

**ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.ГОРЬКОГО**

ТЕЛЕКІ Яна Михайлівна

УДК 616.24-007.272:616.379-002.2-092-07-08

**КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ
ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ**

14.01.02 - внутрішні хвороби

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Донецьк – 2010

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Христинч Тамара Миколаївна**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри сімейної медицини

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Скрипник Ігор Миколайович**, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України м. Полтава, завідувач кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів

доктор медичних наук, професор **Пасієшвілі Людмила Михайлівна**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини

Захист дисертації відбудеться «5» листопада 2010 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.05 при Донецькому національному медичному університеті ім. М.Горького (83003, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Донецького національного медичного університету ім. М.Горького Горького (83003, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16).

Автореферат розісланий «4» жовтня 2010 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, доцент

І.В.Мухін

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією із поширеніших патологій, захворюваність і смертність від якої продовжує зростати (Чучалин А.Г., 2009; Феценко Ю.І., 2010). За прогнозами ВООЗ до 2020 року захворюваність на ХОЗЛ займатиме 5-е місце після ішемічної хвороби серця, депресій, дорожньо-транспортного травматизму і цереброваскулярних захворювань (Юдіна Л.В., 2008; Антонов Н.С., 2009; Charman K.R., 2006). Епідеміологічні дані свідчать про більшу поширеність захворювання серед чоловіків: розповсюдженість ХОЗЛ у світі серед чоловіків складає від 9,3% до 23,7%. За даними деяких досліджень поширеність ХОЗЛ у чоловіків старше 45 років у країнах Європи складає від 8,4 до 13,1% (Tzanakis N., 2004). У країнах, де значна частина населення курці, вона сягає від 26,2 до 23,7%. В тих регіонах, де відбулося збільшення числа жінок-курців, ці розходження нівелюються (Авдеев С.Н., 2007).

Все частіше патогенез різноманітних захворювань розглядається з точки зору типових патологічних процесів, одним із яких, як найбільш універсальний, є запалення, яке, в свою чергу, поділяється на місцеве та системне. Наявність системного запалення у хворих на ХОЗЛ доведена у багатьох дослідженнях (Авдеев С.Н., 2006; Перцева Т.О., 2007; Фадеєнко Г.Д., 2009; Годоріко Л.Д., 2010; Fabbri L.M., 2007; Barnes P.J., 2009; Caramori G., 2009). ХОЗЛ характеризується залученням у патофізіологічний процес різних типів легеневої запальної відповіді і системною запальною реакцією, що може негативно вплинути на морфофункціональний стан інших органів та систем, у т.ч. на підшлункову залозу. Основна роль у розвитку зазначених змін належить хронічному персистуючому системному запаленню, основними маркерами якого є С-реактивний білок, фібриноген, нейтрофіли, прозапальні цитокіни тощо (Бродская Т.А., 2007; Dahl M., 2007; de Torres J.P., 2008; Karadag F., 2008). Невирішеною залишається проблема їх своєчасної адекватної корекції.

ХОЗЛ – захворювання із системними проявами, підшлункова залоза ж, у свою чергу, не тільки чинить вплив на гомеостаз організму, а залежить від функцій організму в цілому та органів і систем зокрема. ХП також є чинником поліорганних уражень, внаслідок тісних взаємозв'язків із суміжними органами та спільними механізмами пошкодження, і може стати ключовою ланкою в патогенезі багатьох поєднаних захворювань (Пасієшвілі Л.М., 2005; Христич Т.Н., 2009).

Хронічний панкреатит (ХП) за поширеністю, ростом захворюваності, тимчасової непрацездатності та причин інвалідизації є актуальною патологією як із соціальної, так й економічної точок зору (Губергриц Н.Б., 2008). Зберігається загальносвітова тенденція до збільшення захворюваності гострим та хронічним панкреатитом, зумовлена не тільки ростом поширеності ХП серед дорослих (27,4-50 випадків на 100 тис. населення), але й серед підлітків та осіб молодого віку.

Поєднання бронхолегеневої патології з гастроентерологічною, вірогідно, порушує перебіг кожного із зазначених захворювань і диктує необхідність вивчення спільних механізмів розвитку та прогресування. На думку дослідників (Григор'єва І.Н., 2009), в основі генезу патології травної системи при ХОЗЛ є: тривале куріння, ендогенна інтоксикація (як першопричина, яка зумовлює розвиток хронічної запальної реакції через залучення С-реактивного білка у механізм елімінації токсинів), незворотна обструкція бронхів, ендотеліальна дисфункція. Втім, меншою мірою при ХОЗЛ із супутнім ХП визначена роль компонентів системного запалення, які, як вважається, виконують визначальну роль у запуску системних ефектів (до них належать порушення в системі «стрес - протистрес», «протеоліз - антипротеоліз», «оксиданти - протиоксиданти»), не розкрито вплив хронічної запальної реакції на вуглеводний обмін, функціональний стан ендотелію, оксидатно-протиоксидантні взаємодії, протеолітичну та фібринолітичну активність плазми, цитокіновий статус тощо.

Отже, вивчення патогенетичних ланок формування ХОЗЛ із супутнім ХП, особливостей перебігу та прогресування, а також корекція виявлених змін є актуальною проблемою сучасної медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота виконувалася відповідно до основного плану НДР Буковинського державного медичного університету МОЗ України «Шляхи оптимізації діагностики та лікування патології травної системи, поєднаної із захворюваннями інших внутрішніх органів» (№ державної реєстрації 0102U004225). Здобувач є співвиконавцем даної теми.

Мета дослідження - підвищення ефективності діагностики, зменшення системних проявів ХОЗЛ та покращання якості життя хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП шляхом вивчення спільних патогенетичних механізмів їхнього розвитку та розробки методів фармакологічної корекції.

Завдання дослідження:

1. Вивчити характер клінічних особливостей та якість життя у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП.
2. Визначити роль змін оксидатно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичного потенціалу як прояв хронічної запальної реакції у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП.
3. Оцінити вміст окремих компонентів цитокінового статусу, С-реактивного білка як маркерів синдрому хронічної запальної реакції у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП.
4. Дослідити особливості вуглеводного обміну у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП.
5. З'ясувати особливості показників функціонування ендотелію, фібринолітичного потенціалу, морфофункціональних особливостей еритроцитів як компонентів хронічного запального процесу у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП.

6. Проаналізувати вплив комплексної терапії з використанням есенціальних фосфоліпідів та кверцетину на клінічно-лабораторні показники у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП.

Об'єкт дослідження: клінічний перебіг, компоненти хронічної запальної реакції, якість життя хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП.

Предмет дослідження: вплив хронічної запальної реакції на перебіг ХОЗЛ із супутнім ХП, порівняльна ефективність терапії на системні прояви ХОЗЛ із застосуванням есенціальних фосфоліпідів або кверцетину.

