Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

КРИМСЬКА РЕСПУБЛІКАНСЬКА УСТАНОВА

«НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ ФІЗИЧНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ І МЕДИЧНОЇ КЛІМАТОЛОГІЇ імені І. М. СЄЧЕНОВА »

**Александрова Мирослава Ярославівна**

УДК: 616.248 – 085.838:616 – 036.8+577.118

**Обґрунтування КОМБІНОВАНОЇ ГАЛОАЕРОЗОЛЬТЕРАПІЇ**

**ПРИ ПОРУШЕННЯХ МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ**

14.01.27 – пульмонологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Ялта – 2009

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Ужгородському національному університеті, Науково-практичному об'єднанні "Реабілітація" Міністерства охорони здоров'я України, м. Ужгород.

|  |  |
| --- | --- |
| **Науковий керівник:** | доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Лемко Іван Степанович,** директор Науково-практичного об’єднання "Реабілітація" МОЗ України |
| **Офіційні опоненти:** | доктор медичних наук, професор **Гришин** **Михайло Миколайович**, Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського Міністерства охорони здоров'я України, завідувач кафедри фтизіатрії |
|  | доктор медичних наук, професор **Дзюблик Олександр Ярославович**, Національний Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського, завідувач відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень |

Захист дисертації відбудеться «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р. о \_\_\_\_\_\_\_ 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. Сєченова» МОЗ України (98603, Автономна Республіка Крим, м. Ялта, вул. Мухіна, 8).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Кримської республіканської установи «Науково-дослідний інститут фізичних методів лікування і медичної кліматології імені І.М.Сєченова» МОЗ України (98603, Автономна Республіка Крим, м.Ялта, вул. Мухіна, 8).

Автореферат розісланий «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2009 р.

Вчений секретар спеціалізованої

вченої ради, кандидат медичних наук,

доцент О.Ф.П’янков

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми дослідження.** На сьогодні проблема бронхіальної аст­ми (БА)залишається надзвичайно актуальною, незважаючи на значнукіль­кість досліджень, присвячених вирішенню різноманітних аспектів даної пато­ло­гії (М.В. Москаленко, 2002; Л.О. Яшина, 2002; Ю.І. Фещенко, 2003; M. Castro, 2000; Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006: GINA-2006). За результатами епідеміологічних досліджень, в усіх економічно роз­винутих країнах спостерігається значний ріст частоти і важкості перебігу БА з більш раннім початком захворювання (Ю.І. Фещенко, 2000; М. Фридман, 2001), що пов’язано з погіршенням екологічної ситуації, ростом сенсибілізації до хімічних речовин та фармакологічних засобів (М.С. Регеда, 2004; C.Г. До­нич, 2008; B. Apelberg, 2001; Н. Anderson, 2002; K. Sarlo, 2002). Тому пошук но­вих ефективних методів немедикаментозного відновлювального лікування із за­сто­суванням преформованих фізичних чинників є доцільним та своєчасним (П.Н. Бар­ламов, 2002; С.С. Солдатченко, 2008).

Галоаерозольтерапія (ГАТ) є одним із небагатьох лікувальних фізичних чин­ників, ефективність яких визнана провідними вітчизняними та зарубіжними спе­ціалістами (І.С. Лемко, 2002; А.В. Червинская, 2004), однак існуючі тех­но­логії ГАТ не призводять до відновлення обмінних процесів організму, роль яких у патогенезі БА є доведеною. **Серед них певне місце належить** пору­шен­ням мінерального обміну, який вважають важливою ланкою забезпечення ціліс­но­сті функціонування організму **(**Т.М. Юрина, 2002; А.В. Скальный, 2004; K.Н. Ibs, 2003**). Окремі макро- та мікроелементи відображають активність цілого ря­ду ферментів, а їх вплив на клітинному рівні тісно пов’язаний з концентрацією білків сироватки крові, які виконують транспортну функцію** (Т.В. Буднік, 1998; А.В. Скальный, 2002; Л.В. Шкала, 2003, D. Оberleas, 1999)**.**

**Водночас, недостатньо вивченим є вплив біоелементів на патогенетичні ме­ханізми формування БА та залежність між ступенем важкості перебігу хво­ро­би, застосованою протизапальною терапією і глибиною порушень міне­раль­ної рівноваги.** Дискусійним є питання про роль і місце порушень мінерального об­міну у хворих на БА: розвиваються вони незалежно і є однією зі складових па­то­генезу захворювання, чи зумовлені базисною протизапальною терапією. Не до кінця **встановлений взаємозв’язок між порушенням біоелементного складу кро­ві хворих на БА та системою антиоксидантного захисту, що може становити од­ну із складових механізму розвитку хвороби.**

**Таким чином, порушення мінерального гомеостазу у хворих на БА зали­ша­ється актуальною проблемою сучасної пульмонології і потребує подальшого до­с­лідження та розробки нових методів комплексної корекції.**

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Окремі фраг­менти дослідження виконані в рамках науково-дослідної тематики На­уко­во-практичного об’єднання “Реабілітація” МОЗ України: “Обґрунтування ско­ро­чених режимів комбінованої спелеотерапії у хворих на бронхіальну астму з ура­хуванням функціональних резервів організму” (2005–2007 рр., № дер­жре­єст­ра­ції 01050004140).

**Мета дисертаційної роботи:** підвищити ефективність відновлювального лі­ку­вання хворих на персистуючу бронхіальну астму в залежності від базисної про­тизапальної терапії на основі комплексного аналізу стану мінерального го­мео­стазу та деяких показників системи антиоксидантного захисту з розроб­кою відповідної схеми корекції при їх порушеннях.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити зміни макроелементів сироватки крові (кальцій-фосфорна рів­но­вага) у хворих на персистуючу бронхіальну астму залежно від важкості пе­ре­бі­гу захворювання та об'єму базисної протизапальної терапії.
2. **Вивчити вміст мікроелементів сироватки крові у взаємозв’язку з показ­ни­ками антиоксидантної системи захисту у хворих на персистуючу бронхіальну аст­му в залежності від важкості перебігу захворювання та базисної проти­за­паль­ної терапії.**
3. Розробити диференційовані комплекси комбінованої галоаерозоль­те­ра­пії з врахуванням встановлених порушень мінерального обміну та анти­ок­си­дан­т­­ного захисту.
4. Оцінити клінічну ефективність розроблених комплексів комбінованої гало­аерозольтерапії та визначити їх вплив на якість життя хворих на пер­сис­ту­ючу бронхіальну астму залежно від важкості перебігу захворювання та об’єму застосованої базисної протизапальної терапії.

*Об’єкт дослідження* ***–*** персистуюча бронхіальна астма середньо-важкого та важкого перебігу.

*Предмет дослідження* ***–*** особливості клінічного перебігу персистуючої БА серед­ньо-важкого та важкого перебігу, стан мінерального обміну, активність ме­­та­лоензимів; ефективність розроблених лікувальних комплексів комбіно­ва­ної галоаерозольтерапії, якість життя хворих на персистуючу бронхіальну аст­му.

*Методи дослідження* ***–*** клінічні, функціональні, лабораторні загально-клі­нічні, фотометричний та атомно-абсорбційний, медико-соціологічний та ста­тис­тичний методи.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У хворих на персистуючу БА ви­явлені порушення кальцій-фосфорної рівноваги, що виражається значним де­фі­ци­том вмісту кальцію на фоні достовірного підвищення вмісту фосфору. Гли­би­на порушень кальцій-фосфорного обміну визначається ступенем важкості пе­ре­бігу хвороби та об’ємом базисної протизапальної терапії. Вперше виявлено де­фіцит вмісту заліза та дефіцит вмісту йоду у всіх хворих на персистуючу БА. По­рушення вмісту мікроелементів поєднується зі зниженням активності деяких ком­понентів системи антиоксидантного захисту, що виявляється у зменшенні від­сотку насиченості залізом трансферину, який корелює із вмістом сирова­т­ко­во­го заліза. У всіх хворих на БА виявлено підвищення рівня церулоплазміну, що опосередковано свідчить про активність запального процесу. Встановлено, що рівень церулоплазміну прямо корелює із ФЗД та якістю життя (впливом сим­птомів астми на якість життя) хворих на БА. Вперше застосовано і по­ка­за­но, що додаткове призначення вітамінно-мінеральних комплексів (Са, Cu, Zn, Fe) сприяє відновленню деяких показників (залізо, цинк) мінерального статусу у хворих на персистуючу БА середньо-важкого перебігу. Вперше встановлено за­кономірності дії галоаерозольтерапії в поєднанні з вітамінно-мінеральними ком­плексами на перебіг БА, стан мінерального обміну і рівень металоензимів.

