дисертаційної роботи здійснювалось у два етапи. Мета першого етапу полягала у розробці патогенетично обґрунтованого підходу до розробки режимів ГАТ, як базового ЛФЧ, для хворих на ХОЗЛ та їх диференційованого використання на основі вивчення особливостей бронхообструкції і реактивності бронхів, активності місцевого та системного запального процесу та імунологічної реактивності хворих.

Проведені до лікування дослідження підтвердили і доповнили уявлення про те, що показники функціонального стану бронхолегеневої системи, особливо прохідності бронхів та їх реактивності, взаємопов'язані з особливостями клінічного перебігу хвороби, є об'єктивними критеріями тяжкості ХОЗЛ, відображають сутність патологічного процесу в бронхо-легеневій системі, а також є необхідними для вибору найбільш адекватних лікувальних впливів і контролю ефективності їх застосування. Першими на захворювання реагують дистальні відділи бронхіального дерева при цілком задовільній прохідності проксимальних бронхів, що і зумовлює високий

рівень $ОФВ_1$ у хворих з ризиком розвитку ХОЗЛ. На наявність змін прохідності бронхів уже при мінімальних клінічних проявах та необхідність своєчасної спірометрії, вказують також й інші дослідники [Шмелева В.П. і співавт., 2008; Антонов Н.С., 2009], однак проведені дослідження стосуються переважно хворих на ХОЗЛ I ст. Для ХОЗЛ I ст. характерним є суттєве ураження бронхіального дерева, яке характеризується рівномірним зниженням прохідності бронхів на всьому протязі в середньому на 10,6-11,5% проти ХОЗЛ 0 ст. при відносному збереженні функціонального стану паренхіми легень та $ПОШ_{вид}$. У хворих на ХОЗЛ II ст. бронхообструкція більш виражено наростає в середніх та дистальних бронхах і супроводжується суттєвим, порівняно з ХОЗЛ I ст., ураженням паренхіми легень і зниженням $ПОШ_{вид}$, що характеризує перехід хвороби у нову якість. При ХОЗЛ III ст. посилення бронхообструкції проходить переважно за рахунок проксимальних бронхів і супроводжується наростанням емфізематозних процесів. Характерним для хворих на ХОЗЛ II та III ст. є виражений градієнт зниження досліджуваних показників, порівняно з попередніми групами (на $14,6 \pm 0,80\%$ та $19,6 \pm 0,77\%$ відповідно).

З метою визначення зворотності бронхообструкції та особливостей реактивності бронхів виділені 4 типи реактивності бронхів за їх відповіддю на різні за механізмом дії бронхолітики: I тип реакції – відсутність значимого приросту $ОФВ_1$ після застосування холінолітика та β_2 -агоніста; II тип реакції – значимий приріст $ОФВ_1$ після застосування холінолітика та після β_2 -агоніста; III тип реакції – значимий приріст $ОФВ_1$ після застосування холінолітика при відсутності такого після β_2 -агоніста; IV тип реакції – значимий приріст тільки на β_2 -агоніст при відсутності реакції на холінолітик, що є характерним для БА і використовується як один із критеріїв диференціальної діагностики. Проведення проб з бронхолітиками для визначення зворотності бронхообструкції є загальноприйнятим методом обстеження [Cazzova M et al., 2008; GOLD, 2010], однак виділення типів реактивності бронхів за їх реакцією на різні за механізмом дії бронхолітики, аналіз змін цих типів залежно від факторів, що мають значення в перебігу хвороби та під впливом лікування, не проводився.

Для ХОЗЛ характерною є наявність значної кількості пацієнтів з резистентністю бронхів до дії бронхолітиків (I тип реакції), яка реєструється у 37,6% випадків. Однак, у хворих на стадії ризику розвитку ХОЗЛ резистентність до дії бронхолітиків реєструється у 59,6% випадків, при ХОЗЛ I та III ст. - у 39,2% та 39,1% пацієнтів відповідно, проти 28,4% при ХОЗЛ II ст. Перший тип реакції бронхів також переважає при тривалості хвороби до 10 років (42,2%) та у осіб віком до 30 років (42,9%), що вказує на первинний характер формування резистентності бронхів з можливим, враховуючи молодий вік, включенням генетичних дефектів. Виявлені зміни реактивності бронхів у хворих на стадії ризику розвитку ХОЗЛ свідчать про необхідність їх цілеспрямованого лікування як категорії пацієнтів з реальною загрозою розвитку і прогресування ХОЗЛ.

Необхідним аспектом характеристики запального процесу в бронхах є дослідження мокротиння, при аналізі клітинного складу якого встановлено, що

запалення в бронхах хворих на ХОЗЛ характеризується не тільки суттєвим підвищенням кількості нейтрофілів, що є загальновідомим, але й їх наростанням відповідно до тяжкості хвороби (до $71,0 \pm 1,93\%$ при ХОЗЛ III ст. проти $28,8 \pm 2,23\%$ в контролі), а також зростанням кількості лімфоцитів відповідно до тяжкості хвороби та значним зниженням вмісту макрофагів, яке посилюється з наростанням тяжкості процесу ($17,6 \pm 1,52\%$ при ХОЗЛ III ст. проти $65,9 \pm 3,62\%$ в контролі).

Відомо, що одним із провідних механізмів патогенезу ХОЗЛ є оксидантний стрес, оцінка інтенсивності якого проведена як на системному, так і на місцевому рівнях. Для хворих на ХОЗЛ характерне значне посилення процесів ліпопероксидації, яке проявляється переважним зростанням первинних, проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ на тлі пригнічення функціональної активності ферментативної і неферментативної ланок АОЗ. Отримані результати узгоджуються з роботами інших дослідників [Barnes P.S. et al., 2003; Rahman I. et al., 2006]. Однак, на етапі відновлювального лікування виявлено, що найбільш значиме підвищення всіх показників ПОЛ, яке поєднується з дискордантними змінами показників АОЗ (дисбаланс між показниками ферментативної і неферментативної ланок) установлено у пацієнтів на стадії ризику розвитку ХОЗЛ. Це зумовлює високу вираженість оксидантного стресу, сприяє підтриманню запалення уже на ранніх етапах патологічного процесу та визначає необхідність виділення цієї окремої стадії в розвитку хвороби. Отримані результати також підтверджують первинну патогенетичну значимість активації процесів ПОЛ у розвитку ХОЗЛ і диктують необхідність їх корекції вже на початкових стадіях розвитку хвороби, оскільки відомо, що порушення балансу в системі ПОЛ – АОЗ є однією з причин розбалансування регуляції гомеостазу в цілому, що приводить до метаболічних порушень, змін імунного статусу тощо [Бараненко С.А., 2003; Hogg J.C., 2004]. При ХОЗЛ I та II ст. спостерігається певна стабілізація цих процесів з подальшим повторним зростанням активності ПОЛ при тяжкому перебігу хвороби.

Водночас установлено високу інтенсивність синтезу стабільних метаболітів NO (порівняно з контролем) уже при ХОЗЛ I ст., цитотоксична дія яких у високих концентраціях є визнаною [Гельцер Б.И., 2005]. Спостерігається достовірне наростання їх синтезу при ХОЗЛ III ст., що зумовлює розвиток нітрозольного стресу, справляє пошкоджуючу дію на дихальні шляхи, посилює запалення і сприяє прогресуванню патпроцесу в цілому.

Результати досліджень показників оксидативного та нітрозольного стресу в крові підтверджені їх змінами в КВП. Встановлено надлишкове накопичення первинних, проміжних, вторинних та кінцевих продуктів ПОЛ в КВП, що вказує на патогенетичну значимість цих змін у виникненні захворювання, які є дещо більш вираженими при ХОЗЛ II ст. та характеризують особливості перебігу запального процесу в бронхіальному дереві.

Активация процесів ПОЛ поєднується з наростанням синтезу NO та посиленням нітрозольного стресу, що проявляється достовірним збільшенням рівнів стабільних метаболітів NO в КВП, дещо більш вираженим при ХОЗЛ II ст. та, поряд з процесами

ПОЛ, характеризує метаболічні порушення в бронхах, зміни місцевих біохімічних механізмів захисту слизової бронхів і свідчить про активність місцевих запальних процесів. Підвищення інтенсивності утворення продуктів ПОЛ та синтезу NO призводить до виникнення оксидантно-нітрозольного стресу і, поряд з іншими метаболічними зрушеннями в бронхіальному дереві, зумовлює зміни рН КВП, який знижується відповідно до тяжкості хвороби та може слугувати об'єктивним критерієм активності запального процесу в бронхо-легеневій системі.

Водночас, у хворих на ХОЗЛ встановлено достовірне зростання, порівняно з контролем, рівню антитіл до ендотоксину (у 1,7-1,9 рази), особливо при ХОЗЛ III ст. Отже, явища ендогенної інтоксикації, які є як наслідком запального процесу, так і стимулюють його подальше прогресування, проявляються уже при легкому перебігу хвороби і мають тенденцію до наростання при ХОЗЛ III ст.

У хворих на ХОЗЛ встановлено також зростання рівню CRP та певне його наростання відповідно до тяжкості хвороби, яке є наслідком сумачії всіх патогенетичних ланок запалення та свідчить про патогенетичну значимість системного запального процесу в розвитку та прогресуванні ХОЗЛ і узгоджується з іншими дослідженнями [Spruit M.A et al., 2005; Hersh C.P. et al., 2006; Karadag F. et al., 2008], хоча більшість з них стосується фази загострення ХОЗЛ.

Таким чином, у хворих на ХОЗЛ на етапі відновлювального лікування прояви оксидантно-нітрозольного стресу, явища ендогенної інтоксикації та загальна активність запального процесу в організмі є чітко вираженими, причому вже на стадії ризику ХОЗЛ та при легкому перебігу хвороби, зумовлюють виражені метаболічні та структурні пошкодження клітин і тканин, наростають при ХОЗЛ III ст. та є патогенетичним підґрунтям прогресування патологічного процесу в цілому.

Відображенням активності запалення є також зміни рівнів про- і протизапальних цитокінів. У хворих на ХОЗЛ різного ступеню тяжкості на етапі відновлювального лікування спостерігається активація цитокінової системи, яка проявляється достовірним зростанням рівнів як прозапальних (ФНП α , ІЛ-8), так і протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) і супроводжується зниженням рівнів інтерферонів (ІНФ γ , ІНФ α) у частини пацієнтів. Встановлено значне і достовірне зростання продукції прозапальних ФНП α та ІЛ-8 (у 3,1 рази та 3,0 рази проти контролю відповідно), яке збільшується з тяжкістю перебігу хвороби і є найбільш вираженим при ХОЗЛ III ст. Отримані дані узгоджуються з думкою, що за рівнем синтезу ФНП α та ІЛ-8 можна визначати тяжкість перебігу ХОЗЛ [Победьонна Г.П., 2005; Калинина Е.П., 2005], а на думку F. Karadag et al. (2008) ФНП α може бути біомаркером запалення як при загостренні так і при ремісії хвороби. Однак, слід відмітити, що рівень ІЛ-8, як головного хемоатрактанту Нф, при ХОЗЛ є не менш інформативним, що узгоджується з його виразним зростанням при наростанні тяжкості хвороби і високим рівнем в КВП, який мало піддається корекції в процесі лікування. До лікування значне підвищення рівнів прозапальних цитокінів проходить

на тлі помірного зростання продукції ІЛ-4 у 2,0 рази та ІЛ-10 у 1,2 рази, причому без суттєвої залежності від тяжкості хвороби. Таке порушення балансу про- і протизапальних цитокінів є проявом неадекватної відповіді організму на зростання інтенсивності запалення і вказує на значну патогенетичну роль цього дисбалансу у підтримці і прогресуванні запалення при ХОЗЛ. Отримані дані узгоджуються з думкою ряду дослідників, які вважають, що співвідношення основних про- і протизапальних цитокінів може визначати перебіг патологічного процесу в цілому та прогноз хвороби [Победьонна Г.П., 2005; Тодоріко Л.Д., 2010].

Рівень прозапального ІНФ γ зростав незначно (у 1,2 рази), що свідчить про меншу його значимість в розвитку системних запальних процесів, але поряд з цим вказує на активацію імунного запалення і, можливо, аутоімунних процесів [Железнікова Г.Ф., 2008; Зинчук О.М. і співавт., 2009]. Водночас, виявлено суттєві коливання рівнів ІНФ γ та ІНФ α у хворих на ХОЗЛ, які посилюються з наростанням тяжкості хвороби і супроводжуються зростанням частки їх низьких значень до 33,3% та 18,2% випадків відповідно, що може бути одним із суттєвих проявів неадекватності противірусного захисту.

Вельми важливим компонентом патогенезу ХОЗЛ є імунні процеси, зокрема порушення фагоцитозу, місцевих механізмів захисту слизових, клітинного імунітету. Проведений комплекс імунологічних досліджень дав можливість достатньо повно охарактеризувати стан імунітету і в такому об'ємі при ГАТ проведений вперше. Встановлено, що на етапі відновлювального лікування для всіх хворих на ХОЗЛ, в тому числі й на стадії ризику розвитку хвороби, характерним є значне пригнічення ФАН ($47,9 \pm 0,26\%$ проти $55,5 \pm 1,15\%$ в контролі), яке найбільш виражене на стадії ризику розвитку ХОЗЛ та при ХОЗЛ III ст. Зниження ФАН супроводжується ослабленням їх бактерицидних властивостей і бактерицидних резервів (за даними НСТ-тесту спонтанного та індукованого), а також суттєвим порушенням киснево-незалежних і киснево-залежних внутріклітинних антимікробних механізмів, що свідчить про первинний характер змін протиінфекційного захисту у виникненні і прогресуванні захворювання. Слід зазначити, що однозначної думки щодо стану фагоцитозу у хворих на ХОЗЛ нема [Підгайна О.А. і співавт., 2008; Фархутдинов У.Р. і співавт., 2009], причому всі дослідження проведені у фазу загострення. Деякі вважають, що рівень показників залежить від тяжкості хвороби, а суттєве зниження ФАН спостерігається тільки при ХОЗЛ III ст. За нашими дослідженнями у пацієнтів з ризиком розвитку ХОЗЛ порушення киснево-залежних і киснево-незалежних бактерицидних механізмів, які оцінювались за вмістом МПО та ЛКБ, також є менш вираженими, що узгоджується з меншим зниженням ФЧ і, ймовірно, є одним з факторів, які забезпечують більш легкий перебіг хвороби.