Методи дослідження: клінічні (скарги, дані анамнезу, об'єктивні дані), антропометричні (індекс маси тіла (ІМТ)), біохімічні (глюкоза, глікозильований гемоглобін, активність α -амілази, ліпази в крові, показники продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) (малонового альдегіду в плазмі крові (МАпл.) та в еритроцитах (МАер.), окиснювальної модифікації білків (ОМБ) (альдегідо- та кетоніпохідні нейтрального характеру), активність глутатіонзалежних ферментів та глутатіону відновленого (ГВ), каталази (КТ), церулоплазміну (ЦП), показників сумарної фібринолітичної активності (СФА), неферментативної (НФА) та ферментативної фібринолітичної активності (ФФА), протеолітичної активності плазми крові (лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу), фільтраційний (визначення індексу деформабельності еритроцитів (ІДЕ) та відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС), імуноферментний (імунореактивний інсулін (ІРІ), С-пептид, фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α), інтерлейкіни-6 (ІЛ-6) та -10 (ІЛ-10), гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор (G-CSF), васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF), С-реактивний білок (С-РБ); біохімічні дослідження дуоденального вмісту (показники зовнішньосекреторної функції ПЗ); копрограма; інструментальні (УЗД органів черевної порожнини, езофагогастродуоденоскопія, ехокардіографія (ЕхоКГ), дослідження функції зовнішнього дихання (комп'ютерна спірометрія), електрокардіографія (ЕКГ), дуплексне сканування судин верхніх кінцівок), соціологічний метод (анкетування, інтерв'ю), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше комплексно вивчено стан показників окислатно-протиоксидантної системи, протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові, цитокинового статусу, С-РБ, функціонування ендотелію, морфофункціональні властивості еритроцитів як компонентів хронічної персистуючої запальної реакції у хворих за поєднаного перебігу ХОЗЛ із ХП з метою встановлення взаємозв'язків між клінічними проявами поєднаних захворювань, метаболічними змінами, та розробки нового способу діагностики й способу лікування з урахуванням виявлених змін. Уперше вивчено показники вмісту глюкози, ІРІ, С-пептиду, глікозильованого гемоглобіну у крові хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП. Новим є диференційований підхід до клінічного та патогенетичного значення показників ІРІ та С-пептиду у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ХП, який дозволив по-новому поглянути на їхню роль у розвитку системної запальної реакції при

ХОЗЛ. Вперше доведено позитивний вплив комплексного лікування із застосуванням есенціальних фосфоліпідів та кверцетину на системні прояви ХОЗЛ у даного контингенту хворих.

Практичне значення одержаних результатів. Аналіз результатів дослідження дозволяє поглибити уявлення про системні прояви ХОЗЛ та патогенетичні особливості перебігу ХОЗЛ із супутнім ХП. Обґрунтована доцільність диференційованого застосування есенціальних фосфоліпідів, кверцетину з урахуванням їхнього впливу на цитокіновий профіль, функціональний стан ендотелію, протеолітичну та фібринолітичну активність плазми крові, морфофункціональні властивості еритроцитів, оксидантний - протіоксидантний статус та вуглеводний обмін.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України (ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», Черкаська обласна лікарня, Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака, Тернопільська міська комунальна лікарня №2, Кримська республіканська установа «Клінічна лікарня ім. М.О. Семашко» (м. Сімферополь), міська поліклініка №2, м. Вінниця), а також у педагогічний процес Буковинського, Тернопільського, Ужгородського і Кримського медичних університетів.

Особистий внесок здобувача. Внесок здобувача в одержані результати досліджень є основним і полягає у підборі, обстеженні та лікуванні хворих на ХОЗЛ з супутнім ХП. Здобувачем особисто виконано інформаційно-патентний пошук та аналіз літератури за темою дисертаційної роботи. Самостійно здійснено відбір хворих, розподіл їх за групами, проведення та контроль результатів терапії. Автором сформована база даних, проведена статистична обробка результатів дослідження, узагальнені наслідки роботи, написані розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки і практичні рекомендації. Дисертанткою не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Дисертаційна робота апробована на спільному засіданні кафедр внутрішньої медицини та ендокринології, внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, внутрішньої медицини, реабілітації та спортивної медицини, пропедевтики внутрішніх хвороб, клінічної імунології та алергології Буковинського державного медичного університету МОЗ України. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на міжнародній студентській науковій конференції «Молодь – медицині майбутнього» (м. Одеса, 2007); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна гастроентерологія і гепатологія» (м. Полтава, 2007); підсумкових наукових конференціях професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету» (м. Чернівці, 2008-2009); науково-практичній конференції «Патологія внутрішніх органів – сучасний погляд на проблему» (м. Київ, 2008);

науково-практичній конференції «Гастроентерологія сьогодні: успіхи, проблеми та шляхи їх вирішення» (м. Дніпропетровськ, 2009); науково-практичній конференції, присвяченій 30-літтю факультету післядипломної освіти (м. Тернопіль, 2009); XIV міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 2010); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна гастроентерологія і гепатологія: стандарти діагностики та лікування з позицій доказовості» (м. Полтава, 2010); на засіданні Європейського Клубу Панкреатологів (м. Стокгольм, Швеція, 2010).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 14 наукових робіт, з них 7 в журналах, 3 статті в збірниках (з них 9 у фахових виданнях, визнаних ВАК України), 3 роботи у матеріалах наукових форумів. Отримано патент на винахід. 6 робіт виконано здобувачем самостійно.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 180 сторінках тексту і складається зі вступу, 6 розділів (у тому числі огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень), аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 289 найменувань (158 кирилицею та 131 латиницею). Роботу ілюстровано 36 таблицями та 12 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 56 хворих (чоловіків – 36, жінок - 20) на ХОЗЛ (І група) і 60 хворих (чоловіків – 31, жінок - 29) на ХОЗЛ із супутнім ХП (ІІ група), а також 19 (чоловіків – 7, жінок - 12) практично здорових осіб (контрольна група). Кількість активних курців у І групі становила 15 осіб (26,8%) (з них 100% чоловіки), у ІІ - 26 (43,3%) (з них - 8 (30,8%) жінки).

Діагноз ХОЗЛ верифікували згідно з наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. на основі даних анамнезу, загального клінічного та лабораторного обстеження, ЕКГ, рентгенографії органів грудної клітки, визначення функції зовнішнього дихання (ФЗД). Діагноз ХП встановлювали відповідно до наказу МОЗ України від 13.06.2005 №271. «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний панкреатит» на основі комплексної оцінки скарг хворих, даних анамнезу, результатів клінічно-лабораторних та інструментальних досліджень.

Критерії включення: характерні для ХОЗЛ скарги (кашель з виділенням мокротиння або без, задишка); наявність анамнестичних даних, які свідчили на користь ХОЗЛ (довготривале тютюнокуріння, наявність шкідливих факторів на виробництві, часті гострі захворювання бронхолегеневої системи); клінічні ознаки (об'єктивно: сухі розсіяні хрипи над поверхнею легень, подовжений видих, рентгенологічно - посилення легеневого малюнку, попереднє дослідження мокротиння); характерні для хронічного панкреатиту (періодична поява диспепсичних розладів - нудота, відчуття дискомфорту, важкості,

розпирання у верхній частині живота, епігастральній ділянці, хронічний пронос або закреп, чергування проносів із закрепами тощо); наявність інформованої згоди хворого на участь у дослідженні.

Критерії виключення: хворі з алергічними захворюваннями органів дихання; хворі із ХОЗЛ I та IV ст. тяжкості; хворі з ознаками декомпенсації легеневого серця; хворі на туберкульоз, бронхоектатичну хворобу; хворі з онкологічними захворюваннями; хворі, які перенесли гострий інфаркт міокарда впродовж останніх 3 міс. або недавно госпіталізовані з приводу застійної серцевої недостатності; особи, що перенесли гостре захворювання, загострення/декомпенсацію хронічного захворювання або оперативне втручання впродовж останніх 4-х тижнів; особи, що зловживали наркотиками в анамнезі; відмова хворого брати участь у дослідженні.