**Практичне значення роботи.** Проведені дослідження показали, що ліку­валь­ні комплекси, доповнені вітамінно-мінеральними складовими, розширюють мож­ливості використання штучного аналогу спелеотерапії при БА, підвищують ефек­тивність проведеного лікування, знижують кількість загострень у від­дале­но­му періоді, що має велике медико-соціальне значення.

У хворих на персистуючу БА середньо-важкого та важкого перебігу на­яв­ний дисбаланс макро- (кальцій, фосфор) та мікроелементів (мідь, цинк, залізо, йод) сироватки крові, який узгоджується з порушенням рівню металоензимів (це­рулоплазмін, трансферин). Глибина порушень визначається важкістю пе­ре­бігу захворювання та об’ємом базисної протизапальної терапії.

На основі аналізу проведених досліджень розроблено комбінований лі­ку­валь­ний комплекс, застосування якого дозволяє покращити показники міне­раль­ного статусу та системи антиоксидантного захисту. Включення в програму від­нов­лювального лікування вітамінно-мінеральних складових сприяє від­нов­ленню показників мінерального статусу у хворих на персистуючу БА середньо-важ­кого перебігу на фоні прийому низьких та середніх доз топічних кор­ти­костероїдів та без базисної протизапальної терапії. При цьому, покращення по­казників мінерального статусу та системи антиоксидантного захисту впливає на відновлення функції системи зовнішнього дихання.

Для хворих з важким перебігом БА з прийомом системних кортико­сте­роїдів, застосування запропонованих форм мінералокорекції в комплексі від­нов­лювального лікування не завжди є достатнім.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дисер­та­ційної роботи використовуються в практичній діяльності Науково-практич­но­го об’єднання «Реабілітація», пульмонологічного відділення Ужгородської цен­т­­ральної міської клінічної лікарні, в Українській алергологічній лікарні, клі­ніч­ній лікарні № 16 м. Києва.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним нау­ко­вим дослідженням. Тема дисертації запропонована науковим керівником, спіль­но з ним визначені мета та завдання роботи. Дисертант самостійно проводила від­бір хворих на персистуючу БА, брала участь у функціональному обстеженні бронхо-легеневої системи та лікуванні хворих, проводила анкетування хворих за допомогою опитувальника AQLQ. Самостійно здійснювала підготовку біоло­гіч­них субстратів для визначення вмісту макро- та мікроелементного складу кро­ві хворих на БА. Дисертанткою проведений патентно-інформаційний по­шук, аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми, статистичний аналіз ре­зультатів дослідження та їх математична обробка, аналіз та інтерпретація по­каз­ників мінерального гомеостазу, системи антиоксидантного захисту та по­каз­ни­ків якості життя обстежених хворих. На основі отриманих даних оформила ди­сертаційну роботу, сформулювала висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної ро­бо­ти доповідались і обговорювались на трьох підсумкових наукових кон­фе­рен­ціях професорсько-викладацького складу (секція медичних наук) Уж­го­род­сько­го національного університету (Ужгород, 2006 р., 2007 р., 2008 р.), Між­наро­д­ній науково-практичній конференції «Міжнародні стандарти лікування та їх впро­вадження в повсякденну діяльність лікаря внутрішньої медицини» (Уж­город, 29 березня 2006 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Ак­ту­альні теоретичні та клінічні аспекти фітотерапії» (19 – 21 квітня 2007 р, сан. «Со­нячне Закарпаття»), Міжнародній науково-практичній конференції «Дов­кіл­ля і здоров‘я людини» (17 – 19 квітня 2008 р. сан. «Квітка полонини»), Все­укра­їн­ській науково-практичній конференції «Спелеотерапія та інші методи лі­ку­вання алергічних захворювань» (24 – 25 вересня 2008 р., смт. Солотвино).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, в тому числі 4 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 5 – в науково-практичному журналі, ма­те­ріалах і тезах конференцій; за фрагментом досліджень отримано позитивне рі­шен­ня на видачу деклараційного патенту на корисну модель.

**Об’єм та структура дисертації.** Робота викладена на 164 сторінках ма­ши­нописного тексту, складається із вступу, п’яти розділів власних досліджень, вис­новків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який вклю­чає 276 джерел, з них – 90 закордонних. Дисертація містить 41 таблицю та 12 ма­люнків.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження**

*Матеріали дослідження.* Матеріалом дисертації стали результати клініко-ла­бораторних досліджень 150 хворих на персистуючу бронхіальну астму (БА) серед­ньо-важкого (126 хворих) та важкого (24 хворих) перебігу у фазі ремісії. Діаг­ноз захворювання встановлювали на основі уніфікованих діагностичних кри­теріїв згідно Наказу МОЗ України за № 128 від 19.03.2007 р. **Для ви­зна­чен­ня ступеню важкості захворювання враховували також рекомендації між­народ­но­го консенсусу з лікування БА (GINA, 2006).** Вік обстежених хворих коливав­ся від 18-ти до 62-х років (середній вік – 40,5 ±2,3 років). За віком хворі розпо­ді­лялись так: 25 (16,7%) хворих ***–*** у віці 18-25 років, 31 (20,7%) хворий – 26-40 ро­ків, 41 (27,3%) хворий – 41-55 років і 53 (35,3%) хворих – у віці старше 55-ти ро­ків. Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб, аналогічних за ві­ком (**41,6±1,3 років**) та статтю до основної групи.

У відповідності із поставленими завданнями, всі хворі були поділені на чо­тири групи дослідження.

І група (n=24) ***–*** хворі на важку персистуючу БА у фазі ремісії, які в якості базис­ної протизапальної терапії отримували системні кортикостероїди (у дозі 20 мг на день в перерахунку на преднізолон) в комбінації з прийомом метил­ксан­тинів (теотард – 200 мкг 2 рази/день). Напади ядухи знімались вживанням β2 – агоністів короткої дії від 2-х до 5-ти інгаляцій на добу, перевагу надавали пре­парату «Сальбутамол».

В ІІ групу (n=66) ввійшли хворі на персистуючу БА середньо-важкого пе­ребігу у фазі ремісії, що вживали топічні кортикостероїди як засіб базисної про­тизапальної терапії у низьких та середніх дозах (250**-**750 мкг/добу) в комбінації з теотардом. Напади ядухи знімали прийомом препарату «Сальбутамол» (до 2-х інгаляцій на добу).

В ІІІ групу (n=30) ввійшли хворі на персистуючу БА середньо-важкого перебігу у фазі ремісії, що вживали топічні кортикостероїди як засіб базисної протизапальної терапії у високих дозах (750**-**1000 мкг на добу) в комбінації з теотардом. Напади ядухи знімали прийомом препарату «Сальбутамол» (до 2-х інгаляцій на добу).

IV групу (n=30) склали хворі на персистуючу БА середньо-важкого пере­бігу у фазі ремісії, що не приймали кортикостероїди як засіб базисної проти­запальної терапії з особистих міркувань. **В комплекс** **лікування** **було включено метилксантини та** «Сальбутамол» за потребою(до 2-х інгаляцій на добу).

*Методи дослідження.* Для верифікації діагнозу та оцінки важкості пе­ребігу захворювання вивчали симптоми хвороби з урахуванням результатів клі­ніч­ного обстеження хворих, показників функції зовнішнього дихання та результатів лабораторних досліджень.

Клінічні прояви, характер перебігу хвороби вивчались за допомогою спе­ціаль­но розробленої схеми. В неї входила наступна інформація: наявність нападів ядухи (нічні та денні симптоми аст­ми), їх перед­віс­ники, частота, важкість та тривалість нападів ядухи; потреба в β2-агоністах короткої дії; харак­те­ристика кашлю і харкотиння, вираженість задишки. Збирались відомості про се­зон­ність загострень, значна увага приділялась вивченню спадкового та алер­гологічного анамнезу.