Велике значення для нормального функціонування клітин, особливо тих, що беруть участь в імунних реакціях, мають процеси їх апоптозу, а дані літератури щодо апоптозу Нф суперечливі [Караулов А.В. і співавт., 2007; Підгайна О.А. і співавт., 2008]. При морфологічному дослідженні інтенсивності апоптозу Нф, спонтанного та

індукованого, у хворих на ХОЗЛ в цілому встановлено достовірне його зниження, особливо при ХОЗЛ I ст., що і слугує патогенетичним підґрунтям прогресування нейтрофільного запалення. Однак, водночас за даними експресії CD95⁺, HLA-ABC, HLA-DR та вмісту білка p53 спостерігається активація Нф та їх підвищена готовність до апоптозу. На певному етапі ці процеси гальмуються, що і проявляється зниженням інтенсивності їх спонтанного та індукованого апоптозу.

Не менше значення в ефективному протиінфекційному захисті і гальмуванні запального процесу при ХОЗЛ відіграють фактори місцевого імунного захисту слизових. У хворих на ХОЗЛ виявлено достовірне зниження рівню sIgA носових змивів та слини, що зумовлює зниження ефективності протиінфекційного захисту слизових та узгоджується з даними інших дослідників [Out T.A. et al., 2001; Юдіна Я.В., 2005; Мельников О.Ф. і співавт., 2006]. Ці зміни є найбільш вираженими вже при ризику розвитку ХОЗЛ та посилюються при ХОЗЛ III ст. Зниження рівню sIgA поєднується з достовірним зростанням рівню лізоциму та лактоферину, що може свідчити про активність запалення і відображати особливості патологічного процесу при ХОЗЛ та узгоджується з думкою, що куріння і бронхолегеневі інфекції підвищують рівень лізоциму крові [Габарян М.Г і співавт., 2006], що може мати значення у розвитку емфіземи легень [Captor J.O. et al., 2002].

Важливу роль у прогресуванні патологічного процесу відіграють порушення з боку Т- і В-лімфоцитів, на різнопланові і неоднозначні зміни яких вказують дослідники, хоча більшість досліджень проведена у фазу загострення хвороби. На етапі відновлювального лікування у хворих на ХОЗЛ спостерігаються виражені порушення клітинного імунітету, які проявляються помірною Т-лімфопенією ($58,0 \pm 0,26\%$ проти $66,4 \pm 0,59\%$ в контролі) в основному за рахунок CD4⁺- клітин, супроводжуються збільшенням вмісту активованих CD25⁺- та CD71⁺-лімфоцитів, а також підвищенням відносної кількості 0-лімфоцитів та В-лімфоцитів ($18,6 \pm 0,21\%$ проти $13,6 \pm 0,30\%$ в контролі). Відмічені зміни Т-клітинного імунітету мають місце вже на стадії ризику розвитку ХОЗЛ і спостерігаються на всіх подальших етапах перебігу хвороби, що свідчить про їх первинне патогенетичне значення у розвитку патологічного процесу. Стадія ризику розвитку ХОЗЛ характеризується більш вираженими, порівняно з ХОЗЛ I та II ст., змінами Т-клітинного імунітету, які супроводжуються достовірним зростанням CD8⁺-лімфоцитів, більш вираженим зниженням співвідношення CD4⁺/CD8⁺, вищим вмістом активованих CD25⁺-лімфоцитів. Хворим на ХОЗЛ 0 ст. властива також найбільш виражена варіабельність кількості В-лімфоцитів зі значним переважаанням різкої гіперфункції у вигляді III ступеню імунних порушень ($41,9\%$ випадків проти $25,4\%$ при ХОЗЛ I ст.), що може слугувати підтвердженням патогенетичної ролі антигенного навантаження у прогресуванні патологічного процесу при ХОЗЛ та є свідченням значної ролі імунopatологічних реакцій у розвитку хвороби і «бурхливого» перебігу патологічного процесу на цьому етапі. Виявлені зміни популяцій і субпопуляцій лімфоцитів можуть також вказувати на необхідність патогенетично обґрунтованої імунотулюючої терапії.

Про стан активації лімфоцитів свідчить також підвищена експресія CD95⁺, HLA-ABC та HLA-DR, яка є більш вираженою при ХОЗЛ I ст. і, водночас, вказує на підвищену готовність цих клітин до апоптозу. Підтверджує активацію процесів апоптозу Лф і підвищений рівень внутрішньоклітинного білку р53, причому більш значимо при ХОЗЛ I ст. Отже, для хворих на ХОЗЛ характерним є підвищення готовності до апоптозу Лф, особливо при ХОЗЛ I ст., що, може бути однією з причин Т-лімфопенії, яка сприяє подальшому прогресуванню патологічного процесу.

Таким чином, хворі на стадії ризику розвитку ХОЗЛ характеризуються високим ступенем резистентності до дії бронхолітиків (59,6% випадків) та високою вираженістю оксидантного стресу, які поєднуються із значним зниженням протиінфекційного захисту та більш вираженими, ніж при ХОЗЛ I та II ст., порушеннями клітинного імунітету та В-лімфоцитів, що визначає необхідність виділення даної категорії пацієнтів, як осіб з реальною загрозою розвитку ХОЗЛ та диктує необхідність розробки їх відповідного лікування. Виявлені особливості реактивності бронхів та характер прогресування змін вентиляції у хворих на ХОЗЛ, які взаємопов'язані з інтенсивністю оксидантно-нітрозольного стресу, характером місцевого і системного запалення та відповідними змінами імунного статусу і обґрунтовують необхідність розробки нових диференційованих режимів ГАТ для даної категорії пацієнтів.

Отримані дані дозволили визначити підходи до призначення базового ЛФЧ – ГАТ у хворих на ХОЗЛ різного ступеню тяжкості. Для розробки нових режимів ГАТ та адекватного контролю за лікувальним середовищем проведено дослідження параметрів галоаерозолу на різних етапах технологічного циклу при використанні апаратів типу «УСА». Досліджувалась концентрація галоаерозолу у взаємозв'язку з його дисперсністю на різних етапах технологічного циклу, вплив антропогенного фактору, виділені дві фази в лікувальному сеансі (фаза високого насичення галоаерозолу і фаза стабільного насичення галоаерозолу) та вироблені технологічні критерії проведення галоаерозольних процедур при різних режимах лікування.

Використовувались три режими ГАТ – лікувальні комплекси (ЛК), які відрізнялись інтенсивністю галоаерозольного впливу (див. методи лікування; табл.1): ЛК-1 – стандартний, який був розроблений для лікування хворих на БА, ЛК-2 з максимальним галоаерозольним навантаженням та ЛК-3 з підвищеним галоаерозольним навантаженням.

ГАТ в цілому справляє позитивний вплив на перебіг ХОЗЛ, вираженість якого залежить від тяжкості хвороби і застосованого ЛК. Динаміка основних клінічних симптомів пов'язана, перш за все, з муколітичним та сануючим ефектами галоаерозолів (посилення вологого кашлю, зміна характеру мокротиння, покращення його реологічних властивостей), які зумовлюють подальше зменшення бронхообструкції. ЛК з підвищеним галоаерозольним навантаженням справляють більш виражену муколітичну і сануючу дію на всіх хворих з ХОЗЛ, однак частота виникнення і вираженість бальнеологічних реакцій з боку бронхо-легеневої і серцево-судинної систем накладають свій відбиток на комплексну оцінку

ефективності ЛК і вибір оптимального режиму ГАТ.

При всіх апробованих режимах ГАТ спостерігається приріст показників вентиляції, однак величина цього приросту, достовірність змін і досягнуті рівні досліджуваних показників залежать від застосованого ЛК у взаємозв'язку з тяжкістю перебігу хвороби. У хворих на ХОЗЛ 0 ст. найбільш виражений приріст показників ФЗД встановлено при призначенні ЛК-2, а при ХОЗЛ I ст. – після ЛК-3. Причому в кінці лікування у хворих на ХОЗЛ 0 ст. показники вентиляції досягають рівню умовної норми, а у пацієнтів з ХОЗЛ I ст. – досягають вихідного рівню хворих з ризиком розвитку хвороби, що підтверджує суттєву зворотність обструкції бронхів у цих групах хворих, їх спорідненість, доцільність та обґрунтованість проведення відновлювального лікування вже на ранніх стадіях розвитку хвороби.

У хворих на ХОЗЛ II ст. найбільш виражений приріст показників ФЗД встановлено при використанні ЛК-3, однак, на відміну від хворих з ХОЗЛ I ст., їх рівень, досягнутий на кінець лікування, не наближається до такого у пацієнтів з ХОЗЛ I ст. перед лікуванням, що є доказом суттєвих морфологічних змін та значимих «якісних» відмінностей в перебігу патологічного процесу при ХОЗЛ II ст. При ХОЗЛ III ст. суттєвої різниці між різними режимами ГАТ за показниками ФЗД не виявлено, що, ймовірно, пояснюється корекцією і впливом базисної медикаментозної терапії.

При аналізі змін реактивності бронхів у всіх хворих на ХОЗЛ встановлено, що незалежно від тяжкості захворювання під впливом різних режимів ГАТ відбувається зростання кількості пацієнтів резистентних до дії бронхолітиків (I тип), причому найбільш виразно після ЛК-2 та ЛК-3. Зростання частоти виявлення I типу реакції бронхів, ймовірно, свідчить про те, що в процесі відновлювального лікування позитивний ефект досягається переважно за рахунок зворотних механізмів бронхообструкції, сягаючи, в більшості випадків, максимально можливого рівню вентиляції для цього контингенту пацієнтів, а незворотні її механізми залишаються резистентними до терапевтичних впливів. Збереження чутливості до бронхолітиків у частини пацієнтів, ймовірно, вказує на невикористані можливості лікувального впливу, необхідність доповнення і удосконалення ЛК та, до певної міри, служать відображенням ефективності застосованих режимів ГАТ.

Слід зазначити, що у хворих на стадії ризику розвитку ХОЗЛ та з ХОЗЛ I ст. зростання кількості пацієнтів з I типом реакції відбувається за рахунок приблизно рівномірного зменшення частоти реєстрації II і III типів реакції, а у пацієнтів із помірним і тяжким перебігом хвороби - переважно зменшується відсоток пацієнтів з II типом реакцій (чутливість до β_2 -агоніста і холінолітика) при збереженні кількості хворих з III типом реакції (чутливість до холінолітику).

Водночас встановлено, що у хворих на ХОЗЛ під впливом ГАТ відбувається зниження інтенсивності оксидативного стресу, що проявляється зниженням вмісту продуктів ПОЛ в крові з одночасним певним покращенням АОЗ. У переважній більшості хворих на ХОЗЛ 0 ст. , окрім пацієнтів, які отримували ЛК-1, спостерігається нормалізація вмісту продуктів ПОЛ, яка супроводжується нормалізацією СОД та

значним підвищенням або нормалізацією вмісту каталази. При ХОЗЛ I ст. антиоксидантний ефект ГАТ є менш вираженим і нормалізація вмісту продуктів ПОЛ та СОД відмічена тільки при призначенні ЛК-3. Вміст каталази, на відміну від ХОЗЛ 0 ст., хоча і зростає достовірно, але залишається значно нижче контролю. Рівень ЦП зростає в більшості обстежених, але, як і при ХОЗЛ 0 ст., залишається значно нижче норми. Ці наростаючі порушення АОЗ, ймовірно, і зумовлюють менш значиме, порівняно з ХОЗЛ 0 ст., гальмування ПОЛ в процесі лікування.

При ХОЗЛ II та III ст. спрямованість змін процесів ліпопероксидації під впливом ГАТ є подібною до таких при ХОЗЛ I ст., однак недостатність неферментативної ланки АОЗ коригується в меншій мірі. Слід відмітити, що у хворих на ХОЗЛ III ст. зниження інтенсивності процесів ПОЛ та позитивні зрушення з боку АОЗ є менш значимими, ніж при ХОЗЛ II ст. і спостерігаються тільки при призначенні ЛК-3.

Не менше значення в розвитку метаболічних і структурних порушень в клітинах та розвитку запального процесу відіграють NO та його метаболіти. Під впливом ГАТ у всіх обстежених хворих спостерігається зниження продукції стабільних метаболітів NO, більш значиме при використанні ЛК-3, що відображає зниження інтенсивності нітрозольного стресу і, разом з гальмуванням процесів ліпопероксидації, сприяє відновленню метаболічних порушень в системі ПОЛ-АОЗ- NO.

Дані результати підтверджуються також дослідженнями вмісту продуктів ПОЛ і стабільних метаболітів NO в КВП, причому позитивні зрушення цих показників на місцевому рівні є більш вираженими, ніж на системному, що підтверджує значний місцевий вплив ГАТ та її лікувальну дію у хворих на ХОЗЛ в цілому, незалежно від застосованого ЛК, хоча вираженість цих змін при призначенні ЛК-3 є більш значимою.

Отже, у хворих на ХОЗЛ під впливом різних режимів ГАТ виявлено зниження інтенсивності оксидантно-нітрозольного стресу як на місцевому, так і на системному рівнях, яке є більш вираженим у пацієнтів на стадії ризику розвитку ХОЗЛ та при ХОЗЛ I ст., супроводжується нормалізацією більшості досліджуваних показників при використанні ЛК-3 (та ЛК-2 при ХОЗЛ 0 ст.), що свідчить про зменшення пошкодження клітин на метаболічному рівні та зниження інтенсивності запального процесу.

Підтвердженням системного протизапального ефекту ГАТ при ХОЗЛ служать зміни рівнів прозапальних цитокінів. Під впливом ГАТ у хворих на ХОЗЛ спостерігається зниження продукції про- і протизапальних цитокінів з переважним зменшенням продукції перших, причому найбільш значимі зміни спостерігаються при використанні ЛК-3, а їх вираженість і достовірність залежать від тяжкості хвороби. Слід підкреслити, що у всіх групах хворих рівні прозапальних ФНП α та ІЛ-8 залишаються достовірно вищими за контроль. Найбільш сприятливі зміни спостерігаються при ХОЗЛ I ст., при якому встановлено відновлення балансу між про- і протизапальними цитокінами з нормалізацією рівнів інтерферонів та титрів антитіл до ендотоксину. При цьому, підвищені рівні ІЛ-8 в КВП зберігаються, а дослідження клітинного складу мокротиння засвідчують збереження нейтрофільного запалення в бронхах як патогенетичної основи ХОЗЛ. У хворих на ХОЗЛ II та III ст., не дивлячись на певне

зниження рівнів прозапальних цитокінів, їх значення, особливо ІЛ-8, залишаються достовірно вищими, що веде до збереження дисбалансу між про- і протизапальними цитокінами, поєднується з відносно вищим рівнем CRP і свідчить про відносно вищу активність запального процесу та узгоджується з результатами дослідження ФЗД.