Для дослідження якості життя хворих на ХОЗЛ та ХП використовували загальний опитувальник (MOS SF-36), для оцінки дихальної функції у хворих на ХОЗЛ застосована анкета госпіталю Святого Георгія (SGRQ), для оцінки шлунково-кишкових симптомів - гастроентерологічний спеціалізований опитувальник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale).

Інтенсивність ОМБ вивчали за вмістом у сироватці крові альдегід- та кетоніохідних нейтрального характеру за методом О.Є. Дубініної, І.Ф. Мешишена (1998). Вміст у крові продуктів ПОЛ – малонового альдегіду плазми та еритроцитів – за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим (1972). Вміст у крові ГВ визначали за І.Ф. Мешишеним, І.В. Петровою (1983). Активність глутатіонпероксидази (ГП), глутатіон-S-трансферази (ГТ) вивчали за І.Ф. Мешишеним (1987), каталази – за М.А. Королюк (1988), вміст церулоплазміну – за М.Ревіним (1976), загальну антиоксидантну активність (ЗАОА) встановлювали за методом І.Ф. Мешишина (2007).

Динамічне визначення концентрації цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-10) у сироватці крові вивчали за використання наборів реагентів фірми «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Росія) на аналізаторі імуноферментних реакцій RT-2100C (Rayto Electronics Inc., Китай). Вміст TNF-альфа визначали за допомогою реагентів набору реактивів «ИФА-TNF-alpha» виробництва «Цитокін» (Санкт-Петербург, Росія), гранулоцит-колонійстимулюючого фактора - набору реактивів «ИФА-G-CSF» виробництва ООО «Цитокін» (Санкт-Петербург, Росія) на аналізаторі «Униплан» АИФР-01. Показники С-РБ встановлювали за допомогою набору фірми «DAI™» (США) на аналізаторі імуноферментних реакцій «Униплан» АИФР-01.

Функціональний стан ендотелію оцінювали за вмістом у плазмі крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену - NO (нітритів, нітратів) за методикою L.S. Green et al. (1982). Васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF) досліджували в плазмі крові з використанням набору для кількісного визначення людського фактора росту судинного ендотелію №KHG112/KHG0111 виробництва Invitrogen (США), на аналізаторі імуноферментних реакцій «Униплан» АИФР-01. Ендотелін-1 досліджували у

плазмі крові з використанням набору для визначення ендотеліну (1-21) виробництва Boimedica (Австрія). Судиннорухову функцію оцінювали шляхом реєстрації ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії (ПА) ультразвуковим методом на апараті «En Visor HP Philips».

Фібринолітичну та протеолітичну активність плазми крові вивчали за допомогою реактивів “Danish Ltd.” (Україна) та фотоелектроколориметру КФК-3. Морфофункціональний стан еритроцитів оцінювали методом З.Д. Федорової, М.О. Котовської (1989).

Ступінь компенсації вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще глюкозооксидазним методом; вмістом у крові інсуліну та С-пептиду (DRG System) методом імуноферментного аналізу (ІФА), вмістом в крові глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) за методом В.А. Королева (2000). Ступінь ІР встановлювали за ІМТ, НОМА-ІР.

Хворі на ХОЗЛ із супутнім ХП були розподілені на 3 групи залежно від варіанта лікування. Хворі ІА групи (20 пацієнтів) отримували базисну терапію, згідно з наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія», яка складалася з селективних холінергічних препаратів, β_2 -агоністів короткої дії, їх комбінації, за показаннями - мукорегуляторних засобів, антибактеріальних тощо. Групу ІБ створили 22 пацієнти, які окрім загальноприйнятого лікування отримували есенціальні фосфоліпіди - «Есенціале форте Н» («Авентіс Фарма Дойчланд ГмбХ», Німеччина) по 2 капсули тричі на добу впродовж 1 місяця. У пацієнті ІВ (18 осіб) базисне лікування поєднувалося з додатковим призначенням кверцетину («Борщагівський хімзавод», Україна) у дозі 1,0 г 3 рази на добу впродовж 14 днів.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм «Биостатистика» та «Statistica for Windows версії 6.0» (Stat Soft inc., США). Вірогідність різниці визначали t-критерієм Стьюдента та F-критерієм Фішера для параметричних даних. При непараметричному розподілі використовували для множинного порівняння – Н-критерій Краскела-Уоліса, для парного – ранговий U-критерій Манна-Уїтні (у випадку незалежних вибірок) та T-критерій Вілкоксона (у випадку залежних груп). Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена при непараметричному розподілі даних. Оцінка ефективності лікування проводилась із урахуванням виходів лікування, абсолютного (АЕ, %) та відносного (ВЕ) терапевтичних ефектів, терапевтичної користі (різниця АЕ), а також відношення шансів (ВШ) препаратів, із розрахунком довірчих інтервалів та критерію вірогідності щодо ВЕ та ВШ. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

Результати досліджень та їх обговорення. У клінічній картині обстежених хворих переважав кашель, задишка та виділення слизово-гнійного

мокротиння, що підтверджувало I тип загострення хронічного обструктивного захворювання легень. II тип загострення, тобто скарги на збільшення задишки та об'єму мокротиння без появи симптому гнійності виявлено в 4 (7,1%) осіб, хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, та в 4 (6,7%) пацієнтів за супутнього ураження підшлункової залози. У 8 (14%) осіб I та в 10 (16,6%) II групи виявлено порушення сну (яке проявлялось безсонням), головний біль (який здебільшого посилювався вночі). Дані симптоми можна пояснити наявністю у них хронічної гіперкапнії, гіпоксії, гіпоксемії та ендотоксемії. На інтенсивність інтоксикаційного синдрому вказували скарги на загальну слабкість, зниження працездатності, головний біль. У хворих за супутнього ушкодження ПЗ характерними були ознаки диспепсичного синдрому, який проявлявся у 11 (18,3%) пацієнтів наявністю відрижки, печії - у 5 (8,3%) пацієнтів, нудотою, на яку скаржилися 12 (20%) хворих, зниженням апетиту в 23 (38,3%) хворих. Також наявною була гіркота в роті у 11 (18,3%) обстежених II групи. Для більшості хворих (43 - 71,7%) характерними були ознаки „еквіваленту” болю - абдомінальний дискомфорт, тяжкість, розпирання в епігастральній ділянці, в правому підребер'ї. Нерідко відзначали порушення випорожнення (у вигляді послаблення - у 4 (6,7%), закріпів - у 11 (8,3%), нестійкого випорожнення, тобто чергування закріпів і послаблення - у 7 (11,7%) хворих). Аналіз результатів дослідження показав, що у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП знижується фізичний ($33,72 \pm 1,43$ бала) та психічний ($34,87 \pm 1,49$ бала) компонент здоров'я за даними MOS SF-36 та зростає (до $84,22 \pm 1,46$ бала) показник шкали «симптоми» за результатами SGRQ, а згідно з аналізом даних опитувальника GSRS переважає диспепсичний синдром у 78,2%.

Перебіг ХОЗЛ із супутнім ХП характеризується істотнішим, ніж за умов відсутності ХП, зростанням маркерів ОС – МА в еритроцитах (на 35,3% та 19,5% відповідно), продуктів ОМБ (37,5% та 34,8%) на тлі порушення функціонування системи протиоксидантного захисту (ПОЗ) – зменшення вмісту ВГ (на 35,8% та 17,0%), зниження активності КТ (на 51,9% та 34,5%) на тлі зростання вмісту ЦП (на 95% та 61,9%), ГП (на 11,3% та 20,1%), ГТ (11,1% та 10,3%). Неконтрольоване зростання продуктів ПОЛ, ОМБ зумовило надмірну активацію плазмового протеолізу. Так, встановлено, що протеолітична активність плазми крові (ПАК) за лізисом азоальбуміну зросла в 2,2 рази ($p < 0,05$), за азоказеїном - в 2,1 ($p < 0,001$), за азоколом – в 1,2 рази ($p < 0,01$) порівняно з групою ПЗО.