Визначення показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводилось на мікропроцесорному апараті «Пульмовент-2» (Україна). Визначались: форсо­ва­на життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об’єм форсованого видиху за першу се­кун­­ду (ОФВ1),. максимальна об'ємна швидкість видиху у точці 25% петлі ФЖЄЛ (МОШ25), максимальна об'ємна швидкість видиху у точці 50% петлі ФЖЄЛ (МОШ50), максимальна об'ємна швидкість видиху у точці 75% петлі ФЖЄЛ (МОШ75). Оцінка отриманих показників проводилась у відсотках до належних ве­личин.

Загально-клінічні обстеження включали проведення загальних аналізів кро­ві, сечі, харкотиння, біохімічне дослідження крові з оцінкою показників сис­те­ми антиоксидантного захисту на основі визначення активності метало­ензи­мів-антиоксидантів: церулоплазміну та насиченості трансферину залізом. Виз­на­чення активності церулоплазміну здійснювалось за методом, що ґрунтується на окисленні р-фенілендиаміну за участю церулоплазміну (**Л.М. Овсяннікова, Ф.М. Альохіна, 1999**). Визначення насиченості трансферину залізом прово­ди­лось за методом, що базується на його властивості зв’язувати іони заліза до 1/3 об׳єму в непатологічних сироватках **(М.Г. Творогова, В.Н. Титов, 1991).**

Визначення насиченості трансферину залізом проводилось за формулою:

 залізо сироватки крові

% насичення трансферину = ----------------------------------------------- ×100%

 загальна залізозв׳язуюча здатність

 сироватки

Біоелементний склад сироватки крові визначали атомно-абсорбційним методом та методом плазмової фотометрії: оцінювали концентрації кальцію, фосфору, цинку, заліза, міді та йоду. Забір крові для дослідження проводили натще наступного дня після поступлення пацієнта до стаціонару. Підготовка матеріалу для обох досліджень проводилась методом сухої мінералізації.

Визначення кальцію та фосфору проводилось фотометричним методом при утворенні відновленої гетерополікислоти з молібдатом амонію при довжині хвилі λ = 590 нм, а рівня заліза ***–*** при довжині хвилі λ = 490 нм (за методом В.По­луектова, 1984). Визначення вмісту міді, цинку та йоду проводились на атом­но-абсорбційному комплексі КАС-120.1 з електротермічною атомізацією та комп’ютерною реєстрацією аналітичного сигналу на основній резонансній час­тоті даних елементів **(И. Хавезов, Д. Цалев, 1983).**

З метою оцінки якості життя (ЯЖ) пацієнтів та впливу лікування на пе­ре­біг захворювання до та в кінці курсу лікування проводилось анкетування хво­рих за допомогою опитувальника ЯЖ хворих на БА «The Asthma Quality of Life Ques­tionnaire» (AQLQ), розробленого E. Juniper. Достовірність російської версії AQLQ встановлена Н.Н. Бримкуловим та Т.Д. Калієвою (1999). Дані першого опи­тування характеризували ЯЖ протягом останніх 2-х тижнів до початку ліку­ван­ня, а друге опитування – ефективність проведеного курсу відновлювального лі­кування.

*Методи лікування.* У відновлювальному лікуванні застосовувались пре­фор­мовані фізичні методи (галоаерозольтерапія), лікувальна фізкультура, ма­саж. **У перший день лікування хворі знаходились у середовищі з високо­дис­пер­с­ним аерозолем кам’яної солі 15 хвилин, на другий день час перебування в ка­ме­рі збільшувався до 30 хвилин, на третій – до 45-ти хвилин. З 4-го по 22-й день хворі щоденно отримували інгаляції високодисперсного аерозолю кам’я­ної солі протягом 60 хвилин. Курс лікування складав 22*–* 24 дні (18 – 20 сеансів ГАТ).**

Традиційне відновлювальне лікування (на основі ГАТ) було застосовано у хво­рих всіх обстежуваних груп (ЛК-І). На основі виявлених клініко-лабо­ра­тор­них порушень, 75 хворим різних обстежених груп **додатково до ГАТ було при­зна­чено вітамінно-мінеральний комплекс “Кальцемін” та препарат заліза “Ме­га­ферин”** (ЛК-ІІ). **Вітамінно-мінеральні сполуки призначено з метою корекції мінерального дисбалансу (кальцемін) та впливу на стан антиоксидантної системи захисту (мегаферин) *–*** по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 24 днів кожен **(ЛК-ІІ) (**табл.1)

*Таблиця 1*

**Розподіл хворих на групи в залежності від прийому базисної протизапальної терапії, характеристика лікувальних комплексів**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групихворих | Базисна протизапальнатерапія | Лікувальнікомплекси | Метилксантини | ГАТ | «Кальцемін», «Мегаферин» |
| І (n=24) | Системні кортикостероїди(20 мг на день) | ЛК І (n=12) | **+** | **+** | **-** |
| ЛК ІІ (n=12) | **+** | **+** | **+** (по 1 табл. двічі на день) |
| ІІ (n=66) | Топічні кортикостероїди(250 **-** 750 мкг/добу ) | ЛК І (n=33) | **+** | **+** | **-** |
| ЛК ІІ (n=33) | **+** | **+** | **+** (по 1 табл. двічі на день) |
| ІІІ (n=30) | Топічні кортикостероїди(750 **-** 1000 мкг/добу) | ЛК І (n=15) | **+** | **+** | **-** |
| ЛК ІІ (n=15) | **+** | **+** | **+** (по 1 табл. двічі на день) |
| IV (n=30) | **-** | ЛК І (n=15) | **+** | **+** | **-** |
| ЛК ІІ (n=15) | **+** | **+** | **+** (по 1 табл. двічі на день) |

Для статистичного опису вибірок використали стандартні методи оцінки ва­ріаційних рядів. При цьому визначали середнє арифметичне (M) і помилку се­ред­ньої арифметичної (m). Значущість відмінностей між вибірками оці­ню­ва­ли за допомогою параметричних (t-критерій Ст’юдента) і непараметричних (Т-кри­­терій Вілкоксона, U-критерій Манна-Уїтні) методів для залежних і не­залежних вибірок. Відмінності між відносними частотами встановлювали по t-критерію Ст’юдента. Критерієм достовірності оцінок служив рівень значущості з вка­зів­кою вірогідності помилкової оцінки (р). Оцінка різниці середніх вважалася зна­чу­щою при р<0.05.При виконанні обчислень використано програмний про­дукт STATISTICA 5.5 (фірма StatSoft, США).

**Результати досліджень та їх обговорення**

У відповідності із сучасною класифікацією, у 150 хворих (100% випадків) була діагностована персистуюча форма БА: середньо-важкий перебіг встанов­ле­ний у 126 хворих (84,0% випадків), у 24 хворих (16,0% випадків) ***–*** важкий пе­ребіг захворювання.

Розвиток першого нападу ядухи 33 хворих (22,0%) пов’язували із заго­стре­н­ням хронічного бронхіту, 43 хворих (28,7%) – з пневмонією, 74 хворих (49,3%) – з гост­рими респіраторними вірусними захворюваннями. Наступні на­пади ядухи про­вокували різноманітні фактори зовнішнього середовища, діючи в сукупності або одноосібно. Незалежно від ступеню важкості перебігу захво­рю­вання, про­від­ним етіологічним чинником розвитку загострень були шкідливі чин­ники зов­ніш­нього середовища. Так, полютанти викликали загострення у 45,8% хворих з важ­ким перебігом БА та у 43,7% хворих з БА середньо-важкого пе­ре­бігу. Дещо ниж­чим був вплив інфекційних агентів, як факторів внутріш­ньої природи – у 33,3% та 27,8 % відповідно до ступеню важкості хвороби. Стресові ситуації викликали за­гострення у 16,7% хворих з БА важкого перебігу та у 23,8% хворих із середньо-важ­ким перебігом хвороби. Відповідно до час­то­ти загострень і важкості перебігу БА, пацієнти потребували стаціонарного ліку­вання від 1-2-х до 4-х разів на рік.

В результаті проведених досліджень при поступленні хворих в клініку вста­новлено, що клінічна симптоматика, дані об’єктивного обстеження, інстру­мен­тальні дослідження з оцінкою інтегральних та швидкісних показників ФЗД від­повідають сучасним уявленням про важкість перебігу хвороби і фазу захво­рю­вання. При функціональному обстеженні хворих виявлено помірну гене­ра­лізо­вану обструкцію бронхіального дерева з переважним зниженням прохід­но­сті дрібних бронхів у всіх групах хворих з більш вираженими змінами у хворих І-ї групи, що відповідає важкості перебігу захворювання.

