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

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ

МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ТА КУРОРТОЛОГІЇ

## ЛЕМКО ІВАН СТЕПАНОВИЧ

# УДК 616.248 – 085.835.56-01/-08:577.31

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ТА ХРОНОБІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СПЕЛЕОТЕРАПІЇ ТА КЕРОВАНОЇ ГАЛОАЕРОЗОЛЬТЕРАПІЇ У ВІДНОВЛЮВАЛЬНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ**

14.01.33 – Медична реабілітація, фізіотерапія та курортологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

## Одеса – 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Науково – практичному обґєднанні “Реабілітація” МОЗ України.

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент АМН України **Лобода Михайло Васильович**, Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України, головний науковий співробітник відділу комплексних проблем медичної реабілітації та курортології

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Тондій Леонід Дмитрович**, Харківська державна медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри фізіотерапії та курортології;

доктор медичних наук, професор **Лисенюк Віктор Павлович**, Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри неврології та реабілітації.

доктор медичних наук, професор **Гончарук Сергій Федорович,** Одеський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри загальної практики та медичної реабілітації;

Захист дисертації відбудеться 20 березня 2008 р. о 1000 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.41.608.01 Українського науково-дослідного інституту медичної реабілітації та курортології МОЗ України (65014, Одеса, Лермонтовський пров., 6).

З дисертацією можна ознайомитися в науковій бібліотеці Українського НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України (65014, Одеса, Лермонтовський пров., 6).

Автореферат розісланий «18 » лютого 2008 р.

### Вчений секретар

### спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук,

старший науковий співробітник **Дмитрієва Г.О.**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Бронхіальна астма (БА) - широко поширене захворювання, яке виявляється у 4-7% населення (А.Г.Чучалин, 2004; И.С.Антонов, 2006; T.S.Brown, 2007). При цьому у всіх країнах світу відмічається стійка тенденція до підвищення захворюваності на БА (А.Г.Чучалин и др., 2005; E.D.Bateman et al., 2004).

За останні десятиліття особливо активно проводиться пошук шляхів з підвищення ефективності лікування хворих на БА. Переглянуто уявлення про патогенез захворювання, його взаємозв’язок з алергічними ураженнями верхніх дихальних шляхів, на основі нової класифікації БА розроблено стандартизований підхід до ступінчатої терапії (Ю.И.Фещенко, 2003; А.Г.Чучалин, 2005; Global Strategy for Asthma Management and Prevention.-National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Revised 2006).

Основу лікування БА складає базисна медикаментозна терапія, яка дозволяє значно покращити якість життя і досягти контрольованого перебігу захворювання у переважної більшості хворих (А.Г.Чучалин и др., 2004; K.F.Chung, P.M.O’Byrne, 2003; Global Strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Revised 2005), але вона не завжди є достатньо ефективною. Про це свідчить стійке зростання інвалідизації та смертності від БА і збільшення частки форм захворювання, резистентних до медикаментозної терапії (Л.А.Яшина, 2003; Ю.И.Фещенко, 2005; S.Wenzel, 2005; S.G.O.Johansson, Tari Haahtela, 2005), що зумовлює необхідність додаткового використання природних і преформованих лікувальних фізичних чинників (ЛФЧ) у відновлювальному лікуванні пацієнтів.

Одним із небагатьох ЛФЧ, ефективність яких в лікуванні БА визнана провідними вітчизняними і зарубіжними спеціалістами, є спелеотерапія (СТ) в умовах соляних шахт та її штучний аналог – галоаерозольтерапія (ГАТ). За багатолітній період накопичено великий досвід успішного застосування СТ і ГАТ в лікуванні хворих на БА (М.Д.Торохтин и соавт., 1998; А.В.Червинская, 1998; К.Я.Кірей і співавт., 1998; Г.Н.Пономаренко, 2001; Р.С.Ивасивка, 2003). Водночас відмічено, що дані методи не у всіх хворих достатньо ефективні, і це визначає необхідність розробки нових підходів до їх диференційованого призначення при БА, які можна використати і при застосуванні інших ЛФЧ у відновлювальному лікуванні хворих на БА.

Все це диктує необхідність розробки нових патогенетично обґрунтованих підходів для призначення СТ і ГАТ у хворих на БА і створення удосконалених високоефективних методик відновлювального лікування з урахуванням сучасних даних про патогенез БА і механізми дії ЛФЧ (Г.Н.Пономаренко, 2002; А.Г.Малявин, 2005). Ефективне використання СТ і ГАТ у хворих на БА повинне ґрунтуватись на стандартизації і ретельному дотриманні параметрів процедур, створенні нових технологій застосування ЛФЧ із заданим диференційованим лікувальним впливом на основні патогенетичні ланки патологічних процесів. Необхідно також передбачити індивідуальні особливості перебігу захворювання у пацієнтів, що зумовлені станом і хронобіоритмологією функціонування найважливіших систем організму (бронхо-легеневої, імунної, ендокринної тощо) і можуть впливати на ефективність лікування.