Кореляційний аналіз показників інтенсивності ПОЛ, ОМБ, ПОЗ із віком, клінічними проявами, показниками якості життя показав кореляційні зв'язки різної сили в хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП між показниками МА еритроцитів - вік ($r = 0,39$, $p < 0,05$), МАер. - задишка ($r = 0,32$, $p < 0,05$), ЦП - диспепсія ($r = 0,53$, $p < 0,05$), ЦП - «сума» опитувальник GSRS ($r = 0,59$, $p < 0,05$); МАер. - МОШ₇₅ ($r = -0,44$, $p < 0,05$), ЦП - МОШ₅₀ ($r = -0,66$, $p < 0,05$), ЦП - ПОШ_{вид.} ($r = -0,59$, $p < 0,05$), МАер. - показником життєздатності ($r = -0,32$, $p < 0,05$). Зазначені взаємозалежності вказують, що наявність ХП у хворих на ХОЗЛ

сприяє прогресуванню процесів ПОЛ із погіршенням прохідності дихальних шляхів та наростанням задишки, а показник ЦП можна вважати критерієм проявів ХП у нестійкій ремісії, на що вказував помірний абдомінальний больовий синдром, торпідний до лікування (у 3 (5,0%) хворих). Отримані результати підтверджують, що зростання продуктів ПОЛ сприяє прогресуванню обструктивних змін периферичних дихальних шляхів та персистуванню хронічного запального процесу в хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП, які зумовлюють зниження якості життя.

Перебіг ХОЗЛ із супутнім ХП характеризувався істотнішими проявами хронічної запальної реакції порівняно з ізольованим перебігом ХОЗЛ, що проявилось зростанням концентрації ІЛ-6 (в 2,9 рази та 2,1 рази відповідно), ІЛ-10 (в 3,0 рази та в 4,1 рази в І групі ($p < 0,05$)) порівнюючи з групою практично здорових осіб. Так, виявлено перевищування контрольних показників TNF- α в 4,2 рази та в 2,3 рази відповідно. Отримані дані можуть вказувати на виснаження імунної системи на тлі сукупності патологій, що у половини хворих, які перенесли І тип загострення ХОЗЛ, формувало подальше прогресування обох захворювань.

При проведенні аналізу рівня С-РБ визначені його значні розмахи: медіана та інтерквартильний розмах склали 2,6 мг/л (25-й перцентиль – 0,3 мг/л, 75-й перцентиль – 18,8 мг/л) у хворих на ХОЗЛ, за супутнього ХП – 3,1 мг/л (0,9-39,0 мг/л). Так, хворі І групи розподілилися на дві підгрупи: у першій підгрупі (20 (75%) обстежених) рівень С-РБ (медіана та інтерквартильний розмах) склали 0,9 мг/л (25-й перцентиль - 0,3 мг/л, 75-й перцентиль - 1,6 мг/л). Клінічно у цій групі переважали хворі із II ст. ХОЗЛ, щодо відмінностей за статтю - переважно це були жінки. У другій підгрупі - медіана та інтерквартильний розмах набули значень 7,0 мг/л (5,7 - 8,3 мг/л) відповідно; у клінічній симптоматиці відмічався рецидивуючий характер перебігу ХОЗЛ (у 28,5%), значніші зниження показників функції зовнішнього дихання, розвиток емфізематозних проявів. Особи II групи розподілилися на три підгрупи. У першій підгрупі (6 (22,2% осіб) рівень С-РБ (медіана та інтерквартильний розмах) склали 37,3 мг/л (від 18,8 до 41,5 мг/л). Серед цих хворих близько 95% були активним курцями, клінічно вираженішими були прояви задишки, інтоксикаційного, больового та диспепсичного синдромів. Тобто, переважання активних курців у цій підгрупі підтверджує взаємозв'язок між курінням і виникненням системної запальної реакції (Васильєв Ю.В., 2007). Слід відмітити, що чисельність жінок та чоловіків практично не відрізнялася.

Для другої підгрупи II клінічної групи (4 - 14,8%) рівень С-РБ (медіана та інтерквартильний розмах) набули значення 8,9 мг/л (від 7,1 до 10,2 мг/л). Для цієї підгрупи характерним було переважання чоловіків з підвищеною масою тіла, клінічно прояви задишки, функція зовнішнього дихання погіршувалися не дуже стрімко, інтоксикаційний синдром за інтенсивністю був меншим порівняно з першою підгрупою II клінічної групи.

У третій підгрупі, найчисельнішій (17 осіб), показник С-РБ становив 1,2 мг/л (25-й перцентиль - 0,5 мг/л, 75-й перцентиль - 2,0 мг/л). Серед пацієнтів зазначеної підгрупи переважали хворі із II ст. ХОЗЛ та жінки, вираженішими були психосоматичні розлади, які порушували якість життя (35,3% хворих). Таким чином, у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП показники С-РБ вказують на його можливу участь у прогресуванні хронічного запального процесу при даній коморбідній патології в більшій мірі, ніж за умов ХОЗЛ, особливо за участі куріння, інтенсифікації процесів оксидативного стресу (Спесивцев В.Н., 2008), та цитокінового каскаду імунної відповіді на пошкодження (Васильєв Ю.В., 2007; MacNee W., 2005).

З метою вивчення ролі васкулоендотеліального фактора в патогенетичних механізмах перебігу ХОЗЛ, ХОЗЛ із супутнім ХП проведено кореляційний аналіз між показниками VEGF і ОВФ₁/ЖЄЛ. Виявлена зворотна кореляційна залежність між VEGF та ОВФ₁/ЖЄЛ у хворих як з ізольованим перебігом ХОЗЛ, так і за супутнього ураження ПЗ ($r=-0,83$, $p<0,05$, $r=-0,69$, $p<0,05$), у хворих на ХОЗЛ і супутнім ХП зворотна кореляційна залежність спостерігалась між VEGF та МОШ₅₀ ($r=-0,55$, $p<0,05$), VEGF та МОШ₇₅ ($r=-0,77$, $p<0,05$) і підтверджує, що ХОЗЛ виступає в якості клінічних проявів хронічної запальної реакції дистальних дихальних шляхів і паренхіми легень (про що засвідчують показники функції зовнішнього дихання).

При дослідженні функціонального стану ендотелію, ендотеліозалежна вазодилатація у I групі хворих була нижчою в 1,5 рази, а в II групі в 2,5 рази, порівнюючи з групою практично здорових осіб ($p<0,05$). Вміст метаболітів NO у хворих на ХОЗЛ знижувався в 1,4 рази, у хворих із супутнім ХП відбулося зниження аналогічного показника в 1,8 рази ($p<0,05$) у порівнянні з ПЗО, що може засвідчувати участь оксиду азоту у прогресуванні хронічної запальної реакції (через оксидативний стрес) більшою мірою при поєднанні ХОЗЛ із ХП.

Аналіз отриманих даних показав перевищення рівня ендотеліну-1 у хворих на ХОЗЛ у 2 рази ($p<0,05$). Клінічно це частіш за все супроводжувалося посиленням абдомінального больового синдрому (на нашу думку, ішемічного, вазоконстрикторного генезу).