Аналіз стану мінерального гомеостазу показав, що до лікування у всіх гру­пах хворих спостерігається дисбаланс макро- та мікроелементів сироватки кро­ві, глибина якого залежить як від важкості перебігу хвороби, так і від прийому ба­зисної протизапальної терапії. До лікування у всіх хворих достовірно зни­же­ним був рівень сироваткового кальцію на фоні підвищення рівня фосфору сиро­ват­ки крові, що призвело до порушень кальцій-фосфорної рівноваги. Причому, у хворих з БА середньо-важкого перебігу, що не приймали базисну протиза­паль­ну терапію (IV-а група), концентрація кальцію була достовірно вищою (2,28±0,07 ммоль/л), ніж відповідний показник у хворих І – ІІІ-ї груп (в серед­ньому – 2,07±0,08 ммоль/л), незалежно від дози та форми прийому корти­ко­сте­ро­їдів (р1-4<0,05, р2-4 <0,05, р3-4<0,05).

Мікроелементний статус оцінювали за рівнем міді, цинку, заліза та йоду. Вста­новлено дисбаланс всіх мікроелементів порівняно з відповідними показ­ни­ка­ми практично здорових осіб (р0<0,001). Найбільш глибокі порушення обміну мі­ді відмічено у хворих на важку БА (І-а група) – 0,71±0,02 мкг/мл, найменш ви­ражені, але з достовірною різницею порівняно з контролем – у хворих на БА се­редньо-важкого перебігу, що не приймали кортикостероїди (ІV-а група) – 0,64±0,02 мкг/мл (р1-4<0,002). Достовірних відмінностей за рівнем міді у хво­рих на БА середньо-важкого перебігу на фоні прийому різних доз ІГКС (ІІ-а та ІІІ-я групи) та без них (IV-а група) не відмічено, тобто топічні кортикостероїди не справляють вираженого впливу на обмін міді, а виявлений дисбаланс мікро­елементу має компенсаторний характер в умовах хронічної гіпоксії і становить одну із ланок патогенезу розвитку захворювання. Відповідно до підвищення вмісту міді, рівень цинку був найнижчим у хворих І-ї групи (важка БА) – 1,04±0,02 мкг/мл з достовірною різницею між відповідним показником у хво­рих на БА середньо-важкого перебігу на фоні прийому низьких та середніх доз то­пічних кортикостероїдів (ІІ-а група) – 1,11±0,03 мкг/мл, (р1-2<0,001) та у хво­рих, що не приймали кортикостероїди взагалі (IV-а група) – 1,12±0,02 мкг/мл (р1-4<0,001). Вищенаведені дані свідчать про недостатнє засвоєння даного мік­ро­елементу у хворих на важку БА на фоні прийому системних корти­ко­сте­ро­ї­дів. Водночас, топічні кортикостероїди (незалежно від дози прийому) не здій­с­ню­ють впливу на обмін цинку, так як достовірних відмінностей між відпо­від­ним показником ІІ – IV-ї груп обстежених не відмічено. Показник рівня заліза у хво­рих на БА був достовірно нижчим (в середньому – 0,46±0,02 мкг/мл) в по­рів­нянні з відповідним показником практично здорових осіб – 0,68±0,04мкг/мл) (р0<0,001) без достовірної різниці між групами обстежених, тобто він не за­лежав від важкості перебігу хвороби і базисної протизапальної терапії. Вказані дані опосередковано свідчать про певну роль залізодефіциту в патогенетичних ме­ханізмах розвитку БА. Рівень йоду в сироватці крові хворих на БА був також до­стовірно нижчим за відповідний показник практично здорових осіб (р0<0,001). Водночас, відмічено достовірну різницю за рівнем йоду між групою хво­рих, що не приймали кортикостероїди (IV-а група – 0,56±0,03мкг/мл) та інши­ми групами обстежених (І– ІІІ-я групи – в середньому – 0,4±0,03мкг/мл), що пов΄язано із порушенням засвоєння даного мікроелементу на фоні тривалої про­тизапальної терапії (р1-4<0,001, р2-4<0,001 р3-4<0,001).

Таким чином, аналіз стану мінерального гомеостазу в обстежених групах хво­рих виявив дисбаланс рівня макро- та мікроелементів сироватки крові, гли­бина порушень яких залежала як від важкості перебігу БА, так і від об’єму за­сто­сованої базисної протизапальної терапії.

Найбільш виражений дисбаланс макро- та мікроелементів відмічено у хво­рих з важким перебігом БА на фоні прийому системних форм кортикостероїдів (І-а група). У хворих на БА середньо-важкого перебігу на фоні застосування різ­них доз топічних кортикостероїдів (ІІ-а та ІІІ-я групи), достовірних відмін­но­стей між рівнем макро- та мікроелементів крові не встановлено, незалежно від до­зи прийому. В IV-й групі (БА середньо-важкого перебігу без базисної корти­ко­стероїдної терапії) показники мінерального гомеостазу були найбільш наближені до даних групи контролю.

Позитивний кореляційний зв'язок відмічено між показниками мідь-залізо (К=0,68), залізо-цинк (К=0,65), кальцій-залізо (К=0,61), від'ємний зв'язок – між фосфором та залізом (К=-0,74).

Оцінка функціонального стану системи антиоксидантного захисту (АОЗ) про­водилась за визначенням рівня металоензимів з розрахунком коефіцієнту це­ру­лоплазмін/трансферин (Цп/Тф). До лікування у хворих всіх груп вста­нов­ле­но підвищення рівню церулоплазміну (Цп), що має компенсаторний характер в умовах оксидативного стресу та вказує на активність запального процесу. До­стовірну різницю відмічено між відповідним показником хворих на БА серед­ньо-важкого перебігу, які не приймали кортикостероїди (IV-а група) – 36,0±0,9 мг% та хворих з важким перебігом БА на фоні прийому системних форм протизапальної терапії (І-а група) – 39,1±0,9 мг% (р1-4<0,01). Вищенаведені дані свідчать про вищу активність хронічно-прогресуючого запального процесу у хво­рих з важким перебігом хвороби, порівняно з хворими на БА середньо-важ­ко­го перебігу. Водночас, встановлено дефіцит насиченості залізом транс­фе­ри­ну у всіх групах без достовірної різниці між ними (в середньому – 23,5±0,7 % по­рів­няно з 37,1±1,2 % у групі контролю), що вказує на недостатність функ­ціо­ну­ван­ня системи АОЗ у всіх хворих на БА, незалежно від важкості перебігу та при­йому базисної протизапальної терапії. Коефіцієнт Цп/Тф був достовірно ви­щим у всіх групах хворих порівняно з відповідним коефіцієнтом групи конт­ро­лю (0,77±0,01): у хворих І-ї групи (1,75±0,06 – в 2,3 рази вище), в ІІ-й, ІІІ-й гру­пах (1,58±0,03 та 1,64±0,03 відповідно – в 2,05 та 2,1 рази вище), в IV-й групі – 1,46±0,06 (в 1,9 разів вище), що свідчить про недостатність функціонування сис­теми АОЗ (дефіцит насиченості трансферину залізом) в умовах оксидатив­но­го стресу та певної активності хронічного запального процесу (підвищення функ­ціональної активності церулоплазміну).

На підставі виявлених порушень показників мінерального обміну та сис­те­ми АОЗ, хворим було призначено лікувальний комплекс (ЛК-ІІ), в який поряд з традиційним лікуванням на основі ГАТ **додатково включено** **вітамінно-міне­раль­ний комплекс “Кальцемін” та препарат заліза “Мегаферин” з метою ко­рекції виявленого мінерального дисбалансу та порушень системи анти­окси­дант­ного захисту.** Препарати призначали по 1 таблетці двічі на добу кожен, про­тягом курсу ГАТ – 22 – 24 дні.

Групи хворих (за призначенням різних ЛК) були ідентичні за важкістю клі­ніч­ного перебігу захворювання, порушеннями в системі зовнішнього дихання, без істотних відмінностей між лабораторними показниками (рівень макро- та мік­роелементів, показники системи антиоксидантного захисту).

Загальну ефективність проведеного лікування оцінювали комплексно, шля­хом співставлення клінічних, функціональних та лабораторних даних при по­ступ­ленні хворих в клініку і при їх виписці після застосування різних ліку­валь­них комплексів. Встановлено, що ефективність лікування хворих на персисту­ючу БА залежала від ступеню важкості захворювання, об’єму застосованої базисної протизапальної терапії та запропонованого лікувального комплексу.