Недостатня увага приділяється також можливості призначення ЛФЧ в системі надання медичної допомоги при несприятливих впливах факторів зовнішнього середовища, які постійно змінюються, що зумовлює актуальність проведення досліджень з вивчення ефективності ГАТ у хворих на БА, які постраждали в результаті екологічних природних катастроф, зокрема на прикладі паводку. Ці невирішені питання і лягли в основу проведеного дослідження.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження виконані в рамках науково-дослідної тематики Науково-практичного об’єднання “Реабілітація” МОЗ України: НДР “Разработка и обоснование хроноспелеотерапии больных бронхиальной астмой с учетом клинического течения и состояния сердечно-сосудистой системы” (1994-1996, № держреєстрації 0194U036156); НДР “Диференційоване використання високодисперсних аерозольних середовищ в етапному лікуванні і реабілітації хворих на бронхіальну астму (клініко-функціональне обґрунтування)” (1995-1998, № держреєстрації 0195U020645); НДР “Вивчення особливостей перебігу захворювань органів дихання за умов природних катастроф та розробка медичних технологій лікування та реабілітації” (1999-2001, № держреєстрації 0199U003022). Здобувач був науковим керівником всіх вищенаведених НДР, організував їх виконання, йому належить ідея робіт, аналіз отриманих результатів та їх інтерпретація.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність відновлювального лікування хворих на бронхіальну астму шляхом розробки нових патогенетично обґрунтованих підходів до призначення спелеотерапії та галоаерозольтерапії на основі розробленої концепції механізму їх дії з урахуванням хронобіологічних особливостей перебігу захворювання, стану бронхіальної прохідності та удосконалення медичних технологій застосування лікувальних фізичних чинників.

**Завдання дослідження:**

1. Уточнити особливості клінічного перебігу захворювання, функціонального стану імунної і ендокринної систем у хворих на БА з різним ступенем важкості, давності і фази захворювання у взаємозв’язку з особливостями формування бронхіальної обструкції (наявність та ступінь порушень функції зовнішнього дихання, переважний рівень обструкції бронхів, тип реактивності бронхів).

2. З’ясувати хронобіологічні особливості клінічних проявів БА, зміни біоритміки імунного гомеостазу, глюкокортикоїдного і тиреоїдного забезпечення організму у взаємозв’язку з циркадними ритмами функції зовнішнього дихання (ФЗД) та з урахуванням ступеню важкості і фази захворювання.

3. На основі вивчення взаємозв’язку між порушеннями прохідності бронхів, циркадними ритмами ФЗД, особливостями реактивності бронхів з клінічними проявами захворювання, станом і біоритмами імунного та ендокринного гомеостазу розробитиновий патогенетично обґрунтований підхід до диференційованого призначення СТ у відновлювальному лікуванні хворих на БА.

4. Розробити і створити систему вимірювання концентрації й дисперсності аерозолів кам’яної солі для моніторингу за станом природних і керування процесом створення штучних лікувальних галоаерозольних середовищ із заданими параметрами, що забезпечують дозування спелеотерапевтичного і галоаерозольного впливу.

5. Провести дослідження змін парогазової фази повітря, концентрації та дисперсності аерозолю кам’яної солі у спелеостаціонарі і штучних галоаерозольних середовищах, зміни структури і форми аерозольних частинок кам’яної солі в процесі створення і використання штучних лікувальних середовищ, а також складу десорбованих газів в пластах кам’яної солі підземного відділення Української алергологічної лікарні для обґрунтування диференційованого застосування спелеотерапії і галоаерозольтерапії*.*

6. На основі результатів дослідження особливостей впливу денних і нічних режимів СТ на циркадні ритми різних систем організму у хворих на БА створити і апробувати нові лікувальні комплекси (ЛК) з різним за інтенсивністю та тривалістю спелеотерапевтичним впливом з урахуванням особливостей бронхіальної обструкції, а також вивчити їх ефективність у віддаленому періоді (через1 рік).

7. На підставі порівняльного аналізу безпосередніх і віддалених результатіввикористання керованих галоаерозольних середовищ із заданими параметрами галоаерозольного впливу і різною тривалістю лікування залежно від особливостей бронхіальної обструкції, розробити диференційовані покази для їх використання у відновлювальному лікуванні хворих на БА.

8. З метою розширення показань для призначення лікувальних фізичних чинників провести дослідження особливостей впливу паводку на перебіг БА, а також аналіз ефективності комплексної відновлювальної терапії із застосуванням ГАТ в лікуванні хворих на БА, які постраждали внаслідок природної катастрофи.

9.На основі аналізу результатів ефективності застосування природного і штучних галоаерозольних лікувальних середовищ з різним спелеотерапевтичним і галоаерозольним навантаженням та дослідження змін концентрації та дисперсності аерозолю кам’яної солі в процесі лікувальних процедур, розробити концепцію механізму лікувального впливу та застосування СТ і ГАТ у відновлювальному лікуванні хворих на БА для покращення якості життя пацієнтів.

**Об’єкт дослідження:** клінічний перебіг, функція зовнішнього дихання, стан імунної та гормональної систем у 621 хворого на бронхіальну астму.