У хворих на ХОЗЛ на тлі ХП спостерігали вираженіші, ніж за відсутності супровідної патології, зміни морфофункціональних властивостей еритроцитів (зменшення ІДЕ на 25,3% та 14,2%, збільшення ВВЕС на 13,% та 11,8% відповідно), фібринолітичної активності крові, що характеризувалося помірним зниженням СФА (на 27% та 14,6%) за рахунок зниження ФФА - на 54% та 34,4%, зростання НФА – на 19,1% та 8,8%. Вказане вище супроводжувалося мікроциркуляторними порушеннями і розвитком гіперкоагуляційного синдрому в 16 (26,6%) осіб.

Таким чином, ендотеліальна дисфункція є фактором прогресування перебігу даних захворювань не тільки завдяки посиленню оксидативного механізму (за участі оксиду азоту), але й завдяки гемокоагуляційній ланці гемостазу, вазоконстрикторному механізму, який посилює гіпоксію тканин,

формує ангиогенез, ремоделювання пухкої сполучної тканини бронхолегеневої системи і паренхіми ПЗ у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП, доводячи перебіг хронічної запальної реакції до останньої фази запалення – фіброзування (Титов В.Н., 2008).

З метою вивчення впливу дисбалансу в імунній відповіді та ендотеліальної дисфункції (як проявів хронічної генералізованої запальної реакції) на вуглеводний обмін досліджували його стан. Встановлено, що у хворих нормальний рівень глюкози супроводжувався змінами в периферичній крові рівня С-пептиду та імунореактивного інсуліну ($p < 0,05$), що можна трактувати по-різному. Аналіз отриманих даних показав, що у хворих I та II групи спостерігалось вірогідне зростання ІРІ в 2,5 рази ($p < 0,05$) та в 2,3 рази ($p < 0,05$) відповідно. Згідно з отриманими даними синтез С-пептиду підвищився на 57,9% у хворих I групи, зростання на 80,5% встановлено у хворих II групи ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО. За рівнем інсуліну та С-пептиду хворі на ХОЗЛ із супутнім ХП були поділені на 3 групи: до 1 групи увійшли особи, в яких встановлено односпрямоване зростання ІРІ та С-пептиду, 2-гу групу склали хворі, в яких зростали показники лише ІРІ, а вміст С-пептиду відповідав значенню ПЗО, і 3-тю групу склали пацієнти з нормальними показниками ІРІ та підвищеним рівнем С-пептиду. У 27% осіб II групи не спостерігалось гіперінсулінемії та гіпер-С-пептидемії.

Одним із факторів, які зумовлюють такі зміни, є підвищений рівень TNF- α (Takabatake N., 2000), негативна дія якого проявляється в зниженні чутливості рецепторів до інсуліну через зниження активності тирозинкінази інсулінового рецептора і посилення фосфорилування серину інсулінрецепторного субстрату, що формує блок на шляху передачі. Доведенням цього є також виявлений сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями TNF- α та глюкози ($r = 0,62$, $p < 0,05$). До того ж, за нашими даними, у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП рівень ІЛ-6 та СРБ підвищений, що зумовлює підтримання активності процесу з розвитком хронізації запальної реакції й інсулінрезистентності (Вельков В.В., 2008; Королев В.А., 2010; Marquis K., 2005). Розвивається хронічна персистуюча системна запальна відповідь (Авдеев С.Н., 2007). Вочевидь, адекватна продукція протизапальних цитокінів перешкоджає прогресуванню процесу, свідченням цього є виявлений сильний зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ІЛ-10 та рівнем ІРІ ($r = -0,62$, $p < 0,05$). Гіперінсулінемія, яка виявлена у обстежених хворих, може потенціювати активацію протеолізу, призводити до виражених деструктивних процесів як в бронхолегеневій системі (Измеров Н.Ф., 2006), так і в підшлунковій залозі при ХП, тим самим створюючи умови для апоптозу β -клітин за рахунок розвитку ЕД (що було підтверджено при кольоровому дуплексному скануванні плечової артерії у хворих з даною мікст-патологією за проведення проби з реактивною гіперемією).

Отже, отримані дані дозволяють припустити наявність тісного взаємозв'язку між показниками цитокінового балансу, функціонального стану

ендотелію, метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу та станом вуглеводного обміну у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП, що дозволило нам виявити особливості патогенезу їхнього поєднаного перебігу та підтвердити, що коморбідність цих захворювань супроводжується розвитком системних проявів хронічної генералізованої запальної відповіді.

Враховуючи вищевказане, виправданим є пошук нових способів адекватно направленої медикаментозної корекції, що впливає на перехресні ланки патогенезу поєднаного перебігу ХОЗЛ та ХП.

Для комплексного впливу на хронічне системне запалення хворим на ХОЗЛ із супутнім ХП було призначено есенціальні фосфоліпіди та кверцетин за вищезазначеною схемою. Порівняльний аналіз ефективності запропонованої схеми у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП та результатів лікування у пацієнтів контрольної групи показав безсумнівні переваги розробленого комплексного диференційованого лікування.

Встановлено, що на тлі комплексного застосування базисного лікування та есенціальних фосфоліпідів зменшилися прояви задишки до $1,64 \pm 0,49$ бала проти $2,15 \pm 0,49$ ІА групи ($p < 0,05$). Позитивний клінічний ефект проявлявся зменшенням проявів диспепсичного у 19 (86,4%) осіб ІБ групи та 11 (55,0%) групи порівняння (ІА). На тлі кверцетину позитивну динаміку спостерігали у 12 (66,7%) обстежених. Раніше зникали нудота, гіркота в роті. Динаміка клінічних синдромів у хворих ІА та ІБ груп відрізнялася з випередженням в останній на 3-4 дні. Між ІА та ІБ різниця становила 1-2 дні.

Загальний стан здоров'я у хворих ІА групи порівняно з показниками до лікування покращився на 14,9%, хворі ІБ групи відзначили покращання відповідного показника на 49,8% ($p < 0,05$), у ІВ групі - на 35,4%, фізичний компонент здоров'я у групах покращився на 16,4%, 42,9% ($p < 0,05$), 18,3% ($p < 0,05$) відповідно, показник психічного компонента здоров'я у хворих зріс на 13,9%, 27,3%, 18,3% ($p < 0,05$) відповідно.

За анкетною Госпіталю Святого Георгія максимальне клінічно вагоме зниження показників, що перевищувало 4 бали, відбулося у групі, яка додатково отримувала есенціальні фосфоліпіди.

Отже, додавання як «Есенціале форте Н», так і кверцетину до базисного лікування зумовило покращання синдромологічної картини та якості життя. Слід зазначати, що ефективнішим у цьому плані виявився препарат, що містить есенціальні фосфоліпіди, що можна пояснити цілою низкою позитивних ефектів засобу, таких як гальмування активності фіброгенезу та протизапальних цитокінів, захисту мембран від ушкодження, підвищення протиоксидантних властивостей клітинних мембран та покращання реологічних властивостей крові (Звягинцева Т.Д., 2004; Губергриц Н.Б., 2005; Христич Т.Н., 2006; Скрипник І.М., 2007).