Зазнають позитивних змін також показники неспецифічної резистентності та клітинного імунітету. У хворих на стадії ризику розвитку ХОЗЛ достовірно покращення даних показників спостерігається під впливом ЛК-2 та ЛК-3 і проявляється підвищенням ФАН, нормалізацією окисно-відновної активності нейтрофілів, відновленням киснево-залежних та покращенням киснево-незалежних механізмів елімінації бактерій, а також підвищенням гуморальних механізмів захисту слизових. У хворих на ХОЗЛ І ст. покращення процесів фагоцитозу та інших неспецифічних механізмів захисту спостерігається при всіх режимах ГАТ, що підтверджує патогенетичну спрямованість даного лікування, причому найбільш достовірні зміни з нормалізацією більшості досліджуваних показників встановлено при призначенні ЛК-3, а відновлення функціонального стану Нф є важливим компонентом у підтримці імунологічного гомеостазу у організмі [Бережная Н.М., 2005; Нестерова И.В. і співавт., 2008]. У хворих на ХОЗЛ ІІ ст. спостерігається певне покращення неспецифічних механізмів захисту при всіх застосованих режимах ГАТ, однак менш значиме, ніж при ХОЗЛ І ст., а найбільш виражені і достовірні зміни відмічені при використанні ЛК-3. При ХОЗЛ ІІІ ст. спостерігається деяке підвищення показників неспецифічного захисту, дещо більш виражене при призначенні ЛК-3 та ЛК-1, яке супроводжується покращенням основних механізмів елімінації бактерій, але в більшості випадків рівню контролю не досягає і є менш значимим, ніж у пацієнтів з ХОЗЛ ІІ ст.

Деякі нові аспекти механізмів протизапального впливу ГАТ при ХОЗЛ розкриваються при аналізі процесів апоптозу Нф. З одного боку, проходить певне зниження експресії активаційних та проапоптотичних маркерів (Fas-антигену, HLA-ABC, HLA-DR), причому вираженість цього зниження залежить від тяжкості ХОЗЛ і, в меншій мірі, від застосованого ЛК. Рівень експресії HLA-ABC і HLA-DR нормалізується у всіх групах хворих, причому серед пацієнтів з ХОЗЛ І ст. найбільш виражено при застосуванні ЛК-3, що вказує, перш за все, на зниження їх активації. В той же час, інтенсивність експресії Fas-антигену та готовність нейтрофілів до Fas-залежного апоптозу знижується у всіх групах хворих і при всіх ЛК, однак при ХОЗЛ І ст. залишається дещо вище контролю, що характеризує збереження їх підвищеної готовності до Fas-залежного апоптозу. У хворих на ХОЗЛ ІІ ст. рівень експресії Fas-антигену під впливом ЛК-1 та ЛК-3 нормалізується, тоді як при ХОЗЛ ІІІ ст. залишається вище норми. Готовність до р53-опосередкованого апоптозу нейтрофілів хоча і дещо знижується, але залишається підвищеною у всіх групах хворих.

З другого боку спостерігається зростання інтенсивності спонтанного та індукованого аутоцириваткою апоптозу Нф, визначеного морфологічним методом, яке мало залежить від тяжкості хвороби і є дещо менш вираженим при застосуванні ЛК-1, особливо у хворих на ХОЗЛ ІІІ ст. Така стимуляція апоптозу Нф сприяє гальмуванню

нейтрофільного запалення в бронхіальному дереві та з позицій патогенезу обґрунтовує доцільність застосування ГАТ у відновлювальному лікуванні хворих на ХОЗЛ.

Закономірності змін клітинного імунітету у хворих на стадії ризику розвитку ХОЗЛ та при ХОЗЛ I та II ст. під впливом різних режимів ГАТ є близькими. Кількість Т-лімфоцитів зростає при всіх ЛК, не досягаючи рівню контролю, але найбільш значимо при використанні ЛК з підвищеним галоаерозольним навантаженням. Це збільшення проходить, в основному, за рахунок CD4⁺-лімфоцитів і супроводжується незначними змінами 0-лімфоцитів, достовірним зниженням кількості В-лімфоцитів, особливо під впливом ЛК-2, а також зниженням кількості CD25⁺- та CD71⁺-лімфоцитів переважно при ХОЗЛ 0 та I ст. Встановлено також, що ЛК-2 більш дієво впливає на В-ланку імунітету, а ЛК-3 – на Т-ланку імунітету.

У хворих на ХОЗЛ II ст., на відміну від клініко-функціональних досліджень, найбільш виразна позитивна динаміка досліджуваних показників лімфоцитарної ланки, особливо В-лімфоцитів, спостерігається при використанні ЛК-2 з максимальним галоаерозольним навантаженням. Ці результати узгоджуються з дослідженнями клітинного імунітету у пацієнтів на стадії ризику ХОЗЛ та з ХОЗЛ I ст. і є свідченням наявності певних загальних механізмів патогенетичного впливу ГАТ на лімфоцитарну ланку імунної реактивності. Розходження з результатами клініко-функціональних досліджень при ХОЗЛ II ст., ймовірно, пов'язані з виникненням бальнеологічних реакцій в кінці лікування.

У хворих на ХОЗЛ III ст. позитивні зрушення з боку лімфоцитарної ланки імунітету є менш значимими і спостерігаються тільки при ЛК-1 та ЛК-3, а ЛК-2 не справляє суттєвого впливу на клітинну ланку імунітету, що можливо, пов'язано з виникненням більш виражених бальнеологічних реакцій при використанні максимального галоаерозольного навантаження.

Водночас, виявлено зниження експресії деяких активаційних і проапоптотичних маркерів (CD95⁺, HLA-ABC, HLA-DR), вмісту білка p53, які вказують на зниження готовності лімфоцитів до апоптозу, що може бути одним із механізмів відновлення функціонування лімфоцитарної ланки імунітету. Вираженість експресії на лімфоцитах вказаних маркерів, в деякій мірі, залежить від тяжкості хвороби і менше – від застосованого ЛК. У хворих на ХОЗЛ I ст. спостерігається суттєве гальмування експресії активаційних та проапоптотичних маркерів на лімфоцитах більш виражене при застосуванні ЛК-3. Однак жоден із досліджуваних показників не досягає в кінці лікування рівню контролю (окрім вмісту p53), що опосередковано свідчить про «бурхливий» перебіг імунних процесів вже на початкових етапах розвитку хвороби.

У хворих на ХОЗЛ II ст. активація лімфоцитів та їх готовність до апоптозу під впливом ГАТ гальмуються більш значимо, ніж у пацієнтів з ХОЗЛ I ст. На відміну від ХОЗЛ I ст., рівень експресії Fas – антигену нормалізується при всіх ЛК, а рівень експресії HLA-ABC нормалізується при застосуванні ЛК-3, тоді як після ЛК-1 залишається дещо вище контролю. Найвищий рівень експресії на лімфоцитах HLA-

DR при ХОЗЛ II ст. також відмічено після ЛК-1, тобто, при застосуванні ЛК-1 активація лімфоцитів та їх готовність до апоптозу гальмуються найменш виражено, що сприяє підтриманню дисфункцій системи лімфоцитів.

У хворих з ХОЗЛ III ст. закономірності змін даних показників є близькими до таких при ХОЗЛ II ст. Однак, рівень експресії Fas-антигену та HLA-ABC хоча і знижується при всіх ЛК, але, на відміну від ХОЗЛ II ст., залишається вище контролю, що свідчить як про збереження певного рівню активації лімфоцитів, так і про підвищену їх готовність до Fas-залежного та HLA-ABC – опосередкованого апоптозу. Експресія HLA-DR залишається підвищеною при всіх ЛК, а p53-опосередкований апоптоз виразно гальмується, подібно як і при ХОЗЛ II ст.

При проведенні інтегральної оцінки ефективності лікування з урахуванням клінічних, функціональних та лабораторних показників встановлено, що після курсу ГАТ з оцінкою “покращення” виписувалось від 54,5% до 78,6% пацієнтів залежно від застосованого ЛК та тяжкості перебігу ХОЗЛ (табл.2).

Таблиця 2

Ефективність різних режимів ГАТ у хворих на ХОЗЛ залежно від тяжкості перебігу хвороби

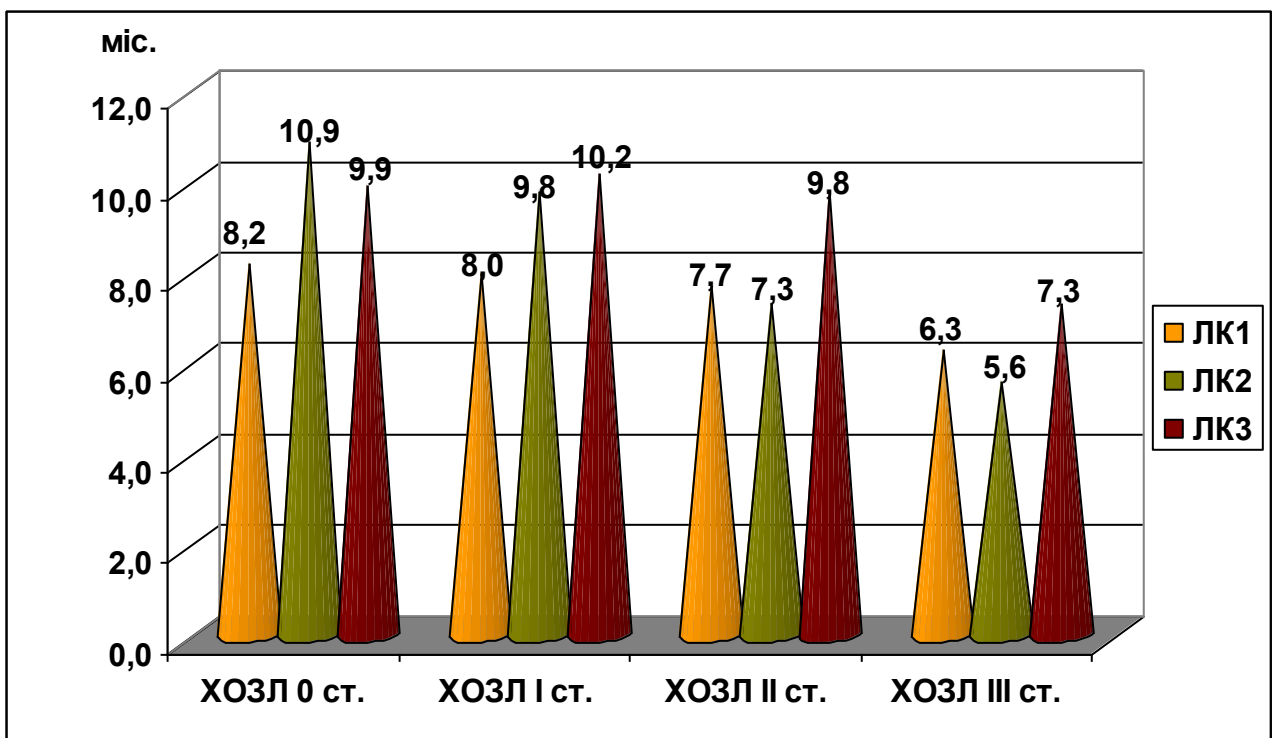
Лікувальний комплекс	Ефективність лікування							
	покращення		клінічне покращення		без змін		погіршення	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ХОЗЛ 0 ст.								
ЛК-1 (n=22)	12	54,5	7	31,8	3	13,6	-	-
ЛК-2 (n=14)	11	78,6	2	14,3	1	7,1	-	-
ЛК-3 (n=16)	10	62,5	4	25,0	2	12,5	-	-
ХОЗЛ I ст.								
ЛК-1 (n=56)	33	58,9	10	17,9	13	23,2	-	-
ЛК-2 (n=25)	17	68,0	5	20,0	3	12,0	-	-
ЛК-3 (n=41)	32	78,0	7	17,1	2	4,9	-	-
ХОЗЛ II ст.								
ЛК-1 (n=38)	23	60,5	7	18,4	8	21,1	-	-
ЛК-2 (n=23)	15	65,2	5	21,7	3	13,0	-	-
ЛК-3 (n=35)	27	77,1	6	17,1	2	5,7	-	-
ХОЗЛ III ст.								
ЛК-1 (n=26)	17	65,4	5	19,2	4	15,4	-	-
ЛК-2 (n=21)	12	57,1	4	19,1	5	23,8	-	-
ЛК-3 (n=30)	21	70,0	7	23,3	2	6,7	-	-

Примітка: n - кількість хворих у групі.

Результат лікування оцінювався як “покращення” тільки у випадку, коли, поряд з позитивною динамікою клінічних проявів захворювання, спостерігався певний приріст показників ФЗД та покращення даних лабораторного обстеження пацієнтів. При

відсутності останніх двох об'єктивних критеріїв результат лікування розцінювався як “клінічне покращення”. Слід звернути увагу на високий відсоток пацієнтів, у яких відмічено “клінічне покращення” без суттєвого приросту показників ФЗД що, до певної міри, пояснюється обмеженою зворотністю обструктивних змін, але і зумовлює достатньо хорошу сумарну ефективність відновлювального лікування.

Результати лікування у віддаленому періоді оцінювались шляхом анкетування через 1 рік після курсу ГАТ. Дослідження, проведені у 234 хворих підтверджують позитивний вплив ГАТ на перебіг ХОЗЛ за основними критеріями, що визначають медико-економічну ефективність лікування (кількість загострень за рік, частота амбулаторного і стаціонарного лікування, кількість днів непрацездатності за рік), динаміка яких залежить від тяжкості ХОЗЛ та застосованого ЛК. Зокрема, при оптимальному виборі режиму ГАТ тривалість ремісії подовжується на 2,7-1,7 місяці залежно від важкості хвороби (мал.1). Відмічено також крашу зворотність досліджуваних проявів на початкових етапах розвитку хвороби, підтверджено доцільність виділення «нульової» стадії розвитку ХОЗЛ та необхідність чим скорішого проведення відновлювального лікування.



Мал. 1. Тривалість ремісії у хворих на ХОЗЛ під впливом різних режимів ГАТ

Узагальнення досліджень, проведених під час лікування (табл.2) та у віддаленому періоді, виявило, що у пацієнтів на стадії ризику розвитку ХОЗЛ найбільш ефективним є використання ЛК-2 з максимальним галоаерозольним навантаженням, а у хворих на ХОЗЛ I ст. перевага надається режимам ГАТ з підвищеним і навіть максимальним галоаерозольним навантаженням (ЛК-3, ЛК-2) при умові належної корекції можливих бальнеологічних реакцій. У пацієнтів з ХОЗЛ II ст. оптимальним є використання ЛК-3, а при ХОЗЛ III ст. – можливе використання ЛК-3 або ЛК-1, в той

час як призначення ЛК-2 є некоректним. Отже, використання режимів ГАТ з підвищеним галоаерозольним навантаженням, які враховують особливості бронхообструкції та реактивності бронхів при ХОЗЛ, підвищує ефективність лікування, а їх диференційоване призначення з урахуванням тяжкості хвороби дозволяє досягти оптимального ефекту і подовжити тривалість ремісії.