Так, у хворих ІІ – IV-ї обстежених груп (БА середньо-важкого перебігу на фо­­ні прийому різних доз топічних кортикостероїдів та без базисної про­ти­за­паль­ної терапії), відмічено більш виражений лікувальний ефект за ЛК-ІІ по­рів­няно з тра­диційним методом лікування (за ЛК-І), що проявлялось більшим ре­гресом па­то­логічних симптомів БА, більшим приростом показників ФЗД та по­кращенням ла­бораторних показників (вміст макро- та мікроелементів, рівень металоензимів). Од­нак, у хворих з важким перебігом БА (І-а група), достовірної різниці в динаміці клі­ніко-функціональних та лабораторних показників після різних ЛК не спо­сте­рі­га­лось, хоча відмічено достатній лікувальний ефект обох запропонованих мето­дик.

Для комплексної оцінки динаміки клінічних показників під впливом ліку­вання із застосуванням різних ЛК визначався середній відсоток позитивного клі­нічного ефекту (С%ПКЕ), що включав зникнення і/або зменшення вира­же­но­сті основних симптомів БА, які визначають важкість перебігу захворювання (зник­нення і/або зменшення частоти денних та нічних нападів ядухи, кашлю, за­дишки при фізичному навантаженні, сухих хрипів).

У хворих на персистуючу БА середньо-важкого перебігу на фоні прийому різ­них доз топічних кортикостероїдів (ІІ-а та ІІІ-я групи) та без базисної про­ти­за­пальної терапії (IV-а група) відмічено різницю в динаміці змін С%ПКЕ між ЛК з більшим відсотком відсутності симптомів хвороби після ЛК-ІІ. Найбільш зна­чний відсоток зменшення і/або відсутності основних симптомів БА від­мі­че­но у хворих ІІ -ї та IV-ї груп з більш вираженим лікувальним ефектом після ЛК-ІІ. В ІІІ-й групі обстежених хворих (БА середньо-важкого перебігу на фоні при­йому ви­соких доз топічних кортикостероїдів) також отримано позитивну динаміку по­казників С%ПКЕ, однак зміни були менш вираженими, ніж у хворих ІІ -ї та IV-ї груп. У хворих на важку БА різниці між динамікою змін С%ПКЕ під впли­вом лікування за різними ЛК не відмічено, що свідчить про недостатню ефек­ти­в­­ність застосованого методу мінералокорекції для хворих з важким перебігом БА.

Аналіз динаміки показників легеневої вентиляції у хворих на персистуючу БА середньо-важкого перебігу (ІІ– IV-а групи) також підтвердив більшу ефек­тив­ність ЛК-ІІ порівняно з ЛК-І, що проявлялось більшим відсотком приросту до­сліджуваних показників ФЗД після комбінованої ГАТ.

Так, у хворих ІІ -ї групи приріст ФЖЄЛ становив 11,2 % після ЛК-І (р1<0,05) та 14,2% – після ЛК-ІІ (р2<0,002). Відмічено достовірну динаміку при­ро­сту ОФВ1, який після ЛК-І зріс на 9,6 % (р1<0,05), а після ЛК-ІІ – на 16,8 % (р2<0,002). Аналогічну динаміку приросту показників ФЗД відмічено у хворих ІІІ -ї групи: приріст ФЖЄЛ становив 8,8 % (р1<0,05) після ЛК-І та 13,4 % – піс­ля ЛК-ІІ (р2<0,002). Покращення бронхіальної прохідності підтверджувалось дос­товір­ним ростом швидкісних показників, які характеризують прохідність круп­них (МОШ25) та середніх (МОШ50) за калібром бронхів. Найбільш вира­же­на пози­тивна динаміка приросту показників ФЗД відмічена у IV-й групі хворих: при­ріст ФЖЄЛ становив 11,4 % після ЛК-І (р1<0,05) та 15,8 % – після ЛК-ІІ (р2<0,001). Позитивна динаміка росту ФЖЄЛ підтверджена ростом показника ОФВ1, приріст якого становив 11,8 % після ЛК-І (р1<0,002) та 18,5 % – після ЛК-ІІ (р2<0,001).

Отже, аналіз динаміки показників бронхіальної прохідності та легеневої вен­тиляції у хворих на БА середньо-важкого перебігу (ІІ – IV-а групи) довів біль­шу ефективність застосування комбінованої ГАТ з включенням в програму від­нов­лювального лікування вітамінно-мінеральних комплексів, що під­твер­дже­но більшим відсотком приросту показників ФЗД.

Аналіз динаміки показників ФЗД у хворих на важку БА (І-а група) показав до­стовірне підвищення як інтегральних, так і швидкісних показників ФЗД після обох ЛК, але без різниці між ними. Так, приріст ФЖЄЛ становив 7,3 % після ЛК-І (р1<0,05), та 7,5 % – після ЛК-ІІ (р2<0,05) , приріст ОФВ1 – 9,3 % після ЛК-І та 10,5 % після ЛК-ІІ з достовірною різницею показників до та після лікування (р<0,05), але без суттєвої різниці між ЛК.

Таким чином, відновлювальне лікування на основі ГАТ у хворих на пер­сис­туючу БА справляє значний лікувальний ефект, однак, він є більш вираже­ним після застосування комбінованого лікування на основі ГАТ з додатковим призначенням вітамінно-мінеральних сполук для хворих із середньо-важким перебігом хвороби (ІІ – IV-а групи). Одержаний результат підтверджується зник­ненням та/або зменшенням вираженості основних клінічних симптомів БА та достовірним приростом показників ФЗД. У хворих на важку БА достовірної різниці в динаміці клініко-функціональних показників між ЛК не відмічено.

Аналіз змін показників мінерального статусу у хворих на персистуючу БА також показав більшу ефективність застосування ЛК-ІІ для хворих з середньо-важким перебігом БА (ІІ– IV-а групи).

Найкращий результат за динамікою показників мінерального гомеостазу от­ри­­мано в ІІ -й та IV-й групах хворих. У хворих IV-ї групи після ЛК-ІІ від­міче­но при­­ріст показників кальцію, заліза та цинку практично до нормальних вели­чин з до­стовірною різницею між ЛК (р1-2<0,05). Вміст кальцію зріс до 2,58±0,1 ммоль/л (р2<0,001), заліза – до 0,66±0,06 мкг/мл (р2<0,05), цинку – до 1,36±0,1 мкг/мл (р2<0,002). Відмічено також достовірний ріст рівня йоду – до 0,56±0,05 мкг/мл (р2<0,002). У хворих ІІ -ї групи в ході лікування за ЛК ІІ відмічено аналогічну динаміку показників рівня кальцію, заліза та цинку з достовірною різницею між ЛК (р1-2<0,05). Так, рівень кальцію підвищився до 2,4±0,07 ммоль/л (р2<0,001), рі­вень заліза – до 0,68±0,04 мкг/мл (р2<0,05), рівень цинку зріс практично до нор­мальних величин – до 1,3±0,09 мкг/мл (проти 1,36±0,08 мкг/мл групи кон­тро­лю), рівень йоду – до 0,55±0,05 мкг/мл (р2<0,05). У хворих ІІІ-ї групи слід від­мітити достовірне підвищення рівня кальцію сироватки крові після за­стосуван­ня ЛК ІІ – до 2,38 ммоль/л (р2<0,05) з достовірною різницею між ЛК (р1-2<0,05). Відмічено також достовірні зміни рівнів заліза та йоду після ЛК-ІІ (р2<0,05), однак динаміка є менш вираженою, ніж у хворих ІІ-ї та IV-ї груп без достовірної різниці між ЛК.

У хворих на важку БА на фоні прийому системних кортикостероїдів (І-а гру­па) достовірну різницю відмічено лише за динамікою рівня кальцію сиро­ват­ки крові після ЛК-ІІ. Щодо змін мікроелементів, то достовірної різниці не від­мічено, не­залежно від ЛК, що свідчить про недостатню ефективність додат­кового за­сто­су­ван­ня мінералокорекції для хворих з важким перебігом хвороби (див. табл. 2).