Призначення на тлі базисного лікування препарату, який містить есенціальні фосфоліпіди, мало позитивний вплив на показники ПОЛ, ОМБ та систему ПОЗ, що проявилось зменшенням протеолітичної активності крові,

дисбалансу між про- та протизапальними цитокінами. Так, при залученні до базисного лікування препарату есенціальних фосфоліпідів виявили вірогідне зниження МА плазми на 37,7% ($p < 0,05$), МА еритроцитів на 21,2% ($p < 0,05$); зростання ВГ на 18,3% ($p < 0,05$); зменшення деградації низькомолекулярних білків (лізис азоальбуміну) на 25,9% ($p < 0,05$); зниження активності ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватці крові в 1,9 та 2,6 рази відповідно ($p < 0,05$); та підвищення активності G-CSF ($p < 0,05$).

Рівень С-РБ у хворих на тлі прийому есенціальних фосфоліпідів знижувався у 88,9% осіб, на тлі базисного лікування - у 22,2%, з терапевтичною користю базисного лікування 66,7%. Відносний терапевтичний ефект склав 4,0 (1,15-13,89), відношення шансів 28,0 (2,07-380,69). Інакше кажучи, вплив на рівень С-РБ при використанні в лікуванні есенціальних фосфоліпідів суттєво вищий ($p < 0,05$). Клінічно зазначений ефект проявлявся у цих хворих зменшенням проявів задишки, інтоксикаційного, больового та диспепсичного синдромів.

Такі зміни позитивно впливали на показники функціонування ендотелію із вірогідним зростанням ЕЗВД (в 2,1 рази ($p < 0,05$)), підвищенням рівня ендотелійрелаксуючого фактора на 66,2% ($p < 0,05$), зниженням рівня потужного вазоконстриктора ендотеліну-1 (в 2,2 рази, $p < 0,05$) внаслідок адекватної продукції ендотелійдилатуючого чинника.

Ефективність кверцетину проявилася, в першу чергу, в корекції оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, що зумовлено точками прикладання кверцетину, дія якого подібна дії супероксиддисмутази, а також корекції фібринолітичної активності плазми крові. Так, включення кверцетину до комплексного лікування хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП, сприяло вірогідному зменшенню проявів оксидативного стресу (МА плазми та еритроцитів зменшився на 33,7% ($p < 0,05$) та на 31,2% ($p < 0,05$) відповідно; зростання ВГ на 18,9% ($p < 0,05$)), деградації низько- та високомолекулярних білків (зменшенню деградації низькомолекулярних білків (лізис азоальбуміну) на 17,9% ($p < 0,05$)), покращанню морфофункціональних властивостей еритроцитів.

Також спостерігали позитивний вплив на рівень прозапальних цитокінів (зниження активності ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватці крові в 1,5 та 1,9 рази відповідно ($p < 0,05$)). За призначення базисного лікування у більшості випадків спостерігали лише тенденцію до зниження активності вищезазначених показників.

На амбулаторному етапі проводили динамічне спостереження за хворими впродовж 6 місяців. За цей період пацієнти основної групи (14 осіб) після лікування в стаціонарі отримали ще два курси лікування препаратами есенціальних фосфоліпідів за схемою по 1 капсулі тричі на добу. Хворі групи порівняння (12 осіб) планового амбулаторного лікування не отримували, а приймали медикаменти тільки за потребою залежно від стадії ХОЗЛ та проявів зовнішньосекреторної недостатності ХП. Рекомендували хворим, які

отримували курсове лікування кверцетином, повторне застосування його у такій же дозі і такою ж тривалістю через 6 міс. По завершенні 6-місячного терміну спостереження ми враховували частоту загострень ХОЗЛ і результати опитувальника MOS SF-36.

У хворих основної групи частота загострень ХОЗЛ за півроку склала $0,5 \pm 0,3$, а у хворих групи порівняння - $1,7 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). За результатами опитувальника MOS SF-36 через 6 місяців амбулаторного спостереження оцінка фізичної складової якості життя склала $44,35 \pm 2,15$ бали, психічної - $45,64 \pm 1,56$ бала. У групі порівняння відповідні показники склали $37,6 \pm 3,2$ та $39,5 \pm 1,81$ бала.

Аналізуючи отримані дані ми можемо сказати, що у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП використання есенціальних фосфоліпідів та кверцетину є патогенетично обґрунтованим і сприяє нормалізації оксидантно-протиоксидантної рівноваги, корекції цитокінового дисбалансу, протеолітичної та фібринолітичної активності, покращанню морфофункціональних властивостей еритроцитів, функціонування ендотелію. Все це сприяє поліпшенню клінічної картини поєднаних захворювань, функціонального стану бронхолегеневого апарату, підшлункової залози та показників якості життя, подовженню терміну ремісії, покращанню показників прогнозу перебігу коморбідної патології у таких хворих, зумовленою хронічною запальною реакцією, характер і інтенсивність якої залежить від багатьох чинників.

ВИСНОВКИ

У дисертації надано теоретичне узагальнення результатів і досягнуто рішення наукового завдання – на підставі дослідження особливостей клінічного перебігу та результатів комплексного вивчення вуглеводного обміну, цитокінового балансу, функціонального стану ендотелію, метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП, визначено спільність ланок патогенезу, на підставі чого обґрунтовано доцільність і оцінено ефективність використання есенціальних фосфоліпідів та кверцетину у комплексному лікуванні хворих на сукупну пульмо-панкреатичну патологію.

1. Клінічними особливостями перебігу ХОЗЛ із ХП є висока частка хворих, які курять (43,4%), тривалість ХОЗЛ понад 10 років (60,0%), виразні прояви бронхообструктивного синдрому на тлі мінімальних проявів ХП з переважанням диспепсичного синдрому (78,2%). Якість життя хворих характеризується зниженням як фізичного (на 39,3%), так і психічного (на 38,3%) компонентів здоров'я за даними загального опитувальника MOS SF-36, та зростанням на 14,5% показника шкали «симптоми» за даними респіраторної анкети Госпіталю Святого Георгія (SGRQ) порівняно з ізольованим перебігом ХОЗЛ.

2. Наявність ХП при ХОЗЛ сприяє інтенсифікації процесів ПОЛ (зростає вміст МА в 1,4 рази ($p < 0,05$), ОМБ в 1,3 рази ($p < 0,05$), на тлі пригнічення

системи ПОЗ (знижується вміст ГВ в 1,5 рази ($p < 0,05$), активність каталази в 1,7 рази ($p < 0,05$), загальна антиоксидантна активність плазми в 1,2 рази ($p < 0,05$)), підвищенню процесів протеолітичної деградації високомолекулярних білків в 1,3 рази ($p < 0,05$).

3. Дисбаланс цитокинової регуляції при ХОЗЛ із супутнім ХП характеризується зростанням приросту рівня прозапальних ($\text{TNF}\alpha$ - в 1,8 рази ($p < 0,05$), IL-6 - у 1,4 рази ($p < 0,05$) та протизапального цитокіну (IL-10 в 1,3 рази, $p < 0,05$), а також зниженням вмісту VEGF (в 1,1 рази, $p > 0,05$) та G-CSF (в 1,2 рази, $p < 0,05$), підвищенням рівня C-РБ (в 1,2 рази, $p > 0,05$), порівняно з ізольованим перебігом ХОЗЛ, що може бути критеріями синдрому «взаємообтяження» та несприятливою прогностичною ознакою перебігу ХОЗЛ на фоні ХП, зумовленою хронічною запальною реакцією.

4. Особливості вуглеводного обміну у хворих на ХОЗЛ з супутнім ХП супроводжуються гіперпродукцією IL-6 , $\text{TNF-}\alpha$, C-РБ та неадекватним зростанням IL-10 , які є маркерами хронічної запальної реакції і визначають розвиток інсулінорезистентності, що проявляється зростанням у 73% осіб рівня PI (в 2,5 рази, $p < 0,05$, при тісному кореляційному зв'язку між IL-10 та PI $r = -0,62$, $p < 0,05$), C-пептиду (в 1,8 рази, $p < 0,05$), індексу НОМА (homeostasis model assessment в 2,7 рази, $p < 0,05$) переважно на фоні еуглікемії.