Другий етап виконання дисертаційної роботи передбачав розробку і апробацію комплексів відновлювального лікування хворих на ХОЗЛ, що ґрунтуються на поєднанні дії базового ЛФЧ (ГАТ) з додатковою медикаментозною терапією, або ж комбінацією медикаменту та додаткового ЛФЧ, дія яких спрямована на підсилення ефективності ГАТ за рахунок імунотропного і /або противірусного чи антиоксидантного впливу. Базовий режим ГАТ згідно ЛК-1 є найменш ефективним порівняно з ЛК-2 та ЛК-3. Для підвищення ефективності лікування хворих на ХОЗЛ I та II ст. при використанні ГАТ згідно ЛК-1 запропоновано додатково призначати імуномодулятор бластомуніл, що вводиться внутрішньом'язево в дозі 0,0006г 1 раз в 5 діб (3 ін'єкції на курс лікування) (ЛК-4), або ж інгаляційно по 0,00015г на процедуру (12 інгаляцій на курс) (ЛК-4А). При застосуванні ЛК-4 та ЛК-4А спостерігається позитивна динаміка клінічних проявів та достовірне зростання показників ФЗД, тобто, інгаляційний шлях введення бластомунілу не поступається за своєю дієвістю парентеральному. Проте, у пацієнтів з ХОЗЛ I ст. середній приріст показників ФЗД, порівняно з ЛК-1, зростає (до $9,8 \pm 0,65\%$ та $9,89 \pm 0,78\%$ при ЛК-4 та ЛК-4А проти $7,23 \pm 0,52\%$ після ЛК-1; $p < 0,02$), а при ХОЗЛ II ст. – не змінюється. Ймовірно, це вказує на те, що у хворих на ХОЗЛ II ст. під впливом ГАТ досягається максимально можлива прохідність бронхів для даного контингенту пацієнтів.

Слід відмітити, що у хворих на ХОЗЛ I ст. додаткове призначення бластомунілу зумовлює більш виражене, порівняно з ЛК-1, гальмування оксидантно-нітрозольного стресу, а також більш суттєве гальмування системного запального процесу, що проявляється переважним зниженням рівнів прозапальних цитокінів та відновленням співвідношення між про – і протизапальними цитокінами, а також зниженням активності місцевого запалення (більш виражено при інгаляційному введенні бластомунілу). Під впливом ЛК-4 та ЛК-4А достовірно зростають показники фагоцитозу, причому більшість з них (окрім ФР) нормалізуються, а також спостерігається виражена стимуляція Т-імунітету з нормалізацією більшості досліджуваних показників, причому інгаляційне введення бластомунілу не поступається внутрішньом'язевому. Слід підкреслити, що різниця між досягнутими значеннями більшості показників при ЛК-1 та при ЛК-4 і ЛК-4А є достовірною.

Отже, у хворих на ХОЗЛ I ст. комплексне відновлювальне лікування з додатковим призначенням бластомунілу веде до суттєвого підвищення ефективності лікування, що зумовлено, перш за все, вираженою стимуляцією Т-ланки імунітету з нормалізацією більшості показників, які характеризують її функціонування, а також більш вираженим, порівняно з ЛК-1, гальмуванням оксидантно-нітрозольного стресу, системного та місцевого запального процесу. Значних відмінностей у проявах вищевказаних ефектів залежно від шляху введення препаратів не виявлено, хоча кожен

з них має певні особливості. Враховуючи високу ефективність ЛК-4А, більш значимі зміни з боку місцевого запалення та високий комплаєнс пацієнтів щодо інгаляційних процедур, при проведенні комплексного відновлювального лікування у пацієнтів з ХОЗЛ І ст. перевагу слід надавати саме інгаляційному введенню бластомунілу.

У хворих на ХОЗЛ ІІ ст. при застосуванні ЛК-4 та ЛК-4А, на відміну від ХОЗЛ І ст., вираженість гальмування процесів ліпопероксидації не відрізняється суттєво від ЛК-1, однак супроводжується більшою стимуляцією ферментативної ланки АОЗ та більш вираженим зниженням інтенсивності нітрозольного стресу і активності системного запального процесу, причому при внутрішньом'язевому введенні препарату ці зміни є більш значимими. Водночас, спостерігається покращення деяких неспецифічних факторів захисту (дещо більш значиме при внутрішньом'язевому введенні бластомунілу) і, на відміну від ЛК-1, нормалізація кількості Т-лімфоцитів у більшості обстежених, особливо при інгаляційному призначенні бластомунілу, що супроводжується достовірним зростанням CD4⁺-лімфоцитів, нормалізацією 0-лімфоцитів і достовірним зменшенням В-лімфоцитів. Позитивні зрушення досліджуваних показників є, в більшості випадків, більш значимими, ніж при використанні базового режиму ГАТ (ЛК-1). Враховуючи вищенаведене, у лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ ІІ ст. перевагу слід надавати відновлювальному лікуванню згідно ЛК-4.

Отримані результати лікування хворих на ХОЗЛ І та ІІ ст. із застосуванням ЛК-4 та ЛК-4А підтверджені у віддаленому періоді, що проявляється, перш за все, достовірним подовженням, порівняно з ЛК-1, тривалості ремісії (від $7,96 \pm 0,40$ міс. до $10,1 \pm 0,53$ міс. при ХОЗЛ І ст. і від $7,75 \pm 0,50$ міс. до $9,64 \pm 0,66$ міс. при ХОЗЛ ІІ ст.).

Інші ЛК ґрунтуються на використанні ГАТ згідно ЛК-3 (два щоденні сеанси по 30 хв. з інтервалом в 5-6 год.). При ЛК-5 додатково призначаються інгаляції противірусного засобу з імуномодулюючими властивостями – протекфлазиду (ЛК-5). При призначенні ЛК-5 хворим на ХОЗЛ І і ІІ ст. відмічаються деякі позитивні зрушення в клінічному перебігу хвороби, але подальшим приростом показників ФЗД вони не підтверджуються. Тобто, основний вплив на покращення процесів легеневої вентиляції справляє ГАТ, а додаткові інгаляції протекфлазиду, ймовірно, мають інші точки прикладення свого впливу. Відмічено також значне зниження інтенсивності оксидантно-нітрозольного стресу, як на системному, так і на місцевому рівнях, а також певне гальмування активності запального процесу, але без суттєвої різниці, порівняно з аналогічними змінами при призначенні ЛК-3.

У хворих на ХОЗЛ ІІ ст. зміни досліджуваних показників імунітету при застосуванні ЛК-5, порівняно з ЛК-3 також є незначними. Зокрема, зміни показників неспецифічної резистентності відповідають таким при призначенні ЛК-3, крім лізоциму слини, рівень якого нормалізується, що вказує на більш виражений вплив ЛК-5 на неспецифічні гуморальні фактори місцевого захисту слизових. При аналізі показників клітинного імунітету виявлено, що при використанні ЛК-5 у хворих на ХОЗЛ І і ІІ ст. закономірності їх змін відповідають таким при застосуванні ЛК-3.

Однак, застосування ЛК-5, порівняно з ЛК-3, веде до збільшення відсотку пацієнтів з нормалізацією кількості Т- і В-лімфоцитів (за величиною СІП) та зменшення частки хворих з різкими їх відхиленнями від нормальних величин, особливо при ХОЗЛ І ст.

Таким чином, застосування ЛК-5 у хворих на ХОЗЛ І та ІІ ст. зумовлює, порівняно з ЛК-3, більш виражене покращення деяких показників неспецифічного гуморального захисту слизових, а також справляє більш суттєвий нормалізуючий вплив на кількість Т- і В-лімфоцитів, який є більш вираженим у пацієнтів з ХОЗЛ І ст., що і обґрунтовує доцільність використання даного ЛК. У віддаленому періоді після ЛК-5 подовження тривалості ремісії хвороби, порівняно з ЛК-3, не відмічено, але виявлено більш виражене зниження частоти загострень і, особливо, частоти стаціонарного лікування (зокрема, у 5,4 рази проти 3,6 рази при ХОЗЛ ІІ ст. після ЛК-3), що вказує на полегшення перебігу хвороби в цілому.

Комплексне відновлювальне лікування на основі використання ГАТ згідно ЛК-3 з додатковим призначенням пробіотику субаліну протягом 12-14 днів, який проявляє також антивірусну активність за рахунок синтезу α_2 інтерферону, складає ЛК-6. У хворих на ХОЗЛ І ст., які лікувались згідно ЛК-6, більш виражені, порівняно з ЛК-3, позитивні зрушення клінічного перебігу хвороби підтверджуються деяким збільшенням середнього приросту показників ФЗД (до $11,9 \pm 0,87\%$ проти $10,2 \pm 0,91\%$ після ЛК-3), що свідчить про певні переваги застосування ЛК-6. Проте, при ХОЗЛ ІІ ст., не дивлячись на деякі позитивні зміни в динаміці клінічних симптомів, подальшого зростання показників вентиляції, порівняно з ЛК-3, не спостерігається, що вказує на більшу вираженість незворотних механізмів бронхіальної обструкції при наростанні тяжкості хвороби.

Лікування згідно ЛК-6, подібно як і ЛК-3, зумовлює гальмування процесів ПОЛ, підвищує активність АОЗ та сприяє нормалізації рівнів стабільних метаболітів NO. Дані процеси є більш вираженими при ХОЗЛ І і ІІ ст., причому у хворих на ХОЗЛ ІІ ст. гальмування процесів ліпопероксидації, порівняно з ЛК-3, є більш значимим. Усунення метаболічних порушень в системі ПОЛ-АОЗ-NO сприяє зниженню активності запального процесу, яке проявляється відновленням балансу про- і протизапальних цитокінів при ХОЗЛ І ст. та його покращенням при ХОЗЛ ІІ та ІІІ ст., зниженням рівню СРР, вираженість якого є більш суттєвим при ХОЗЛ І і ІІ ст. і підтверджується більш значимим зниженням відсотку Нф і Лф у мокротинні хворих. Водночас, при застосуванні ЛК-6 відмічено більш достовірне зниження титру антитіл до ендотоксину, особливо при ХОЗЛ ІІ та ІІІ ст., що відображає зниження проявів дисбіозу, який часто має місце на тлі періодичної антибіотикотерапії. У хворих на ХОЗЛ ІІІ ст. вираженість метаболічних порушень є більш суттєвою, зберігається відносно вища інтенсивність запального процесу на фоні зниження місцевих захисних резервів, що надає «нової якості» перебігу патологічного процесу і під впливом відновлювального лікування корегується недостатньо.

Під впливом ЛК-6 спостерігається також значиме зростання показників неспецифічної резистентності, більшість з яких при ХОЗЛ І та ІІ ст. нормалізуються,

а динаміка деяких з них (ФЧ, ФР) є більш вираженою, ніж після ЛК-3. При ХОЗЛ III ст. порушення показників неспецифічної резистентності є більш вираженими, вони вказують на значне пригнічення протиінфекційного захисту, а закономірності їх змін відповідають таким при застосуванні ЛК-3.

Особливо виражені зміни під впливом ЛК-6 виявлено щодо показників клітинного імунітету. Загальні закономірності їх змін характеризуються достовірним зростанням кількості Т-лімфоцитів, яке проходить, в основному, за рахунок зростання CD4⁺-лімфоцитів та зменшення 0-лімфоцитів і супроводжується зменшенням кількості В-лімфоцитів. При ХОЗЛ I і II ст. позитивні зміни з боку вищевказаних показників є більш вираженими, ніж при ЛК-3 (при ХОЗЛ I ст. різниця є достовірною, а при ХОЗЛ II ст. носить, переважно, характер тенденції при $p < 0,1$). У хворих на ХОЗЛ III ст. різниця між ЛК-3 та ЛК-6 стосується тільки CD4⁺- та CD8⁺-лімфоцитів та є незначною ($p < 0,2$).

У віддаленому періоді у хворих на ХОЗЛ I та II ст. тривалість ремісії після ЛК-6, порівняно з ЛК-3, не подовжується, але кількість загострень протягом року зменшується (у 4,8 та 3,2 рази проти 3,7 та 2,6 рази при ХОЗЛ I та II ст. відповідно після ЛК-3), що характеризує полегшення перебігу хвороби. У хворих на ХОЗЛ III ст., окрім вказаних вище змін, виявлено також достовірне подовження тривалості ремісії з $7,33 \pm 0,29$ міс. до $8,27 \pm 0,43$ міс. Отже, включення пробіотику субаліну в комплексне відновлювальне лікування сприяє підвищенню його ефективності при ХОЗЛ різного ступеню тяжкості, особливо при ХОЗЛ II та III ст., зумовлює полегшення перебігу хвороби у віддаленому періоді та подовження тривалості ремісії при ХОЗЛ III ст.

Певний позитивний вплив на клінічний перебіг хвороби та процеси легеневої вентиляції справляє також і ЛК-7, який включає ГАТ за ЛК-3 та інгаляції церулоплазміну. Однак, збільшення приросту показників ФЗД, порівняно з ЛК-3, виявлено тільки у хворих на ХОЗЛ I ст. ($12,8 \pm 0,77\%$ проти $10,2 \pm 0,91\%$ після ЛК-3; $p < 0,1$) Інтенсивність процесів ліпопероксидації під впливом ЛК-7 достовірно зменшується, а закономірності змін досліджуваних показників є подібними до таких при ЛК-3. Водночас, установлено певне підвищення, порівняно з ЛК-3, активності ферментативної і, особливо, неферментативної ланок АОЗ, що проявляється більш вираженим підйомом вмісту каталази та рівню ЦП крові. Зменшення інтенсивності оксидантно-нітрозольного стресу підтверджено також при дослідженнях КВП, причому у хворих на ХОЗЛ II ст. нітрозоль-регулюючий ефект ЛК-7 є більш вираженим, ніж при ЛК-3, що сприяє посиленню протизапального ефекту лікування. Протизапальний вплив ЛК-7 підтверджується також змінами рівнів деяких про- та протизапальних цитокінів. При ХОЗЛ I ст. співвідношення про- і протизапальних цитокінів нормалізується, а при ХОЗЛ II ст. залишається дещо вищим за контроль з переважанням прозапальних цитокінів. Слід підкреслити, що активність нейтрофільного запалення у бронхіальному дереві знижується незначно. Це підтверджується збереженням високого рівню ІЛ-8 у КВП (в 3 рази проти контролю) та підвищенням (у 2-2,1 рази) відсотком Нф в мокротинні, що і є патогенетичною основою захворювання.