Аналіз динаміки показників системи АОЗ показав, що у хворих на пер­сис­ту­ючу БА під впливом ГАТ відбуваються позитивні зміни рівня металоензимів. Од­нак, динаміка їх є більш вираженою після застосування комбінованого ліку­ван­ня з включенням в програму вітамінно-мінеральних складових за мето­ди­кою ЛК-ІІ у хворих на БА середньо-важкого перебігу (ІІ –IV-а групи) (див. табл.2). Це проявляється у достовірному підвищенні рівня насиченості залізом трансферину крові після ЛК-ІІ, після ЛК-І достовірних змін не спостерігалось в жодній з обстежених груп. Підвищення рівня насиченості трансферину залізом справляє позитивний вплив на перебіг захворювання через відновлення рівноваги між системою АОЗ та вільнорадикальним окисленням.

Найбільш виражений ріст відсотку насиченості трансферину залізом від­мі­че­но в ІІ -й та IV-й групах – до 31,9±1,5 % та до 34,2±0,5 % відповідно (по­каз­ник в групі контролю – 37,1±1,2 %). У хворих ІІІ -ї групи також відмічено до­сто­­вірний ріст відсотку насиченості трансферину залізом після ЛК-ІІ, однак змі­ни є не на­стільки вираженими. У хворих з важким перебігом БА достовірних змін в ди­на­мі­ці насиченості трансферину не відмічено, незалежно від засто­со­ва­ного ЛК.

Таблиця 2

# Динаміка показників мінерального статусу та системи антиоксидантного захисту

**у хворих на персистуючу БА під впливом лікування, (М±m)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Контроль,n=25 | І група, n=24 | ІІ група, n=66 | ІІІ група, n=30 | IV група, n=30 |
| до лікування | ЛК І, n=12 | ЛК ІІ, n=12 | до лікування | ЛК І, n=33 | ЛК ІІ, n=33 | до лікування | ЛК І, n=15 | ЛК ІІ, n=15 | до лікування | ЛК І, n=15 | ЛК ІІ, n=15 |
| Кальцій (Са),ммоль/л | 2,64±0,12 | 1,97±0,08 | 2,07±0,02\* | 2,19±0,07\*▼ | 2,06±0,04 | 2,21±0,04\* | 2,4±0,07\*▼ | 2,05±0,07 | 2,19±0,06\* | 2,38±0,08\*▼ | 2,28±0,07 | 2,48±0,08\* | 2,58±0,1\*▼ |
| Фосфор неорганічний (Р2О5), ммоль/л | 3,11±0,14 | 3,81±0,17 | 3,65±0,2 | 3,62±0,14 | 3,62±0,07 | 3,6±0,12 | 3,49±0,08 | 3,64±0,11 | 3,57±0,1 | 3,53±0,1 | 3,31±0,12 | 3,22±0,15 | 3,17±0,15 |
| Мідь (Сu),мкг/мл | 0,53±0,03 | 0,71±0,02 | 0,68±0,08 | 0,64±0,04 | 0,65±0,02 | 0,65±0,04 | 0,62±0,02 | 0,68±0,04 | 0,64±0,09 | 0,59±0,04 | 0,64±0,02 | 0,61±0,07 | 0,59±0,02 |
| Цинк (Zn),мкг/мл | 1,36±0,1 | 1,04±0,02 | 1,08±0,07 | 1,09±0,07 | 1,11±0,03 | 1,15±0,06 | 1,3±0,09\*▼ | 1,12±0,02 | 1,11±0,07 | 1,17±0,1 | 1,08±0,08 | 1,17±0,08 | 1,36±0,07\*▼ |
| Залізо (Fe), мкг/мл | 0,68±0,04 | 0,45±0,03 | 0,47±0,03 | 0,50±0,04 | 0,46±0,02 | 0,48±0,03 | 0,58±0,05\*▼ | 0,47±0,04 | 0,48±0,05 | 0,54±0,02\* | 0,5±0,04 | 0,52±0,05 | 0,66±0,06\*▼ |
| Йод (І),мкг/мл | 0,71±0,03 | 0,38±0,04 | 0,37±0,02 | 0,41±0,05 | 0,4±0,03 | 0,48±0,03\* | 0,55±0,05\* | 0,41±0,02 | 0,41±0,04 | 0,45±0,01\* | 0,56±0,03 | 0,47±0,05 | 0,58±0,05\*▼ |
| Церулоплазмін, Мг % | 28,5±0,1 | 39,1±0,9 | 35,6±0,7\* | 34,3±0,45\* | 37,7±0,6 | 33,6±0,6\* | 32,5±0,7\* | 38,2±0,8 | 33,14±0,9\* | 33,0±0,8\* | 36,0±0,9 | 32,4±0,7\* | 31,8±0,9\* |
| Насиченість залізом трансферину, %  | 37,1±1,2 | 22,3±0,9 | 23,2±1,3 | 25,0±1,1 | 23,6±0,6 | 25,4±0,8 | 31,9±1,5\*▼ | 23,3±0,6 | 24,7±1,2 | 27,0±0,6\*▼ | 24,7±0,8 | 25,3±0,7 | 34,2±0,5\*▼ |

Примітка: \*– достовірна різниця до та після відновлювального лікування (р<0,05); ▼– достовірнарізниця між ЛК.

Слід відмітити, що динаміка показників насиченості трансферину залізом пря­мо корелює з ростом показника сироваткового заліза (К=0,67) та з дина­мі­кою швидкісного показника МОШ50 (К=0,66), що відображає певний взає­мо­зв’я­зок між станом системи антиоксидантного захисту, рівнем біоелементів та по­казниками бронхіальної прохідності.

Рівень церулоплазміну сироватки крові достовірно змінився під впливом лікування у всіх групах хворих, незалежно від ЛК і без достовірної різниці між ними. Вищевказані дані опосередковано вказують на зниження активності за­паль­ного процесу і свідчать про достатній лікувальний ефект обох застосованих ме­тодик. Слід зазначити, що рівень Цп прямо корелює з інтегральним показ­ником ФЖЄЛ (К=0,54), що вказує на певний взаємозв’язок між активністю запаль­ного процесу і функцією зовнішнього дихання.

Ефективність комплексного лікування з використанням різних ЛК оці­ню­валась також за динамікою загального індексу якості життя (ЯЖ) хворих, вра­хо­вуючи, що до лікування всі вони мали достовірно низькі показники за пара­метрами оцінки клінічного стану, фізичного статусу, впливу факторів нав­ко­лишнього середовища та емоцій на ЯЖ, що є складовими загального індексу. Слід відмітити, що у хворих І -ї групи до лікування загальний індекс ЯЖ (2,27±0,15 балів) був достовірно нижчим за відповідний показник ІІ -ї – IV-ї груп, що вказує на більшу залежність від хвороби пацієнтів з важким перебігом БА. У хворих ІІ -ї групи загальний індекс ЯЖ становив 3,32±0,1 балів, в ІІІ -й групі – 3,36±0,09 балів, у хворих IV-ї групи – 3,23±0,06 балів.

Після проведеного відновлювального лікування за різними ЛК у хворих ІІ – IV-ї груп відбувається достовірний ріст загального індексу ЯЖ, однак після ЛК-ІІ даний показник є вищим, що свідчить про меншу залежність від хвороби та більшу фізичну активність хворих після застосування ЛК-ІІ. Так, у хворих ІІ -ї групи показник зріс до 4,0±0,09 балів після ЛК-І та до 4,2±0,09 балів – після ЛК-ІІ, в ІІІ -й групі – до 3,8±0,06 балів після ЛК-І та до 4,0 ±0,07 балів – після ЛК-ІІ, в IV-й групі – до 4,1±0,06 балів та до 4,3±0,07 балів відповідно (р1-р2<0,05). У хворих І -ї групи загальний індекс ЯЖ зріс до 3,4±0,07 балів після ЛК-І та до 3,42±0,07 балів після ЛК-ІІ, без достовірної різниці між лікувальними комплексами.

Позитивний кореляційний зв'язок відмічено між рівнем Цп та впливом сим­птомів астми на ЯЖ (К=0,7). Від’ємний кореляційний зв'язок виявлений між інтегральними показниками функції зовнішнього дихання (ФЖЄЛ, ОФВ1) та показниками, які відображають вплив симптомів астми на ЯЖ (К = -0,72; -0,64).