5. За перебігу ХОЗЛ із супутнім ХП формуються ознаки ендотеліальної дисфункції, які проявляються зниженням ендотелійзалежної вазодилатації (в 2,5 рази, $p < 0,05$) на тлі зростання вмісту ендотеліну-1 (в 2,3 рази, $p < 0,05$), та зниженням вмісту метаболітів монооксиду нітрогену (в 1,3 рази, $p < 0,05$), порушенням морфофункціональних властивостей еритроцитів (збільшенням відносної в'язкості еритроцитарної суспензії в 1,2 рази ($p < 0,05$) та зниженням їхньої здатності до деформації в 1,3 рази ($p < 0,05$), що супроводжується зниженням СФА ($p < 0,05$) за рахунок пригнічення ферментативного та зростання неферментативного компонентів.

6. У хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП використання есенціальних фосфоліпідів та кверцетину в комплексній терапії є патогенетично обґрунтованим та сприяє нормалізації оксидантно-протиоксидантної рівноваги, протеолітичної та фібринолітичної активності, корекції цитокинового дисбалансу, морфофункціональних властивостей еритроцитів, функціонального стану ендотелію, що проявляється покращанням клінічної картини поєданого перебігу захворювань та показників якості життя.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При обстеженні хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП до діагностичного алгоритму доцільно включити вивчення показників якості життя (опитувальники MOS SF-36 , SGRQ), $\text{C-реактивного білка}$, ендотелійзалежної вазодилатації, морфофункціональних властивостей еритроцитів, ОМБ , ВГ для визначення подальшої тактики та ефективності диференційованого лікування.

2. Хворим на ХОЗЛ (в т.ч. із супутнім ХП) необхідно визначати рівень глюкози крові натще, ІРІ, С-пептиду з метою раннього виявлення інсулінорезистентності.

3. З метою усунення проявів цитокінового дисбалансу, ендотеліальної дисфункції, покращання морфофункціональних властивостей еритроцитів, встановлення рівноваги протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові, поліпшення якості життя пацієнтів із ХОЗЛ на тлі супутнього ХП доцільним є додавання до базисного лікування есенціальних фосфоліпідів у дозі 600 мг (2 капсули) тричі на добу впродовж місяця.

4. З метою корекції дисбалансу метаболічної ланки гомеостазу хворим на ХОЗЛ із супутнім ХП рекомендується призначати кверцетин по 1,0 г тричі на добу впродовж 14 днів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Телекі Я.М. Оцінка ефективності застосування кверцетину та амізону в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з хронічним панкреатитом / Я.М. Телекі // Український медичний альманах. – 2007. – Т.10, №1. – С. 141-142.

2. Телекі Я.М. Синдром системної запальної відповіді та оксидативний стрес при хронічному обструктивному захворюванні легень із супутнім хронічним панкреатитом / Я.М. Телекі // Клінічна та експериментальна патологія. – 2008. – Т.2, №2. – С.107-109.

3. Телекі Я.М. Рівень глюкози, інсуліну, С-пептиду у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з хронічним панкреатитом / Я.М. Телекі // Практична медицина. – 2008. - №3 (Том XIV). – С.165-169.

4. Телекі Я.М. Інтенсивність плазмового фібринолізу та протеолізу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Я.М. Телекі // Актуальні питання сучасної медицини: Вісник укр. мед. стомат. академії. – 2009. – Т.9, В.4(28). – Частина 1. – С.216-219.

5. Христич Т.М. Функціональний стан еритроцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Т.М. Христич, Я.М. Телекі, Н.М. Маркевич, Н.В. Гудзовата // Медицина транспорту України. – 2009. - №3. – С.44-46 (*Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків*).

6. Телекі Я.М. Вміст васкулоендотеліального та гранулоцитарного колонієстимулюючого факторів росту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Я.М. Телекі, Т.М. Христич, О.І. Федів, Л.Д. Кушнір // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2009. - №13. – С.225- 227 (*Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків*).

7. Телекі Я.М. Зміни показників фібринолітичної та протеолітичної активності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Я.М. Телекі // Світ медицини та біології. – 2010. - №2. – С.181-183.

8. Телекі Я.М. Клінічні ознаки перебігу хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Я.М. Телекі, Т.М. Христич // Проблеми військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць. – 2008. – Вип. 23. – С. 318-323 (*Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків*).

9. Христич Т.М. Дисфункція ендотелію судин у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Т.М. Христич, Я.М. Телекі, Л.Д. Кушнір, М.О. Гінгуляк // «Гастроентерологія». Міжвідомчий збірник. – Випуск 42. – Дніпропетровськ. – 2009. – С. 267 – 270 (*Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків*).

10. Христич Т.М. Якість життя у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Т.М. Христич, Я.М. Телекі, С.Л. Марунчик, Н.Г. Мацкуляк // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. – Випуск 18. – Книга 2. – Київ, 2009. – С.129-133 (*Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків*).

11. Пат. №48737 Україна, МПК А61К31/00. Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом. Пат. №48737 Україна, МПК А61К31/00. Т.М. Христич, Я.М. Телекі; БДМУ (UA). - № u200911954; Заявл. 23.11.2009; Опубл. 25.03.10; Бюл №6 (*Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків*).

12. Христич Т.М. Значення синдрому системної запальної відповіді у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Т.М. Христич, Я.М. Телекі // Вісник Вінницького Національного медичного університету. – 2008. - №12(1). – С.213-213 (*Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків*).

13. Teleki Y. Carbohydrate Metabolism Disorders in Patients Suffering from Chronic Pancreatitis with Accompanying Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Y. Teleki / Pancreatology. – 2009. – N 9. – P.119-119.

14. Teleki-Prosyana J.M. The system disintegration the antioxidant protection in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with chronic pancreatitis / J.M. Teleki-Prosyana, O.J. Olynyk, V.V. Kostenko // Abstract book IX International congress of medical science (13-16, May, Sofia, Bulgaria). – 2010. – Suppl.1. – Vol. LXII. – P.180-180 (*Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків*).

АНОТАЦІЯ

Телекі Я.М. Клінічно-патогенетичне обґрунтування діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби – Донецький національний медичний університет ім. М.Горького МОЗ України, Донецьк, 2010.

Дисертація присвячена удосконаленню якості діагностики, ефективності лікування та покращанню якості життя хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом на основі вивчення маркерів хронічного персистуючого системного запалення.

Включення до комплексного лікування есенціальних фосфоліпідів сприяло усуненню проявів цитокінового дисбалансу, ендотеліальної дисфункції, покращанню морфофункціональних властивостей еритроцитів, встановленню рівноваги протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові, поліпшенню якості життя пацієнтів. Додавання ж кверцетину до базисного лікування ХОЗЛ із супутнім ХП зумовлювало корекцію оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, фібринолітичної активності плазми крові.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, цитокіни, функціональний стан ендотелію, вуглеводний обмін, пероксидне окиснення, протеоліз, гемостаз, есенціальні фосфоліпіди, кверцетин.

АННОТАЦИЯ

Телеки Я.М. Клиническо-патогенетическое обоснование диагностики и лечения хронического обструктивного заболевания легких с сопутствующим хроническим панкреатитом. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького МЗ Украины, Донецк, 2010.