Застосування ЛК-7 у хворих на ХОЗЛ I та II ст. зумовлює покращення показників неспецифічного захисту, більш значиме при ХОЗЛ I ст. та дещо більш виражене, ніж при ЛК-3 (за даними ФЧ і рівню лізоциму), що свідчить про певне посилення протиінфекційного захисту. Застосування ЛК-7 у хворих на ХОЗЛ I ст. значимо посилює імуномодулюючий вплив ГАТ на систему лімфоцитів, що проявляється більш вираженим, порівняно з ЛК-3, збільшенням кількості Т-лімфоцитів і CD4⁺-клітин та нормалізацією 0-лімфоцитів. Однак, при ХОЗЛ II ст. – цей ефект є менш вираженим. В цілому застосування комплексного лікування згідно ЛК-7 у хворих на ХОЗЛ I та II ст. зумовлює збільшення відсотку хворих з нормальною кількістю Т- і В-лімфоцитів (за величиною СП) та зменшення частки пацієнтів з різкими їх відхиленнями від нормальних величин, тобто підсилюється імуномодулюючий вплив ГАТ згідно ЛК-3. При інтегральній оцінці ефективності лікування її підвищення виявлено тільки при ХОЗЛ I ст., а при ХОЗЛ II ст. вона є близькою до ЛК-3. Проте, у віддаленому періоді певне полегшення перебігу хвороби (більш виражене зниження кількості загострень, частоти амбулаторного і стаціонарного лікування тощо) має місце в обох групах хворих.

Таким чином, при поєднанні ГАТ за ЛК-1 з введенням бластомунілу внутрішньом'язево, або ж інгаляційно (ЛК-4, ЛК-4А) виявлено виражену стимуляцію Т-імунітету з покращенням або нормалізацією більшості показників, які характеризують його функціонування, а також більш виражене, порівняно з ЛК-1, гальмування оксидантно-нітрозольного стресу, системного та місцевого запального процесу, що зумовлює достовірне зростання показників ФЗД і ефективності лікування в цілому та веде до суттєвого подовження ремісії на 2,1 - 1,9 місяці. Значних відмінностей у проявах вищевказаних ефектів залежно від шляху введення препаратів не виявлено, хоча кожен з них має певні особливості, враховуючи які у пацієнтів з ХОЗЛ I ст. перевагу слід надавати інгаляційному введенню бластомунілу, а у хворих на ХОЗЛ II ст. – його внутрішньом'язевому введенню.

Доповнення ГАТ інгаляціями протейфлазиду покращує неспецифічний гуморальний захист слизових та більш виражено сприяє нормалізації Т- і В-лімфоцитів, є більш ефективним при ХОЗЛ I ст. та зумовлює зниження частоти загострень хвороби у віддаленому періоді.

Додаткове призначення пробіотику субаліну в комплексному відновлювальному лікуванні на основі ГАТ (ЛК-6) веде до більш виражених позитивних зрушень в клінічному перебігу хвороби, збільшення приросту показників ФЗД (при ХОЗЛ I ст.), сприяє зменшенню проявів ендотоксикозу та гальмуванню запального процесу, має виражений імуномодулюючий вплив (покращує процеси фагоцитозу і забезпечує більш виражене відновлення Т- імунітету), особливо при ХОЗЛ I та II ст., зумовлює полегшення його перебігу у віддаленому періоді та подовжує тривалість ремісії при ХОЗЛ III ст.

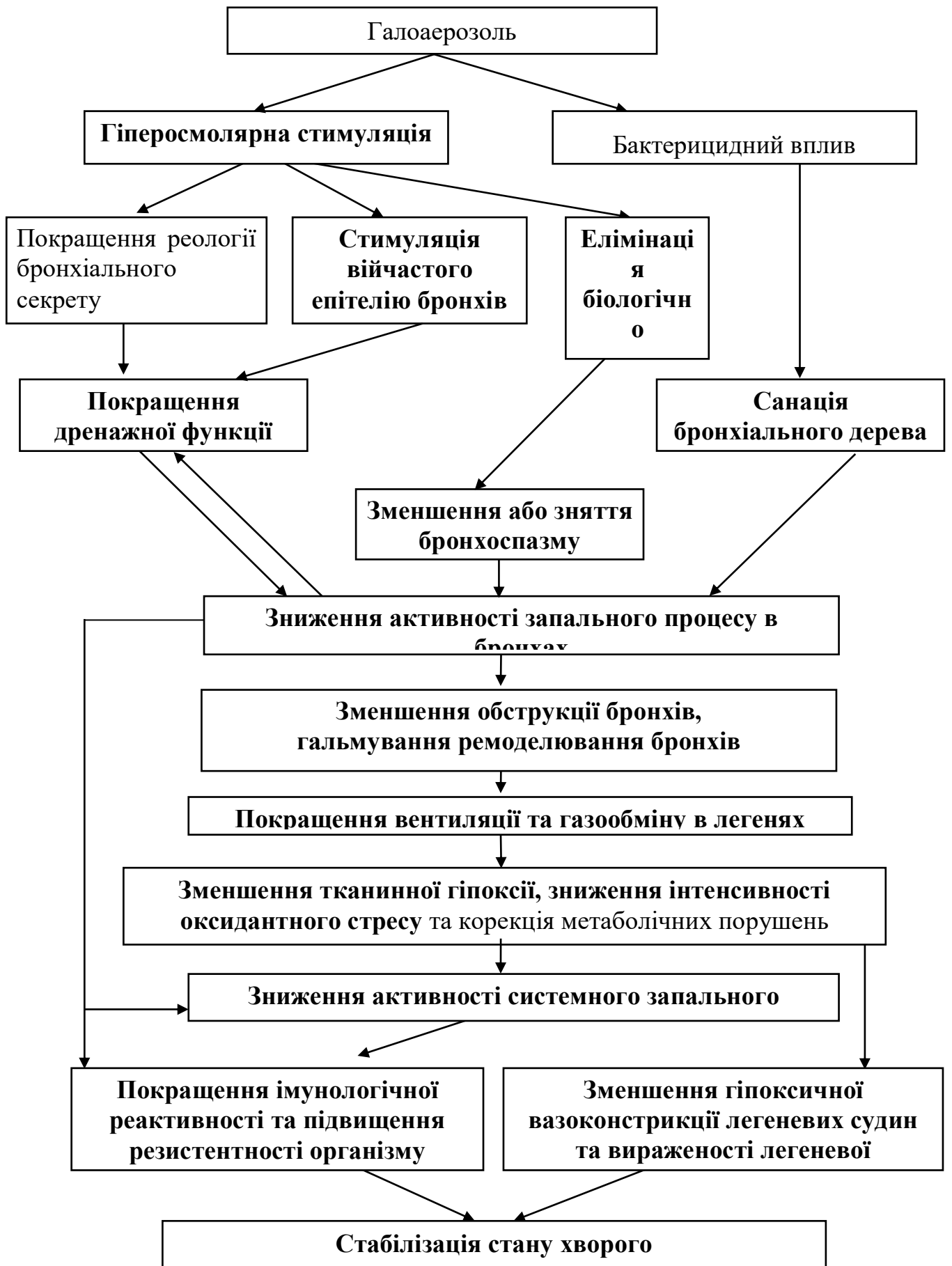
Застосування ЛК-7 у хворих на ХОЗЛ I та II ст. зумовлює значне покращення ферментативної та, особливо, неферментативної ланок АОЗ, сприяє відновленню метаболічних порушень і зменшенню активності запалення та справляє суттєвий

імуномодулюючий вплив на систему лімфоцитів у хворих на ХОЗЛ І ст., а також полегшує перебіг хвороби у віддаленому періоді (більш виражено, порівняно з ЛК-3, знижується кількість загострень, частота амбулаторного і стаціонарного лікування).

Таким чином, проведені дослідження дозволили обґрунтувати доцільність і необхідність застосування ГАТ в комплексному відновлювальному лікуванні хворих на ХОЗЛ як базового ЛФЧ, дія якого може бути доповнена призначенням деяких медикаментів або додаткових ЛФЧ з метою підсилення імуномодулюючого або антиоксидантного впливу. Розробка нових режимів ГАТ, що ґрунтується на даних про характер формування бронхообструкції, особливості реактивності бронхів у хворих на ХОЗЛ, дала можливість значно підвищити ефективність дії ГАТ і є патогенетично обґрунтованою. Отримані в процесі виконання роботи результати дають можливість пояснити і обґрунтувати механізм дії ГАТ при ХОЗЛ (мал.2). Перш за все, внаслідок гіперосмолярної стимуляції, яка здійснюється аерозолем кам'яної солі, покращуються реологічні властивості мокротиння і проходить стимуляція в'язкого епітелію та покращується дренажна функція бронхів, що, у свою чергу сприяє зменшенню запального процесу в бронхіальному дереві. За даними Вознесенського Н.А. (2010) галоаерозоль посилює також елімінацію біологічно активних речовин, що сприяє зменшенню або усуненню бронхоспазму і, відповідно, покращенню дренажної функції бронхів і зменшенню бронхообструкції, та гальмуванню запального процесу в бронхах в цілому.

Окрім того, галоаерозоль забезпечує бактерицидний вплив [Червинская А.В. і співавт., 2009], який зумовлює санацію бронхіального дерева, що в комплексі з покращенням дренажної функції бронхів забезпечує зниження активності запального процесу в бронхах, що веде до зменшення набрякового компоненту бронхообструкції та разом з іншими названими вище факторами сприяє гальмуванню процесів ремоделювання бронхів. Весь комплекс вищевказаних факторів зумовлює покращення вентиляції та газообміну в легенях, зменшення вираженості тканинної гіпоксії та сприяє гальмуванню інтенсивності оксидантного стресу, а також корекції всього комплексу зв'язаних з ними метаболічних порушень. Водночас, зниження тканинної гіпоксії зумовлює зниження гіпоксичної вазоконстрикції легеневих судин, сприяє гальмуванню процесів ремоделювання легеневих артеріол, що веде до зменшення вираженості легеневої гіпертензії. Крім того, санація бронхіального дерева і зниження активності запального процесу в бронхах, зниження інтенсивності оксидантного стресу та вираженості тканинної гіпоксії зумовлюють зниження активності системного запалення, що, у свою чергу, сприяє покращенню імунологічної реактивності, перш за все фагоцитозу та лімфоцитарної ланки, а також протиінфекційного захисту організму і зумовлює підвищення резистентності організму та стабілізації стану хворого в цілому.

Слід ще раз підкреслити, що інтенсивність аерозольного впливу кам'яної солі, концентрація галоаерозолу та його дисперсність при ГАТ суттєво відрізняються від характеристик аерозолу солекопалень та характеристик галоаерозолу, який використовується при БА, що і зумовлює більш виражений місцевий вплив.



Мал.2 Механізм лікувальної дії галоаерозольтерапії

Таким чином, вперше розроблена цілісна програма відновлювального лікування та імунореабілітації хворих на ХОЗЛ на основі використання диференційованої керованої ГАТ з можливим додатковим імунотропним і/або протівірусним чи антиоксидантним впливом. Розроблена концепція механізму лікувального впливу ГАТ та відпрацьована медична технологія її проведення з урахуванням особливостей формування бронхообструкції при ХОЗЛ. Розроблені диференційовані покази для вибору режимів ГАТ залежно від тяжкості перебігу хвороби.

Доведено, що диференційоване призначення різних режимів ГАТ, а також ЛК на їх основі з додатковим імунотропним чи антиоксидантним впливом значно підвищує ефективність лікування, зумовлює полегшення перебігу хвороби у віддаленому періоді за рахунок зменшення частоти загострень, амбулаторного і стаціонарного лікування та сприяє подовженню тривалості ремісії хвороби.

ВИСНОВКИ

В дисертації представлено наукове вирішення актуальної проблеми клінічної пульмонології, що полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на ХОЗЛ шляхом розробки принципів відновлювального лікування з використанням диференційованої керованої галоаерозольтерапії, розробки нових її режимів та лікувальних комплексів на їх основі, доповнених імунотропним або антиоксидантним впливом.

1. Доведено наявність вираженої резистентності бронхів до дії бронхолітиків у 37,6% хворих на ХОЗЛ, яка найбільш часто реєструється на стадії ризику розвитку хвороби (59,6% випадків), є чітко вираженою вже при давності хвороби до 10 років (41,4% випадків) і у осіб молодого віку (до 30 років - 42,9% випадків), що свідчить про первинний характер змін реактивності бронхів при даній патології.

2. Хворі на хронічний бронхіт з явищами дистальної обструкції (стадія ризику розвитку ХОЗЛ) характеризуються високим ступенем резистентності до дії бронхолітиків та високою вираженістю оксидантного стресу, які поєднуються із значним зниженням протиінфекційного захисту та більш вираженими, ніж при ХОЗЛ I та II ст., порушеннями клітинного імунітету та В-лімфоцитів, що визначає необхідність виділення даної категорії пацієнтів, як осіб з реальною загрозою розвитку ХОЗЛ та диктує необхідність розробки їх відповідного лікування.

3. Патогенетичним підґрунтям прогресування патологічного процесу при ХОЗЛ в цілому являються прояви оксидантно-нітрозольного стресу, явища ендогенної інтоксикації та активність запального процесу в організмі, котрі є чітко вираженими уже на стадії ризику ХОЗЛ та при легкому перебігу хвороби, наростають при ХОЗЛ III ст., поєднуються з порушенням балансу між про- і протизапальними цитокінами із значним переважанням продукції ІЛ-8 та ФНП- α , яке наростає відповідно до тяжкості хвороби та супроводжується зниженням синтезу інтерферонів у частини пацієнтів.

4. У хворих на ХОЗЛ, за даними клітинного складу мокротиння, запальний процес

характеризується не тільки суттєвим підвищенням кількості нейтрофілів у мокротинні, але й зростанням кількості лімфоцитів відповідно до тяжкості хвороби ($8,47 \pm 0,66\%$ при ХОЗЛ III ст. проти $3,57 \pm 0,95\%$ в контролі) та значним зниженням вмісту макрофагів, яке посилюється з наростанням тяжкості процесу ($17,6 \pm 1,52\%$ при ХОЗЛ III ст. проти $65,9 \pm 3,62\%$ в контролі), що відображає зниження захисних резервів бронхолегеневої системи. Зміни клітинного складу мокротиння асоціюються з високою інтенсивністю місцевого оксидантно-нітрозольного стресу і поєднуються із значним зростанням рівню ІЛ-8 в КВП (у 3,2 рази).