Таким чином, лікування за ЛК ІІ є більш ефективним порівняно з традиційною ГАТ у хворих на персистуючу БА середньо-важкого перебігу, що підтверджується більшим регресом патологічних симптомів БА, більшим відсотком приросту показників ФЗД та покращенням показників мінерального статусу і системи антиоксидантного захисту. Більш виражений лікувальний ефект ЛК-ІІ підтверджено також достовірним ростом загального індексу ЯЖ.

**ВИСНОВКИ**

 Дисертаційна робота обґрунтовує новий підхід до вирішення актуальної задачі клінічної пульмонології – підвищення ефективності лікування хворих на бронхіальну астму за рахунок покращення стану макро- та мікроелементного складу сироватки крові, впливу на систему антиоксидантного захисту шляхом вдосконалення схем відновлювальної терапії призначенням вітамінно-мінераль­них комплексів.

1. У хворих на персистуючу бронхіальну астму виявляється виражений дефіцит рівня кальцію (зниження до 2,09±0,07 ммоль/л, група контролю – 2,64±0,12 ммоль/л) на фоні достовірного підвищення рівня фосфору (зростання до 3,6±0,1ммоль/л, група контролю – 3,11±0,14 ммоль/л). Глибина порушень каль­цій-фосфорної рівноваги залежить від ступеню важкості хвороби та про­ве­дення базисної протизапальної терапії: найбільш виражені зміни спосте­рі­га­ються у хворих з важким перебігом БА на фоні прийому системних форм базис­ної кортикостероїдної терапії.
2. При персистуючій бронхіальній астмі виявляється підвищення рівня мі­ді сироватки крові (зростання до 0,67±0,03 мкг/мл, група контролю – 0,53±0,03мкг/мл), яке узгоджується з підвищенням рівня церулоплазміну. Зни­жен­ня рівня заліза у всіх хворих (в середньому до 0,47±0,03 мкг/мл, проти 0,68±0,04 мкг/мл групи контролю) корелює із зниженням насиченості залізом транс­ферину крові, що відображає взаємозв’язок між рівнем мікроелементів та сис­темою антиоксидантного захисту. Глибина порушень вказаних показників виз­начається важкістю перебігу захворювання, однак не залежить від базисної кор­тикостероїдної терапії.
3. Додаткове призначення вітамінно-мінеральних комплексів сприяє від­нов­ленню деяких показників мінерального обміну у хворих із середньо-важким перебігом бронхіальної астми. Позитивна динаміка показників мінерального го­ме­остазу є найбільш вираженою у хворих, що не приймали топічні корти­ко­сте­роїди в якості базисної терапії (підвищення рівня кальцію до 2,58±0,1 ммоль/л, за­ліза – до 0,66±0,06 мгк/мл, цинку – до 1,36±0,07 мкг/мл, тобто практично до нор­мальних величин).
4. Комбінована галоаерозольтерапія у хворих із середньо-важким пере­бі­гом бронхіальної астми призводить до достовірного підвищення насиченості залі­зом трансферину крові (до 33,2±0,7 %). Динаміка показника найбільш вира­жена у хворих, що не приймали топічні кортикостероїди або ж приймали їх в низьких та середніх дозах.
5. Включення в лікувальний курс вітамінно-мінеральних складових сприяє більш вираженому регресу основних симптомів бронхіальної астми, що супроводжується достовірним приростом показників функції зовнішнього дихання у хворих із середньо-важким перебігом захворювання.
6. Під впливом комбінованої галоаерозольтерапії у хворих на персисту­ючу бронхіальну астму середньо-важкого перебігу спостерігається більш вира­жений ріст загального індексу ЯЖ, динаміка показника не залежить від дози ба­зисної протизапальної терапії.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. **В комплекс обстеження хворих на бронхіальну астму середньо-важкого перебігу поряд із загальноприйнятими методами доцільно включати визначення макро- (кальцій, фосфор) та мікроелементів (мідь, цинк, залізо, йод) сироватки крові з оцінкою активності металоензимів-антиоксидантів (церулоплазмін, насиченість залізом трансферину).**
2. Загальноприйняті методики галоаерозольтерапії не призводять до нор­ма­лізації обмінних процесів (мінеральний гомеостаз), роль яких патогенезі за­хво­рювання є визначеною. Порушення біоелементного спектру **сироватки** крові мо­же служити підґрунтям для уточнення галоаерозольтерапії для хворих на брон­хіальну астму з врахуванням важкості перебігу захворювання та об’єму про­тизапальної терапії.
3. **Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму повинно прово­ди­тися диференційовано і включати вітамінно-мінеральні сполуки**, як компонент пато­генетичної терапії для покращення показників мінерального обміну, сис­те­ми антиоксидантного захисту та досягнення більш вираженого загально-клініч­ного ефекту.
4. Фармакологічна корекція (використання «Кальцеміну» та «Мегафе­ри­ну») в поєднанні з галоаерозольтерапією може бути рекомендована хворим на персистуючу бронхіальну астму середньо-важкого перебігу, які приймають інгаляційні кортикостероїди в якості базисної протизапальної терапії при виявленні в них мінерального дисбалансу. Препарати слід призначати про­тягом всьо­го курсу галоаерозольтерапії – 22 – 24 дні по 1 табл. двічі на день ко­жен з про­веденням контрольних досліджень в кінці лікування.
5. Хворим з важким перебігом бронхіальної астми комплекси віднов­лю­валь­ного лікування необхідно підбирати індивідуально в залежності від сту­пеню вираженості мінерального дисбалансу, так як застосування комбінованої галоаерозольтерапії у визначених дозах не завжди є достатнім.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Лемко І.С. Клініко-патогенетична характеристика перебігу бронхі­аль­ної астми у хворих під впливом реабілітаційних немедикаментозних заходів / І.С. Лемко, М.Я. Александрова // Науковий вісник Ужгородського універ­сите­ту. Серія «Медицина». – 2006. – вип. 28. – С.64–67. (Дисертантка проводила лі­те­ратурний аналіз по темі публікації, клініко-лабораторне обстеження хворих, ана­ліз отриманих результатів та підготовку статті до друку).
2. Александрова М.Я. Бронхіальна астма: динаміка змін клініко-епіде­міо­ло­гічних показників по м. Ужгород за період з 2003 по 2005 рр. / М.Я. Алек­санд­рова, О.І. Лемко, О.В. Зимокосова // Науковий вісник Ужгородського уні­вер­ситету. Серія «Медицина». – 2008. – вип.33. – С.75–79. (Дисертантка про­ве­ла аналіз епідеміологічних показників, що характеризують бронхіальну астму на основі звернень пацієнтів в лікувальні установи м. Ужгорода, порівнювала їх з відповідними показниками по Україні за звітний період, оформила пуб­лікацію).
3. **Александрова М. Я. Зміни рівню мікроелементів та показників анти­оксидантного захисту у хворих на персистуючу бронхіальну астму в залежності від базисної протизапальної терапії / М. Я. Александрова // Актуальні питання курортології, фізіотерапії та медичної реабілітації: праці Кримської респуб­лікан­ської установи «НДІ ім. Сєченова» Ялта: Кримська республіканська уста­нова «НДІ ім. Сєченова», 2008 р. – Том ХІХ. – част. 1. – С. 166 – 174.**
4. Александрова М.Я. Особливості імунологічного статусу у хворих на брон­хіальну астму / М.Я. Александрова // Науковий вісник Ужгородського уні­верситету. Серія «Медицина». – 2008. – вип.34. – С.52–54.
5. Александрова М. Я. Спосіб оптимізації реабілітаційного лікування хво­рих на бронхіальну астму. – Деклараційний патент на корисну модель (пози­тив­не рішення): заявка № u 2008 10629 від 09. 12. 2008 р., № 16703/1.
6. Горленко О.М. Кашель як симптом, шляхи корекції / О.М. Горленко, О.Ю. Александров, М.Я. Александрова // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфек­тологія. – 2006. – № 2(03). – С.51–54. (Дисертантка проводила підбір літе­ра­тури по темі публікації, клінічне обстеження та лікування хворих, сфор­му­лювала висновки, оформила публікацію).
7. Александрова М.Я. Роль та місце фітотерапії в комплексі віднов­лю­вального лікування хворих на бронхіальну астму / М.Я. Александрова // Ма­теріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні теоретичні та клінічні аспекти фітотерапії» – Ужгород. – 2007. – С.118–121.
8. Александрова М.Я. Екологічні аспекти формування бронхіальної астми / М.Я. Александрова, В.М. Пітюлич // Матеріали міжнародної науково-прак­тич­ної конференції «Довкілля і здоров’я людини» – Ужгород. – 2008 р.– С.171–173. (Автором вибрано напрямок дослідження, проведено аналіз літературних джерел, анкетування хворих та статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено матеріал до друку).
9. Александрова М.Я. Визначення впливу галоаерозольтерапії на показ­ни­ки якості життя хворих на бронхіальну астму / М.Я. Александрова // Збірник тез. ХІІ конгрес світової федерації Українських лікарських товариств – Івано-Фран­ківськ-Київ-Чікаго. – 2008 р. – С.173.
10. Александрова М.Я. Психосоматична характеристика хворих на брон­хіальну астму / М.Я. Александрова // Матеріали ІІ Національного Конгресу ліка­рів внутрішньої медицини «Міждисциплінарний підхід до впровадження сучас­них рекомендацій з діагностики та лікування захворювань внутрішніх ор­ганів у клінічну практику» – Київ. – 2008 р. – С.6–10.