Диссертация посвящена проблеме улучшения качества диагностики, эффективности лечения и повышения качества жизни больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с хроническим панкреатитом (ХП) на основании изучения маркеров хронического персистирующего системного воспаления.

Обследовано 56 пациентов (мужчин – 36, женщин - 20) с ХОЗЛ (I группа), 60 пациентов (мужчин – 31, женщин - 29) с ХОБЛ с сопутствующим ХП (II группа), 19 (мужчин – 7, женщин - 12) практически здоровых лиц (контрольная группа).

Показано, что у больных с сочетанной патологией на первый план выступают клинические проявления ХОБЛ (одышка, кашель) на фоне минимальных симптомов ХП с преобладанием диспепсического синдрома. Показатели функции внешнего дыхания характеризуются преобладанием

обструктивного типа вентиляционных нарушений с тенденцией к ухудшению вентиляционных нарушений на уровне мелких бронхов и бронхиол.

У больных ХОЗЛ с сопутствующим ХП усиление свободнорадикального окисления липидов, окислительной модификации белков, сопровождается угнетением системы антиоксидантной защиты (снижение уровня ВГ, активности КТ, компенсаторное увеличение ЦП на фоне снижения общей антиоксидантной защиты), что способствует поддержанию локального воспалительного процесса в сосудах, бронхолегочной системе, паренхиме поджелудочной железы (ПЖ). Обнаружена неадекватная активация ГП и Г-S-T у больных ХОЗЛ с сопутствующим ХП, что создает условия для апоптоза клеток, прогрессирования патологического процесса. Именно ее невысокая активность сопровождается торпидным течением заболеваний, прогрессированием нарушений функции внешнего дыхания, диспепсическим и болевым синдромами, которые расценивались как признаки поражения ПЖ.

Цитокиновый профиль у пациентов ХОЗЛ с сопутствующим ХП характеризуется повышением уровня провоспалительных (TNF- α , IL-6) цитокинов на фоне снижения VEGF, G-CSF, что, возможно, является критерием взаимоотношающего течения ХОЗЛ на фоне ХП и неблагоприятным прогностическим признаком для этой категории больных. Неоднозначной оказалась и реакция организма на воспалительный процесс при сочетании ХОЗЛ и ХП: показателями уровня С-РБ составили от 0,30 до 18,80 мг/л у больных изолированным ХОЗЛ и 0,9-39,00 мг/л - в сочетании с ХП, что требует дальнейшего изучения.

У больных ХОБЛ с сопутствующим ХП имеют место интенсивные проявления эндотелиальной дисфункции вследствие увеличения синтеза эндотелина-1, снижение синтеза NO, нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, что может вызывать развитие фиброзных изменений в легких и ПЖ с последующим ремоделированием и прогрессированием дыхательной недостаточности, легочной гипертензии, внешнесекреторной недостаточности ПЖ, значительным снижением качества жизни пациентов.

Снижение скорости кровотока на фоне расширения диаметра сосуда, а также нарушение морфофункциональных свойств эритроцитов повлекли изменения фибринолитической активности крови, у больных ХОЗЛ с сопутствующим ХП, что характеризовалось умеренным снижением СФА на фоне разнонаправленных изменений ФФА, НФА и способствовало микроциркуляторным нарушениям, развитию гиперкоагуляционного синдрома (у 16 (26,6%) человек).

Нормальный уровень глюкозы в крови больных ХОБЛ в сочетании с ХП сопровождается неоднозначными изменениями показателей уровня С-пептида и иммунореактивного инсулина, что отражает (чаще всего) состояние латентно формирующейся инсулинорезистентности.

Установлена и обоснована возможность фармакологической коррекции выявленных изменений с включением в базисную схему лечения пациентов

ХОБЛ с сопутствующим ХП эссенциальных фосфолипидов («Эссенциале форте Н») и кверцетина. Препараты назначали по следующей схеме: «Эссенциале форте Н» - по 2 капсулы три раза в день в течение 1 месяца; кверцетин – по 1,0 г 3 раза в день - 14 дней.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что применение комбинированной терапии с содержанием эссенциальных фосфолипидов и биофлавоноида кверцетина содействует восстановлению метаболических процессов: снижается оксидантно-протеолитическая активность, интенсивность цитокинового воспаления, восстанавливается противooksидантный потенциал, уменьшаются проявления эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляционного синдрома, улучшаются морфофункциональные свойства эритроцитов, что приводит к снижению интенсивности одышки, уменьшению длительности обострения и улучшению качества жизни больных за счет уменьшения активности хронической воспалительной реакции у больных ХОБЛ в сочетании с ХП.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, хронический панкреатит, цитокины, функциональное состояние эндотелия, углеводный обмен, свободнорадикальное окисление, протеолиз, гемостаз, эссенциальные фосфолипиды, кверцетин.

SUMMARY

Teleki Ya.M. The clinico-pathogenetic substantiation of diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease patients with concomitant chronic pancreatitis. – The Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences by speciality - 14.01.02 - internal diseases. – Donetsk National Medical University name after M. Gor'kogo Ministry of Public Health Ukraine, Donetsk, 2010.

The dissertation contains facts of improvement of the quality of the diagnosis, the treatment effectiveness and the patients' quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease patients with concomitant chronic pancreatitis.

Inclusion to the complex treatment of essential phospholipids helped to eliminate manifestations of cytokine imbalance and endothelial dysfunction, to improve morphological properties of erythrocytes, to set proteolytic and fibrinolytic activity of blood plasma equilibrium, improving the quality of life of patients. The addition of kvertsetin to the basic treatment of patients with COPD with concomitant CP caused oxidant-antioxidant homeostasis and plasma fibrinolytic activity correction.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, cytokines, endothelial function, carbohydrate metabolism, free radical oxidation, proteolysis, hemostasis, essential phospholipids, kvertsetin.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВГ	- відновлений глутатіон
ВВЕС	- відносна в'язкість еритроцитарної суспензії
ГВ	- глутатіон відновлений
ГП	- глутатіонпероксидаза
ГТ	- глутатіон-S- трансферази
ЖЄЛ	- життєва ємність легень
ІДЕ	- індекс деформабельності еритроцитів
КТ	- каталаза
МАер.	- малоновий альдегід в еритроцитах
МАпл.	- малоновий альдегід в плазмі
МОШ ₅₀	- максимальна об'ємна швидкість форсованого видиху на рівні 50% ЖЄЛ
МОШ ₇₅	- максимальна об'ємна швидкість форсованого видиху на рівні 75% ЖЄЛ
НФА	- неферментативна фібринолітична активність плазми крові
СФА	- сумарна фібринолітична активність плазми крові
С-РБ	- С- реактивний білок
ОМБ	- окисна модифікація білків
ОФВ ₁	- форсована об'ємна швидкість видиху за першу секунду
ПЗ	- підшлункова залоза
ПОЗ	- протиоксидантний захист
ПОЛ	- пероксидне окиснення ліпідів
ПЗО	- практично здорові особи
ФФА	- ферментативна фібринолітична активність плазми крові
ХОЗЛ	- хронічне обструктивне захворювання легень
ХП	- хронічний панкреатит
ЦП	- церулоплазмін
ЯЖ	- якість життя
G-CSF	- гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
IL-6	-інтерлейкін - 6
IL-10	- інтерлейкін - 10
NO	- монооксиду нітроген
TNF α	- фактор некрозу пухлин альфа
VEGF	- васкулоендотеліальний фактор росту