5. Для хворих на ХОЗЛ, в тому числі і на стадії ризику розвитку хвороби, характерним є значне пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів ($47,9 \pm 0,26\%$ проти $55,5 \pm 1,15\%$ в контролі), найбільш виражене на стадії ризику розвитку ХОЗЛ та при тяжкому його перебігу, яке супроводжується ослабленням їх бактерицидних властивостей і бактерицидних резервів, а також суттєвим порушенням внутріклітинних антимікробних механізмів та поєднується із зниженням рівню sIgA носових змивів і слини, найбільш вираженим при ризику розвитку ХОЗЛ, що свідчить про первинний характер змін протиінфекційного захисту у виникненні, розвитку і прогресуванні захворювання.

6. У хворих на ХОЗЛ мають місце виражені порушення клітинного імунітету, які проявляються помірною Т-лімфопенією ($58,0 \pm 0,26\%$ проти $66,4 \pm 0,59\%$ в контролі) в основному за рахунок $CD4^+$ клітин, супроводжуються збільшенням вмісту активованих $CD25^+$ та $CD71^+$ -лімфоцитів, а також підвищенням відносної кількості 0-лімфоцитів та вираженим зростанням відсотку В-лімфоцитів ($18,6 \pm 0,21\%$ проти $13,6 \pm 0,30\%$ в контролі). Виявлені зміни Т-клітинного імунітету мало залежать від тяжкості перебігу хвороби, підтверджуються коливаннями величини ступеню імунних порушень за $CD3^+$ і чітко проявляються уже на стадії ризику розвитку ХОЗЛ, які є більш вираженими, порівняно з ХОЗЛ I та II ст., що свідчить про їх первинне патогенетичне значення у розвитку патологічного процесу.

7. Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ має місце гальмування спонтанного та індукованого аутоцираткою апоптозу нейтрофілів, яке проходить на тлі їх активації, є найбільш вираженим при легкому перебігу хвороби і є одним із патогенетичних механізмів прогресування нейтрофільного запалення.

8. Розроблено медичну технологію проведення галоаерозольтерапії з посиленням гіперосмолярного впливу згідно двох режимів, що дозволяє суттєво покращити легеневу вентиляцію, в тому числі у пацієнтів з резистентністю до дії бронхолітиків та значно підвищити ефективність лікування і подовжити тривалість ремісії на 2,7-1,7 місяців в залежності від тяжкості перебігу хвороби.

9. У хворих на ХОЗЛ під впливом відновлювального лікування з використанням галоаерозольтерапії проходить зниження інтенсивності оксидантно-нітрозольного стресу як на місцевому, так і на системному рівнях, яке є більш вираженим у пацієнтів на стадії ризику розвитку ХОЗЛ та при його легкому перебігу, супроводжується

нормалізацією більшості досліджуваних показників при використанні ЛК-3 (та ЛК-2 при стадії ризику розвитку ХОЗЛ), що свідчить про зменшення пошкодження клітин на метаболічному рівні та зниження інтенсивності запального процесу.

10. При застосуванні галоаерозольтерапії доведено наявність її системного протизапального ефекту, що підтверджується зниженням продукції про- і протизапальних цитокінів з переважанням перших, причому найбільш значимо при використанні ЛК-3, але відновлення балансу між про- і протизапальними цитокінами, яке супроводжується нормалізацією рівнів інтерферонів та титру антитіл до ендотоксину виявлено тільки при ХОЗЛ I ст.

11. Під впливом диференційованої галоаерозольтерапії спостерігалась позитивна динаміка більшості показників неспецифічного захисту і клітинного імунітету; відмічено більш виражену позитивну динаміку досліджуваних показників у хворих на стадії ризику розвитку ХОЗЛ та при легкому перебігу хвороби у порівнянні з ХОЗЛ II та III ст., що свідчить про доцільність застосування галоаерозольтерапії якомога раніше (на ранніх етапах виникнення захворювання).

12. Під впливом диференційованого лікування у хворих на ХОЗЛ виявлено зростання інтенсивності спонтанного та індукованого аутосіроуткою апоптозу нейтрофілів, яке проходить на тлі зниження їх активації та мало залежить від тяжкості хвороби і застосованого лікувального комплексу.

13. У пацієнтів на стадії ризику розвитку ХОЗЛ найбільш ефективним є використання ЛК-2 з максимальним галоаерозольним навантаженням, а у хворих на ХОЗЛ I ст. - ЛК-3 з підвищеним або ЛК-2 з максимальним галоаерозольним навантаженням. При ХОЗЛ II ст. оптимальним є використання ЛК-3, а при тяжкому перебігу ХОЗЛ – можливе використання ЛК-3 або стандартного ЛК-1, в той час як призначення ЛК-2 є некоректним. Отримані результати підтверджуються зменшенням частоти загострень хвороби та достовірним подовженням ремісії у віддаленому періоді на 2,7-1,7 місяці залежно від тяжкості перебігу захворювання.

14. Комплексне застосування галоаерозольтерапії і бластомунілу у відновлювальному лікуванні хворих на ХОЗЛ I та II ст. призводить до вираженої стимуляції Т-лімфоцитів з нормалізацією або суттєвим покращенням більшості показників, що характеризують їх функціонування, а також значно підвищує ефективність лікування та зумовлює суттєве подовження тривалості ремісії (на 2,1-1,9 місяців), причому у пацієнтів з ХОЗЛ I ст. перевагу має інгаляційний шлях введення препарату, а у хворих на ХОЗЛ II ст. – внутрим'язевий.

15. Доповнення галоаерозольтерапії інгаляціями протейфлазиду покращує неспецифічний гуморальний захист слизових та більш виражено сприяє нормалізації Т- і В-лімфоцитів, є більш ефективним при ХОЗЛ I ст. та зумовлює зниження частоти загострень хвороби у віддаленому періоді.

16. Додаткове призначення пробіотику субаліну в комплексному відновлювальному лікуванні на основі галоаерозольтерапії сприяє зменшенню проявів ендотоксикозу та гальмуванню запального процесу, має виражений імуномодулюючий

вплив (покращує процеси фагоцитозу і забезпечує більш виражене відновлення Т-ланки імунітету), особливо при легкому і помірному перебігу хвороби, зумовлює полегшення її перебігу у віддаленому періоді та подовжує тривалість ремісії при ХОЗЛ III ст.

17. Застосування комплексного лікування на основі галоаерозольтерапії з додатковим включенням інгаляцій церулоплазміну у хворих на ХОЗЛ I та II ст. зумовлює значне покращення ферментативної та, особливо, неферментативної ланок антиоксидантного захисту, сприяє корекції метаболічних порушень і зменшенню активності запального процесу та справляє суттєвий імуномодулюючий вплив на систему лімфоцитів у хворих на ХОЗЛ I ст., а також полегшує перебіг хвороби у віддаленому періоді.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При відновлювальному лікуванні хворих на хронічний бронхіт з явищами дистальної обструкції (стадія ризику розвитку ХОЗЛ) після періоду адаптації (3 галоаерозольні сеанси за наростаючою схемою: 15 хв., 30 хв., 45хв.) слід назначати 17-19 сеансів галоаерозольтерапії з максимальним галоаерозольним навантаженням (послідовне перебування по 30 хв. щодня у 2-х приміщеннях із щойно напиленим галоаерозолем).

2. У хворих на ХОЗЛ I ст. перевага надається режимам галоаерозольтерапії з підвищеним (2 галоаерозольні сеанси щоденно по 30 хв. з інтервалом 5-6 год.) і навіть максимальним галоаерозольним навантаженням, при умові належної корекції можливих бальнеологічних реакцій (17-19 процедур на курс лікування), які назначаються після адаптаційних галоаерозольних процедур.

3. У хворих на ХОЗЛ II ст. оптимальним є використання галоаерозольтерапії з підвищеним галоаерозольним навантаженням, а при ХОЗЛ III ст. можливе використання галоаерозольтерапії з підвищеним галоаерозольним навантаженням (17-19 сеансів) або ж стандартний режим галоаерозольтерапії із щоденними сеансами по 60 хв. кожен (17-19 сеансів) які назначаються після адаптаційних галоаерозольних процедур.

4. У хворих на ХОЗЛ I та II ст. при використанні галоаерозольтерапії тільки за стандартним режимом для підвищення її імунокорегуючої дії рекомендовано додатково призначати бластомуніл, причому при легкому перебігу хвороби перевага надається інгаляційному його введенню (0,00015г на процедуру щоденно; 0,0018г на курс лікування), а при ХОЗЛ II ст. – внутрішньом'язево (0,0006г 1 раз в 5 днів; 0,0018г на курс лікування).

5. У хворих на ХОЗЛ I та II ст., яке супроводжується частими респіраторно-вірусними інфекціями, при проведенні галоаерозольтерапії рекомендовано додатково призначати інгаляційне введення противірусного засобу з імуномодулюючими властивостями – протекфлазиду. Інгаляції проводяться щоденно, 15-17 процедур на курс лікування, за наростаючою схемою, а саме: 1-й день – 5

крапель протеклазиду на інгаляцію, 2-й день – 10 крапель, 3-й – 15 крапель, 4-й – 20 крапель, а на п'ятий і наступні дні по 30 крапель стандартного розчину протеклазиду, що містить 0,32 мг/мл флавоноїдів в перерахунку на рутин, тобто за одну інгаляцію вводиться добова доза препарату.

6. Хворим на ХОЗЛ різного ступеню тяжкості, особливо при помірному і тяжкому перебігу та проявах дисбіозу кишечника, курс відновлювального лікування рекомендовано доповнювати прийомом пробіотику субаліну з антивірусною активністю по 1 дозі 3 рази в день протягом 14 днів.

7. У хворих на ХОЗЛ I та II ст. при наявності порушень ферментативної і, особливо, неферментативної ланок антиоксидантного захисту, рекомендовано додатково до курсу галоаерозольотерапії призначати щоденно інгаляції антиоксиданта церулоплазміну, 10-12 процедур на курс лікування, за наступною схемою: на першу процедуру – 10 мг препарату, на другу – 20 мг, на третю і подальші – по 30 мг церулоплазміну на процедуру.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ

1. Особливості перекисного окислення ліпідів та активність супероксиддисмутази у хворих на хронічний обструктивний бронхіт / М.Л. Габор, Д.В. Решетар, О.І. Лемко, О.І. Решетар // Науковий вісник Ужгородського університету: Серія Медицина. – Вип.17. – 2002. – С.55-58.

2. Функція зовнішнього дихання та реактивність бронхів у хворих на хронічний обструктивний бронхіт в динаміці мікрокліматотерапії / О.І. Лемко, І.С. Лемко, І.І. Копинець, С.О.Некраха, О.О.Мелега // Науковий вісник Ужгородського університету: – Серія Медицина. - Вип.19. – 2003. – С.129-133.

3. Лемко О.І. Використання небулайзерних технологій у комплексному відновлювальному лікуванні хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / О.І. Лемко, В.М. Турлик, І.І. Копинець // Український бальнеологічний журнал. – 2003. - № 1. – С.50-55.

4. Вплив інтенсивної галоаерозольотерапії на клінічний перебіг хронічного обструктивного бронхіту / О.І. Лемко, І.І. Копинець, Д.В. Решетар, О.О. Мелега // Науковий вісник Ужгородського університету: - Серія Медицина. - Вип.21. - 2003. - С.113-118.

5. Решетар Д.В. Вплив високодисперсного аерозолу кам'яної солі на процеси перекисного окислення ліпідів та стан антиоксидантного захисту у хворих на хронічний обструктивний бронхіт / Д.В. Решетар, М.Л. Габор, О.І. Лемко // Медична хімія. - 2003. - Т.5, № 3. - С.31-33.

6. Імунологічний стан хворих на хронічний обструктивний бронхіт та його зміни внаслідок впливу штучної аерозольотерапії / В.П. Казанкевич, К.Я. Кірей, О.І. Лемко, Н.В. Вантюх // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия: - 2003.–№ 4 - С.21-23.

7. Особливості клінічного перебігу та функціональної характеристики хронічних обструктивних захворювань легень різного ступеня тяжкості / О.І. Лемко, І.І. Копинець, Д.В. Решетар, О.О. Мелега // Матеріали XV з'їзду терапевтів України. – К.: СПД Коляда О.П., 2004. – С.206-208.

8. Перспективи використання аерозолів кам'яної солі при поєднанні алергічного риносинуситу та обструктивних захворювань легень / І.С. Лемко, О.І. Лемко, Н.І. Полак, В.П. Казанкевич // Український бальнеологічний журнал. – 2005. – № 1,2. – С.90-94.

9. Ефективність диференційованої галоаерозольтерапії у хворих на хронічні обструктивні бронхіти легкого перебігу / О.І. Лемко, І.І. Копинець, І.С. Лемко, Д.В. Решетар // Буковинський медичний вісник. – 2005. – Т. 9, №4. – С.170-172.

10. Галоаерозольтерапія як метод імунореабілітації хворих на ХОЗЛ нульової стадії / О.І. Лемко, В.П. Казанкевич, Н.В. Вантюх, Е.М. Баржо // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. – Випуск 15, Книга 1. – Київ, 2006. – С.278-283.

11. Лемко О.І. Комплексна оцінка стану клітинної ланки імунітету як критерій ефективності відновлювального лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / О.І. Лемко, В.П. Казанкевич, Н.В. Вантюх // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2006. – № 4 (48). – С.10-13.

12. Значення галоаерозольтерапії в імунореабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень І стадії / О.І. Лемко, В.П. Казанкевич, Н.В. Вантюх, Д.В. Решетар // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. – Випуск 16, книга 2. – Київ, 2007. – С.330-336.

13. Лемко І.С. Галоаерозольтерапія: сьогодення і перспективи / І.С. Лемко, О.І. Лемко // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2007. – № 4(52). – С. 9-11.

14. Лемко О.І. Вплив комплексної галоаерозольтерапії на клітинний імунітет у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень II ступеню / О.І. Лемко, Н.В. Вантюх, Д.В. Решетар // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. – Випуск 17, книга 2. – Київ, 2008. – С.564-569.

15. Лемко О.І. Підходи до диференційованого призначення галоаерозольтерапії хворим на хронічне обструктивне захворювання легень середньо-важкого перебігу / О.І. Лемко / Український медичний альманах. – 2009. – Т.12, №2(додаток). – С.132-134.

16. Лемко О.І. Характеристика деяких показників гуморального імунітету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / О.І. Лемко, Н.В. Вантюх, Д.В. Решетар // Актуальные вопросы курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации: Труды Крымского республиканского НИИ физических методов лечения и медицинской климатологии имени И.М. Сеченова. – Ялта, 2009. – С.133-140;

17. Лемко О.І. Використання протефлазиду в комплексному відновлювальному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / О.І. Лемко // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2009. – № 3. – С.15-17.

18. Деякі показники місцевого захисту слизових та активності запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / О.І. Лемко, М.Л. Габор, І.С.Лемко, Д.В. Решетар // Астма та алергія. – 2009. – № 1-2. – С.55-59.