**АНОТАЦІЯ**

**Александрова М.Я.** **Обґрунтування комбінованої галоаерозольтерапії при порушеннях мінерального обміну у хворих на бронхіальну астму**. – Ру­копис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеці­альністю 14.01.27 – пульмонологія. Кримська республіканська установа «Нау­ково-дослідний інститут фізичних методів лікування і медичної кліма­тології імені І.М. Сєченова» – Ялта, 2009 р.

Дисертація присвячена проблемі відновлювального лікування хворих на брон­хіальну астму. Представлено патогенетичне обґрунтування і нове вирі­шен­ня наукової задачі – комплексного лікування хворих з бронхіальною астмою, яке базується на додатковому призначенні вітамінно-мінеральних комплексів з метою здійснення впливу на показники мінерального гомеостазу та системи антиоксидантного захисту. Доведено досягнення більш вираженого клінічного ефекту відновлювального лікування на основі галоаерозольтерапії в поєднанні з додатковим призначенням вітамінно-мінеральних комплексів. Встановлено, що на відміну від традиційного лікування, в основі клінічного ефекту комбінованої галоаерозольтерапії є нормалізація показників мінераль­ного статусу, віднов­лення активності металоензимів-антиоксидантів.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, клінічний перебіг, мінеральний гомео­стаз, антиоксидантна система захисту, якість життя, галоаерозольтерапія, віта­мін­но-мінеральні комплекси.

**АННОТАЦИЯ**

**Александрова М.Я. Обоснование комбинированной галоаэрозоль­тера­пии при нарушениях минерального обмена у больных бронхиальной астмой.** – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата 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, 2009 г.

Диссертация посвящена улучшению результатов восстановительного ле­че­ния больных бронхиальной астмой. Представлено патогенетическое обо­сно­ва­ние и новое решение научной задачи – коррекции метаболических наруше­ний при бронхиальной астме на основании комплексного использования вита­мин­но-минеральных соединений.

Материалом диссертации стали результаты клинико-лабораторных иссле­до­ваний 150 больных персистирующей бронхиальной астмой среднетяжелого (126 больных) и тяжелого течения (24 больных) в фазе ремиссии в возрасте от 18-ти до 62-х лет (средний возраст – 40,5±2,3 года), которые поступали на вос­становительное лечение в Научно-практическое объединение «Реабилитация» г. Ужгород. В соответствии с поставленными задачами, больные были разде­ле­ны на четыре группы наблюдения в зависимости от тяжести заболевания и при­е­ма базисной противовоспалительной терапии. У больных проведено иссле­до­ва­ние уровня макро- (кальций, фосфор) и микроэлементов (медь, цинк, железо, йод) плазмы крови и связанных с ними металлоэнзимов-антиоксидантов (церу­ло­плазмина и насыщенности железом трансферрина крови). С целью изучения влияния болезни на качество жизни, проведено анкетирование больных с использованием международного опросника «The Asthma Quality of Life Ques­tion­naire» (AQLQ), рaзработанного проф. E. Juniper.

Установлено, что глубина нарушений показателей минерального статуса и анти­оксидантной системы зависела от тяжести течения заболевания и приема базис­ной противовоспалительной терапии. Так, наиболее выраженный дис­ба­ланс исследуемых лабораторных данных, подтвержденный наиболее низким индек­сом качества жизни, выявлен у больных с тяжелым течением болезни с приемом системных форм кортикостероидной терапии.

На основании выявленного дисбаланса показателей минерального гомео­стаза и системы антиоксидантной защиты, был разработан комбинированный лечеб­ный комплекс на основании галоаэрозольтерапии с дополнительным использованием витаминно-минеральных соединений.

Доказан более выраженный клинический эффект комбинированной гало­аэро­зольтерапии с использованием витаминно-минеральных соединений у боль­ных бронхиальной астмой среднетяжелого течения. Положительная дина­ми­ка клинических показателей подтверждена достоверным приростом пока­зате­лей функции внешнего дыхания. Установлено также, что улучшение пока­зателей минерального гомеостаза (уровень макро- и микроэлементов плазмы крови) и системы антиоксидантной защиты обуславливает восстановление функ­ции системы внешнего дыхания, что проявляется нормализацией брон­хиальной проходимости и легочной вентиляции.

Доказано, что влияние комбинированной галоаэрозольтерапии с приме­нени­ем витаминно-минеральных соединений приводит к улучшению пока­зателей минерального статуса и восстановлению активности металлоэнзимов-анти­оксидантов у больных с среднетяжелым течением болезни. Более выра­женный лечебный эффект комбинированной галоаэрозольтерапии подтвержден достоверным ростом общего индекса качества жизни, что указывает на большую эффективность представленной методики.

На основании изучения непосредственных и отдаленных (через 1 год) резуль­татов лечения доказано, что применение дифференцированного подхода к восстановительному лечению больных бронхиальной астмой с учетом глу­бины нарушений минерального статуса и системы антиоксидантной защиты, спо­собствует повышению эффективности восстановительного лечения, улуч­ше­нию качества жизни больных, приводит к уменьшению количества обо­стре­ний болезни, что имеет большое медико-социальное значение.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, клиническое течение, минераль­ный гомеостаз, антиоксидантная система защиты, качество жизни, витаминно-минеральные комплексы.

**ANNOTATION**

**Aleksandrova M.Yа. Substantiation of the combined haloaerosoltherapy use at disorders of mineral metabolism in patients with а bronchial asthma.** – Manuscript.

Thesis for the Candidate of Medical Sciences degree by specialty 14.01.27 – pul­mo­nology. Crimean republican establishment «Scientific-research institute of phy­si­cal methods of treatment and medical climatology named after I.M. Sechenov» – Yalta, 2009.

The dissertation is devoted to the problem of rehabilitation of patients with bronchial asthma. The pathogenic substantiation and new way of solution of the actual scientific problem – correction of metabolic disturbances at patients with bronchial asthma, which is based on the additional prescription of vitamin-mineral complexes influencing on the mineral homeostasis and the antioxidant system, is presented. An earlier clinical effect was reached in the group of patients, who received rehabilitation treatment on the base of haloaerosoltherapy in combination with vitamin-mineral complexes. It was found that in contradiction to the traditional treatment, normalization of mineral homeostasis and rehabilitation of metalоenzymes-antioxidants activity is on the base of clinical effect of combined haloaerosoltherapy.

**Keywords:** bronchial asthma, clinical duration, mineral homeostasis, antioxidant defense system, quality of life, haloaerosoltherapy, vitamin-mineral complexes.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АОЗ – антиоксидантний захист

БА – бронхіальна астма

ГАТ – галоаерозольтерапія

ІГКС – інгаляційні глюкокортикостероїди

ЛК – лікувальний комплекс

МОШ 75 – максимальна об'ємна швидкість видиху у точці 75% петлі ФЖЄЛ

МОШ50 – максимальна об'ємна швидкість видиху у точці 50 % петлі ФЖЄЛ

МОШ25 – максимальна об'ємна швидкість видиху у точці 25% петлі ФЖЄЛ

ОФВ1 – об’єм форсованого видиху за першу секунду

ПКЕ – позитивний клінічний ефект

Тф – трансферин

ФЗД – функція зовнішнього дихання

ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень

Цп – церулоплазмін

Цп/Тф – коефіцієнт «церулоплазмін - трансферин»

ЯЖ – якість життя

AQLQ – опитувальник якості життя хворих на бронхіальну астму

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>