19. Лемко О.І. Ефективність диференційованої галоаерозольтерапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень тяжкого перебігу (клінічно-функціональні дослідження) / О.І. Лемко // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 1(53). – С.55-58.

20. Лемко О.І. Вплив галоаерозольтерапії на клітинний імунітет та процеси апоптозу лімфоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / О.І. Лемко, Н.В. Вантюх // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2010. - № 3(63). - С.7-10.

21. Лемко О.І. Експресія маркерів апоптозу на лімфоцитах і нейтрофілах у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / О.І. Лемко, Н.В. Вантюх, М.І. Попадинець // Астма та алергія. – 2010. - № 1-2. – С.18-20.

22. Корекція метаболічних розладів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / М.Л. Габор, О.І. Лемко, Д.В. Решетар, О.М. Тимканич // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – Випуск 19, книга 1. – Київ, 2010. - С.351-356.

23. Габор М.Л. Стан антиоксидантного захисту, процеси перекисного окислення ліпідів та цитокіновий статус у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / М.Л. Габор, О.І. Лемко // Український медичний альманах. – 2010. - Т. 13, № 3.–С.40-42.

24. Нові можливості у створенні галоаерозольних середовищ для застосування в лікувальних цілях / І.С. Лемко, М.К. Хобзей, Й.П. Шаркань, О.І. Лемко // Астма і алергія. – 2010. – № 3-4. – С.45-47.

Методичні рекомендації

1. Використання галоаерозольтерапії в етапній реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: методичні рекомендації / О.І. Лемко, І.С.Лемко, Т.О.Задорожна, Д.В.Решетар, І.І.Копинець. – Київ: МОЗ України, Укрмедпатентінформ, 2010. – 23 с.

Патенти

1. Деклараційний патент на винахід 36016 А Україна, МПК G01N21/17, G01N15/02. Спосіб неперервного контролю концентрації аерозольних частинок / Шаркань Й.П., Житов Н.Б., Лемко І.С., Січка М.Ю., Чонка Я.В., Микуланинець С.В., Козич Л.І., Лемко О.І.; заявник и патентовласник Ужгородський державний університет. - № 99105764; заявл. 21.10.1999; опубл. 16.04.2001, Бюл. № 3.

2. Деклараційний патент на винахід 53870 А Україна, А61М16/02 Спосіб лікування хронічного обструктивного бронхіту / Тирпак Н.В., Лемко І.С., Сухан В.С., Сливко Р.Я., Лемко О.І.; заявник и патентовласник НПО «Реабілітація». - № 53870 А; заявл. 18.12.2001; опубл. 17.02.2003, Бюл. № 2.

3. Деклараційний патент на винахід 68964 А Україна, МПК А61М 16/00, 13/00. Спосіб лікування хронічного обструктивного бронхіту / Лемко І.С., Лемко О.І., Сливко Р.Я.; заявник и патентовласник НПО “Реабілітація”. - № 20031110548; заявл. 24.11.2003; опубл. 16.08.2004, Бюл. № 8.

4. Деклараційний патент на винахід 71180 А Україна, МПК А61М16/00. Спосіб лікування хронічного обструктивного бронхіту / Лемко О.І., Лемко І.С., Сливко Р.Я.; заявник и патентовласник НПО “Реабілітація”. - № 20031110571; заявл. 24.11.2003; опубл. 15.11. 2004, Бюл. № 11.

5. Деклараційний патент на корисну модель 16502 Україна, МПК А61В 5/145. Спосіб визначення імуностимулюючої дії протейфлазиду / Лемко О.І., Казанкевич В.П., Літун Л.Ф.; заявник и патентовласник НПО "Реабілітація". - № и 200601168; заявл.06.02.2006; опубл. 15.08.2006, Бюл. № 8.

6. Деклараційний патент на корисну модель 17471 Україна, МПК А61М 16/10, А61К 36/899 (2006.01). Спосіб лікування хронічних обструктивних захворювань легень / Лемко І.С., Лемко О.І., Решетар Д.В., Сливко Р.Я.; заявник и патентовласник НПО "Реабілітація". - № и 200604571; заявл. 25.04.2006; опубл. 15.09.2006, Бюл. № 9.

7. Патент на корисну модель 19076 Україна, МПК А61М 15/00. Спосіб лікування хронічних обструктивних захворювань легень / Лемко І.С., Лемко О.І., Казанкевич В.П.; заявник и патентовласник НПО "Реабілітація". - № а 200601753; заявл. 20.02.2006; опубл. 15.12.2006, Бюл. № 17.

8. Патент на винахід 80777 Україна, МПК А61К 36/185, А61Р 11/00. Спосіб лікування хронічних обструктивних захворювань легень / Лемко І.С., Лемко О.І., Казанкевич В.П.; заявник и патентовласник НПО "Реабілітація". - № а 200601587; заявл. 16.02.2006; опубл. 25.10.2007, Бюл. № 17.

Інформаційні листи

1. Лемко О.І.,Корекція порушень антиоксидантного захисту у хворих на ХОЗЛ / О.І. Лемко М.Л. Габор, Д.В Решетар: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. – Науково-практичне об'єднання “Реабілітація” МОЗ України, Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Київ. - № 286. - 2009. - 4 с.

2. Лемко О.І Спосіб визначення імуностимулюючої дії протейфлазиду / О.І. Лемко, В.П. Казанкевич, Т.О.Задорожна: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. – Науково-практичне об'єднання “Реабілітація” МОЗ України, Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Київ. - № 284. - 2009. - 4 с.

3. Лемко О.І. Інгаляційне призначення протівірусного та імуностимулюючого препарату в комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / О.І. Лемко, І.С. Лемко, Д.В. Решетар: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. – Науково-практичне об'єднання “Реабілітація” МОЗ України, Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Київ. - № 285. - 2009. - 4 с.

Тези

1. Мелега О.О. Визначення реактивності бронхів на бронхолітики та її зміни під впливом мікрокліматотерапії / О.О.Мелега, О.І. Лемко // Імунологія та алергологія. - 2001.-№2. - С.15-16.
2. Мелега А.А. Определение реактивности бронхов на бронхолитики и ее изменение под влиянием микроклиматотерапии / А.А. Мелега, И.И.Копинец, О.И.Лемко // Спелеотерапия в лечении хронических бронхолегочных заболеваний: материалы докладов Республиканского научно-практического семинара в г.Солигорске 27-28 сентября 2001 г. - Минск, 2001. - С.21-22.
3. Оцінка стану клітинного імунітету у хворих з хронічним обструктивним бронхітом під впливом сольової аерозольтерапії / К.Я. Кірей, О.І.Лемко, В.П. Казанкевич, Д.В. Решетар // Матеріали наукових праць І з'їзду алергологів України. – Київ, 2002. - С.73-74.
4. Інтегральна оцінка клітинного імунітету у хворих на хронічний обструктивний бронхіт під впливом лікування в умовах аерозольтерапії кам'яною сіллю / К.Я.Кірей, В.П.Казанкевич, О.І.Лемко, Д.В. Решетар // Імунологія та алергологія. – 2002. - № 2. – С.71.
5. Клінічна ефективність сольової мікрокліматотерапії у хворих на хронічний обструктивний бронхіт / О.І.Лемко, Д.В. Решетар, І.І. Копинець, Т.А. Александрович // ІХ Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств: тези доповідей. – Луганськ, 2002. – С.220-221.
6. Сольова аерозольтерапія як один з немедикаментозних методів імунокорегуючої дії у хворих на неспецифічні захворювання бронхолегеневої системи / В.П. Казанкевич, К.Я. Кірей, О.І. Лемко, К.П. Мелега, Д.В. Решетар, Е.М. Баржо // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції “Первинна медико-санітарна допомога та страхова медицина”. – Ужгород, 2002. – С.70-71
7. Нові технології сольової аерозольтерапії при хронічному обструктивному бронхіті / О.І. Лемко, І.С. Лемко, І.І. Копинець, Д.В. Решетар, О.О. Мелега // Український пульмонологічний журнал: матеріали ІІІ з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – 2003. - № 2. – С.242.
8. Деякі імунологічні показники у хворих на хронічний обструктивний бронхіт при лікуванні в умовах штучної сольової аерозольтерапії / В.П. Казанкевич, К.Я. Кірей, О.І. Лемко, Е.М. Баржо, Н.В. Вантюх, І.І. Копинець // Матеріали ІІ з'їзду Всеукраїнської асоціації фізіотерапевтів та курортологів, науково-практичної конференції з міжнародною участю “Лікувальні фізичні чинники та здоров'я людини”. – Одеса, 2003. – С.214-215.
9. Застосування високодисперсного аерозоллю кам'яної солі в імунореабілітації хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / І.С. Лемко, К.П. Мелега, К.Я. Кірей, В.П. Казанкевич, О.І. Лемко, Е.М. Баржо, Д.В. Решетар, О.О. Мелега // Науково-практична конференція “Раннє виявлення та лікування алергічних захворювань” (збірка тез). – Вінниця, 2003. – С.32.
10. Вплив галоаерозольтерапії на стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантний захист у хворих на хронічний обструктивний бронхіт /

Д.В.Решетар, Р.Я Сливко., О.І.Лемко, М.Л.Габор // Вісник Вінницького національного медичного університету. - Вип. 8 (1). - 2004. - С.78-79.

11. Решетар Д.В.Процеси перекисного окислення ліпідів та активність ферментів антиоксидантного захисту у хворих на хронічний обструктивний бронхіт / Д.В.Решетар, М.Л.Габор, О.І.Лемко // X Конгрес світової федерації Українських лікарських товариств: тези доповідей. - Чернівці-Київ-Чикаго, 2004. - С.262.

12. Лемко О.І. Значення та перспективи ранньої реабілітації хворих на ХОЗЛ / О.І.Лемко, В.П.Казанкевич, Д.В.Решетар // Матеріали V науково-практичної конференції з міжнародною участю "Рання медична реабілітація: здобутки, проблеми, перспективи". - Ужгород - санаторій "Карпати", 2004. - С.170-171.

13. Some advances in COPD treatment and management / Olha I. Lemko, Ivan S.Lemko, Valentina P.Kazankevich, Diana V. Reshetar, Natalia V. Vantuh, Oleksandr O.Meleha, Roza I. Slivko // ERS 14th Annual Congress (September 4-8, 2004, Glasgow, Scotland). - European Respiratory Journal. - Volume 24, Supplement 48 (September 2004). - Abstract P632.

14. Лемко О.І. Етапна реабілітація хворих похилого віку на хронічні обструктивні захворювання легень / О.І.Лемко, Д.В.Решетар, І.І.Копинець // Проблемы старения и долголетия. - 2004. - Т.13, № 3. - С.455.

15. Когутич А.І. Деякі особливості хронічних обструктивних захворювань легень на фоні HBV- та HCV-інфекцій / А.І. Когутич, О.І. Лемко, В.П. Казанкевич // Хіміотерапія та імунотерапія інфекційних хвороб: матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України (30 травня - 1 червня 2005р., м.Тернопіль). - Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. - С.272-273.

16. Сливко Р.Я. Вплив комплексного лікування на активність запального процесу у хворих хронічними обструктивними захворюваннями легень / Р.Я.Сливко, О.І.Лемко, В.С.Сухан // Ювілейний з'їзд ВУЛТ, присвячений 15-річчю Всеукраїнського лікарського товариства. - Івано-Франківськ - Київ, 2005. - С.383.

17. Лемко О.І. Значення та перспективи ранньої реабілітації хворих на ХОЗЛ / О.І.Лемко, В.П.Казанкевич, Д.В.Решетар // Матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю "Кліматолікування, лікувальна фізкультура, механотерапія, фітотерапія, бальнеотерапія в комплексному санаторно-курортному лікуванні". - м.Євпаторія, 2005. - С.311-312.

18. Роль галоаерозольтерапії в імунореабілітації хворих на ХОЗЛ / О.І.Лемко, В.П.Казанкевич, Н.В.Вантюх, Д.В.Решетар, Е.М. Баржо // Астма і алергія. - 2006. № 1-2. - С. 119-120.

19. Особливості змін цитокінового профілю у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / І.С.Лемко, В.П.Казанкевич, О.І.Лемко, Ж.А.Дудинська // Імунологія та алергологія. - 2006. - № 2. - С.57.

20. Лемко О.І. Механізм дії галоаерозольтерапії при ХОЗЛ / О.І.Лемко, Н.В.Вантюх, В.П.Казанкевич // Матеріали III Національного конгресу фізіотерапевтів та курортологів «Медична реабілітація – сучасна система відновлення здоров'я»: Додаток до журналу “Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія”. - АР Крим, м.Ялта, 2006. - С.127-128;

21. Вплив галоаерозольтерапії на імунний статус хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / О.І.Лемко, Н.В.Вантюх, Ж.А.Дудинська,

Л.Ф.Літун, Т.І.Кополовець // Матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції “Сучасні проблеми курортно-рекреаційної діяльності та технологій відновлювального лікування в умовах глобалізації”, присвяченої 200-річчю курортів Криму. – Місхор, 2007. – С.246-247.

22. Габор М.Л. Оксид азоту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / М.Л.Габор, О.І.Лемко, О.М. Тимканич // Вестник физиотерапии и курортологии. – № 2. - 2007. – С.98.

23. Оцінка показників системи перекисного окислення ліпідів – антиоксидантний захист при хронічному обструктивному захворюванні легень / М.Л.Габор, О.І.Лемко, Д.В.Решетар, З.А. Тракслер // Діагностичні центри: медико-біологічні аспекти діагностичного процесу: збірник наукових праць науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Рівне, 2007. – С.38-39.

24. Лемко О.І. Вплив галоаерозольтерапії, поєднаної з інгаляціями протекфлазиду, на клітинний імунітет хворих хронічним обструктивним захворюванням легень / О.І.Лемко, Н.В.Вантюх, Л.Ф. Літун // Тези II Всеукраїнської науково-практичної конференції “Сучасні методичні підходи до аналізу стану здоров’я”. – Луганськ: ЧП Натис, 2008. – С.34.

25. Вплив галоаерозольтерапії на неспецифічну резистентність організму хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / О.І.Лемко, Л.Ф.Літун, Е.М.Баржо, Т.І. Кополовець // Спелеотерапія в соляних шахтах Солотвино: тези міжнародного симпозіуму. – Солотвино, 2008. – С.30-31.

26. Габор М.Л. Зміни показників оксиду азоту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень під впливом галоаерозольтерапії / М.Л.Габор, О.І.Лемко, Д.В.Решетар // Матеріали III З’їзду фізіотерапевтів, курортологів та медичних реабілітологів “Основні напрями розвитку курортної справи в сучасних умовах. – Ялта, 2008. – С.165-166.

27. Габор М.Л. Нові аспекти патогенетичної терапії хронічних обструктивних захворювань легень / М.Л.Габор, О.І.Лемко, Д.В.Решетар // XII конгрес світової федерації Українських лікарських товариств: тези доповідей. – Івано-Франківськ-Київ-Чикаго, 2008. – С.477-478.

28. Вплив галоаерозольтерапії на стан антиоксидантної системи захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / О.І.Лемко, М.Л.Габор, Д.В.Решетар, О.М. Тимканич // Український пульмонологічний журнал. – 2008. - № 3(61). – Додаток. – С.152.

29. Haloaerosoltherapy at patients with COPD / O.Lemko, D.Reshetar, M.Gabor, N.Vantuh // XIIIth International Symposium on the Speleotherapy. – Blansko, Czech Republic, 23-25.10.2008. – P.19.

30. Лемко О.І. Порівняння впливу галоаерозольтерапії, поєднаної з різними імуномодуляторами, на клітинний імунітет у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / О.І.Лемко, Н.В.Вантюх. // Імунологія та алергологія. – 2008. -№3. – С.112-113.

31. Вплив комбінованої галоаерозольтерапії на процеси перекисного окислення ліпідів та стан антиоксидантного захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Д.В.Решетар, О.І.Лемко, М.Л.Габор, З.А.Тракслер // IV Международный симпозиум «Актуальные проблемы

биофизической медицины»: материалы международного симпозиума, 14-17 мая 2009 г. – К., 2009. – С.83-84.

32. Вплив галоаерозольтерапії, поєднаної з інгаляціями церулоплазміну, на показники перекисного окислення ліпідів та імунного статусу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / О.І.Лемко, М.Л.Габор, Н.В.Вантюх, Ж.А.Дудинська, З.А.Тракслер // Матеріали ІХ Міжнародної науково-практичної конференції з міжнародною участю “Роль санаторно-курортного лікування у вирішенні проблем збереження здоров’я нації, наукове, медичне, економічне, соціальне та суспільне його значення”, присвячена 130-річчю курорту Моршин. – Київ, 2009. – С.137.

33. Лемко О.І. Деякі закономірності порушень імунологічних показників у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / О.І.Лемко, Н.В.Вантюх, М.І.Попадинець // Ювілейний Х з’їзд ВУЛТ (Всеукраїнського лікарського товариства). – Євпаторія. – Київ, 2009. – С.174-175.

34. . Імунореабілітація хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: можливості використання галоаерозольтерапії / О.І.Лемко, І.С.Лемко, Н.В.Вантюх, Д.В. Решетар // Імунологія та алергологія. – 2009. -№ 2-3. - С.150.

35. Галоаэрозольтерапия как метод иммунореабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких / О.И. Лемко, Н.В. Вантюх, И.С.Лемко, Д.В. Решетар // Международный журнал по иммунореабилитации. – 2009. – Т. 11., № 1. - С.132.

36. Использование искусственных аналогов спелеотерапии в лечении больных с хронической обструктивной болезнью легких / О.И. Лемко, И.И. Копинец, И.С. Лемко, Д.В. Решетар, Й.П. Шаркань // Материалы Международного конгресса и 62-й сессии Генеральной Ассамблеи Всемирной Федерации Водолечения и Климатолечения (FEMTEC). – Japan, November 5-16, 2009. – С.71-73.

37. Лемко О.І. Показники апоптозу лімфоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / О.І. Лемко, Н.В. Вантюх // Перспективи Медицини та Біології. – 2010. -Т.ІІ, № 1. - (Додаток). – С.41.

38. Лемко І.С. Інноваційні технології галоаерозольтерапії на санаторно-курортному етапі лікування хворих на бронхіальну астму та ХОЗЛ / І.С. Лемко, Й.П. Шаркань, О.І. Лемко // Матеріали 10-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю “Фізіотерапія, курортологія, медична реабілітація: стратегія та перспективи подальшого розвитку”. (Додаток до журналу «Вестник физиотерапии и курортологии». – 2010. -№ 10) – м.Ялта, АР Крим, 22-23 вересня 2010 року. – С.53-54.

39. Лемко О.І. Вплив галоаерозольтерапії, поєднаної з пробіотиком субаліном, на клітинний імунітет хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / О.І.Лемко, Н.В.Вантюх, Л.А.Сафронова //Імунологія та алергологія.- 2011.-№1.- С.65-66.

АНОТАЦІЇ

Лемко О.І. Клініко-патогенетичне обґрунтування принципів галоаерозольтерапії та імунореабілітації у відновлювальному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. – Рукопис

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія. Кримська республіканська установа «Науково-дослідний інститут фізичних методів лікування і медичної кліматології імені І.М.Сеченова», Ялта, 2011р.

Дисертація присвячена розробці принципів відновлювального лікування та імунореабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) на основі використання галоаерозольтерапії (ГАТ) як базового лікувального фізичного чинника в поєднанні з імунотропними чи антиоксидантними впливами. На основі спостереження за 475 хворими визначено особливості перебігу ХОЗЛ на етапі відновлювального лікування: охарактеризовано типи реактивності бронхів та особливості формування бронхообструкції при ХОЗЛ; дано характеристику проявів системного і місцевого оксидантно-нітрозольного стресу і активності запалення залежно від тяжкості перебігу хвороби; наведені дані про порушення в основних ланках імунної системи; визначено відмінності, що характеризують хворих на стадії ризику розвитку ХОЗЛ.

Розроблені нові режими ГАТ, визначені принципи їх диференційованого призначення. З метою підсилення імуномодуючого впливу ГАТ розроблені лікувальні комплекси, що поєднують ГАТ з іншими імунотропними чи антиоксидантними впливами. Проведено дослідження ефективності лікування у віддаленому періоді.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, відновлювальне лікування, імунореабілітація, галоаерозольтерапія, імуномодулятори.

Lemko O.I. Clinical-pathogenic substantiation of haloaerosoltherapy and immunorehabilitation principles in the rehabilitation of chronic obstructive pulmonary disease patients. – Manuscript.

Dissertation for the Doctor of Medical Sciences degree in speciality 14.01.27 – pulmonology. Crimean Republican Institution “Scientific –research institute of physical methods of treatment and medical climatology named after I.M. Sechenov”, Yalta, 2011

Dissertation deals with the elaboration of rehabilitation and immunorehabilitation principles for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which are based on haloaerosoltherapy (HAT) as a main curative physical factor with additional use of immunotropic or antioxidative influences. 475 patients with COPD were examined. The peculiarities of COPD at the stage of rehabilitation were studied. The types of bronchi reactivity and specialties of COPD bronchi obstruction were characterized. The character of systemic and local oxidative and nitrozolic stress and peculiarities of inflammation activity were determined depending on the disease’s severity. The data about immune reactivity disturbances have been revealed. The differences of risk stage of COPD were determined.

New regimes of HAT and principals for their differential prescription were worked out. The treatment complexes, which consist of HAT and immunotropic or anitioxidative influences, were worked out in order to increase the HAT immunomodulative effect. The research of long-term treatment efficiency was performed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, rehabilitation, immunorehabilitation, haloaerosoltherapy, immunomodulators.

Лемко О.И. Клинико-патогенетическое обоснование принципов галоаэрозольтерапии и иммунореабилитации в восстановительном лечении больных с хронической обструктивной болезнью легких. - Рукопись

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология. Крымское республиканское учреждение «Научно-исследовательский институт физических методов лечения и медицинской климатологии имени И.М.Сеченова», Ялта, 2011г.

Диссертация посвящена разработке принципов восстановительного лечения и иммунореабилитации больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на основании использования управляемой дифференцированной галоаэрозольтерапии (ГАТ) как базового лечебного физического фактора совместно с иммуностропными или антиоксидантными воздействиями. Под наблюдением находилось 475 больных с ХОБЛ разной степени тяжести на этапе восстановительного лечения. До лечения доказано наличие выраженной резистентности бронхов к действию бронхолитиков у 37,6% больных, причем наиболее часто она регистрируется на стадии риска развития болезни (59,6% случаев) и при ХОБЛ I ст. (39,2% случаев), четко выражена уже при давности болезни до 10 лет (41,4% случаев) и у лиц молодого возраста (до 30 лет – 42,9% случаев), что свидетельствует о первичном характере изменений реактивности бронхов при данной патологии.

Больные на стадии риска развития ХОБЛ характеризуются высокой степенью резистентности к действию бронхолитиков и высокой интенсивностью оксидативного стресса, которые сочетаются со значительным снижением противоинфекционной защиты и более выраженными, чем при ХОБЛ I и II ст., нарушениями клеточного иммунитета и В-лимфоцитов, что определяет необходимость выделения данной категории пациентов, как лиц с реальной угрозой развития ХОБЛ и диктует необходимость разработки соответствующего лечения.

Патогенетической основой прогрессирования патологического процесса при ХОБЛ являются проявления оксидантно-нитрозольного стресса, эндогенной интоксикации и общая активность воспалительного процесса в организме, которые четко выражены уже на стадии риска развития ХОБЛ и при легком течении болезни, нарастают при ХОБЛ III ст., сочетаются с нарушениями баланса про- и противовоспалительных цитокинов с превалированием первых. Высокая интенсивность оксидантно-нитрозольного стресса и воспалительного процесса подтверждается также на местном уровне.

Выявлены выраженные нарушения противоинфекционной защиты на системном и местном уровне уже на начальных стадиях заболевания, которые сочетаются с умеренной Т-лимфопенией ($58,0 \pm 0,26\%$ по сравнению с $66,4 \pm 0,59\%$ в контроле) в основном за счет $CD4^+$ -лимфоцитов и сопровождаются увеличением количества активированных $CD25^+$ и $CD71^+$ -лимфоцитов, 0-лимфоцитов, а также выраженным увеличением количества В-лимфоцитов ($18,6 \pm 0,21\%$ по сравнению с $13,6 \pm 0,39\%$ в контроле). Выявленные изменения противоинфекционной защиты и клеточного иммунитета имеют место уже на ранних этапах развития болезни, что свидетельствует о их первичном патогенетическом значении в развитии патологического процесса. У больных с ХОБЛ наблюдается также снижение интенсивности апоптоза нейтрофилов (Нф) спонтанного и индуцированного аутосывороткой, причем наиболее выражено при легком течении болезни, что является одним из механизмов прогрессирования нейтрофильного воспаления.

Разработана медицинская технология интенсивного проведения ГАТ согласно двух режимов (с повышенной и максимальной галоаэрозольной нагрузкой), что позволяет существенно улучшить легочную вентиляцию и у пациентов с резистентностью к действию бронхолитиков. Под влиянием ГАТ наблюдается снижение интенсивности оксидантно-нитрозольного стресса и активности воспаления, особенно у больных на стадии риска развития ХОБЛ и при ХОБЛ I ст., причем наиболее выражено при использовании интенсивных режимов ГАТ. При применении дифференцированной ГАТ наблюдается положительная динамика большинства показателей неспецифической защиты и клеточного иммунитета, особенно у больных на стадии риска развития ХОБЛ и при легком ее течении, причем наиболее выражена при интенсивных режимах ГАТ и сопровождается повышением интенсивности спонтанного и индуцированного апоптоза нейтрофилов.

У пациентов на стадии риска развития ХОБЛ наиболее эффективным является использование ГАТ с максимальной галоаэрозольной нагрузкой, а у больных с ХОБЛ I ст. – с повышенной или максимальной галоаэрозольной нагрузкой. При ХОБЛ II ст. оптимальной является использование повышенной галоаэрозольной нагрузки, а при тяжелом течении болезни – возможно использование повышенной или стандартной галоаэрозольной нагрузки, тогда как применение максимальной галоаэрозольной нагрузки некорректно. Полученные результаты подтверждаются уменьшением частоты обострений болезни и удлинением ремиссии на 2,7-1,7 месяца в зависимости от тяжести ХОБЛ. Показано, что для повышения эффективности стандартного режима ГАТ возможно его сочетанное применение с иммуномодуляторами, в частности с бластомунилом, причем у больных с ХОБЛ I ст. рекомендуется ингаляционный путь его введения, а при ХОБЛ II ст. – внутримышечный, что приводит к выраженной стимуляции Т-лимфоцитов с нормализацией большинства показателей, характеризующих их функционирование и увеличением длительности ремиссии на 2,1-1,9 месяца в зависимости от тяжести болезни.

Для повышения эффективности ГАТ, проводимой по интенсивной методике у больных с ХОБЛ I и II ст. рекомендуется дополнительное применение ингаляций противовирусного и иммуномодулирующего препарата «Протефлазид» или антиоксиданта церулоплазмина. Дополнительное назначения пробиотика с противовирусной активностью «Субалин» улучшает процессы фагоцитоза и обеспечивает более выраженное восстановление Т-звена иммунитета, удлиняет длительность ремиссии при ХОБЛ III ст. и может быть рекомендовано при любой тяжести болезни.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, восстановительное лечение, иммунореабилитация, галоаэрозольтерапия, иммуномодуляторы.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АОЗ – антиоксидантний захист
БА – бронхіальна астма
ГАТ – галоаерозольтерапія
ГП – гідроперекиси
ДК – дієнові кон'югати
ІКК – імунокомпетентні клітини
ІЛ – інтерлейкіни
ІНФ γ – інтерферон гама
ІНФ α – інтерферон альфа
ІПЗ – ізольовані подвійні зв'язки
КВП - конденсат видихуваного повітря
КД – кетодієни
ЛК- лікувальний комплекс
Лф – лімфоцит (и)
ЛФК – лікувальна фізична культура
ЛФЧ – лікувальний фізичний чинник
МДА – малоновий диальдегід
МКАТ – моноклональні антитіла
МОШ₂₅ – максимальна об'ємна швидкість видиху в точці 25% ФЖЄЛ
МОШ₅₀ – максимальна об'ємна швидкість видиху в точці 50% ФЖЄЛ
МОШ₇₅ – максимальна об'ємна швидкість видиху в точці 75% ФЖЄЛ
НСТ-тест – тест з нітросинім тетразолієм
Нф – нейтрофіл (и)
ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду
ОШ – основи Шиффа
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
ПОШ вид – пікова об'ємна швидкість видиху
СП – ступінь імунних порушень
СОД – супероксиддисмутаза
ФАН – функціональна фагоцитарна активність нейтрофілів
ФЗД – функція зовнішнього дихання
ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень
ФНПа – фактор некрозу пухлин альфа
ФР – функціональний резерв
ФЧ – фагоцитарне число
ХБ – хронічний бронхіт
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
ЦП – церулоплазмін
CD – лейкоцитарні антигени (англ. Cluster of differentiation)
CRP – С-реактивний протеїн
HLA – лейкоцитарні антигени людини (англ. human leukocyte antigens)
NO – оксид азоту