**Предмет дослідження:** вплив диференційованих режимів лікувальних фізичних чинників (спелеотерапії, галоаерозольтерапії) на клінічні, функціональні, біохімічні та імунологічні показники у хворих на бронхіальну астму та циркадні ритми функції зовнішнього дихання, імунного гомеостазу, глюкокортикоїдної і тиреоїдної забезпеченості організму.

**Методи дослідження:** клінічні, функціональні, біохімічні, імунологічні, електронно-оптичні, інструментальні.

**Наукова новизна дослідження.** На основі вивчення особливостей формування порушень бронхіальної прохідності, її ступеню та переважного рівню, з урахуванням аспектів реактивності (в тому числі і хронореактивності) бронхів у взаємозв’язку з клінічними проявами захворювання, функціональним станом імунної та ендокринної систем організму запропонований новий патогенетичний підхід до диференційованого призначення ЛФЧ у відновлювальному лікуванні хворих на БА, а також сформульовано концепцію лікувального впливу спелеотерапії та її штучних аналогів у хворих на БА.

Встановлено, що у хворих на БА наявність та інтенсивність основних клінічних ознак захворювання асоціюються не тільки зі значним ступенем порушень вентиляції, але й з поєднаною обструкцією бронхів, 3-м типом реактивності бронхів (достовірний приріст об’єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) після холінолітика при його відсутності після інгаляції в2-агоніста) та порушеннями циркадної ритміки функції зовнішнього дихання (відсутність добових коливань ОФВ1, або його батифаза опівдні та о 18.00 год.).

У хворих на БА вивчені хронобіологічні аспекти взаємозв’язків особливостей циркадних ритмів функції зовнішнього дихання (ФЗД) з перебігом захворювання, біоритмами імунної та ендокринної систем і біохімічними процесами в організмі. Встановлено, що порушення циркадних ритмів ФЗД спостерігаються у переважної більшості пацієнтів у фазі неповної ремісії захворювання і у більшості хворих із середньо-важкою персистуючою БА. Вперше доведено, що у хворих на БА, особливо у фазі неповної ремісії, циркадна ритміка показників клітинного і гуморального імунітету характеризується як добовою монотонністю показників, так і зміщенням часу акро- і батифаз порівняно зі здоровими, що значною мірою пов’язано з порушеннями циркадних ритмів ФЗД. Встановлено, що у хворих на БА із зростанням важкості захворювання та при порушеннях циркадних ритмів ФЗД, а також при переважанні змішаних (нічних і денних нападів ядухи) відмічаються найбільш виражені зміни добової ритміки рівня кортизолу.У хворих на БА також виявлено чотири типи циркадних коливань тиреоїдних гормонів, які не залежать прямо ні від важкості хвороби, ні від добових коливань прохідності бронхів, але асоціюються із фазою захворювання.

Науково обґрунтована та створена волоконно-оптична лазерна система контролю за дисперсністю і концентрацією аерозольних частинок кам’яної солі для отримання лікувальних галоаерозольних середовищ з керованими заданими параметрами, що дозволяє стандартизувати їх використання та розширити можливості диференційованого призначення у відновлювальному лікуванні хворих на БА (деклараційний патент на винахід №36016, Україна).

Результати досліджень парогазової фази повітря, концентрації та дисперсності аерозолю кам’яної солі у спелеостаціонарі і штучних галоаерозольних середовищах, а також складу десорбованих газів в пластах кам’яної солі підземного спелеотерапевтичного відділення суттєво розширили уявлення про процеси змін структури і форми аерозольних частинок кам’яної солі при створенні штучних галоаерозольних лікувальних середовищ та зміни концентрації аерозолю кам’яної солі на протязі проведення процедур, що надає можливості управління лікувальним галоаерозольним впливом.

Вперше встановлено, що під впливом СТ в денний і, особливо, у нічний час проходить певна корекція циркадних ритмів вентиляції легень, імунного і ендокринного гомеостазу з наближенням їх до біоритмів здорових людей, а ефективність СТ у хворих на БА в значній мірі залежить від гармонізації циркадних ритмів ФЗД.

Науково обґрунтована і доведена можливість підвищення ефективності відновлювального лікування хворих на БА на основі визначення особливостей формування бронхіальної обструкції, її ступеню і переважного рівню, типу реактивності бронхів завдяки диференційованому призначенню різних режимів ГАТ, які відрізняються інтенсивністю галоаерозольного впливу та тривалістю курсового застосування, що підтверджено дослідженнями у віддаленому періоді через 10-12 місяців після проведеного курсу лікування.

Вперше запропоновано розподіл контингенту постраждалих від повені залежно від вираженості впливу несприятливих чинників природної катастрофи (переохолодження та стресу), що визначає особливості надання необхідної медичної допомоги.

**Практичне значення роботи.** Встановлено, що у хворих на БА рівень обструкції бронхів у значній мірі визначається фазою захворювання, а також істотно залежить від ступеню важкості БА. При інтермітуючій БА переважає обструкція дистальних бронхів, тоді як при персистуючій БА спостерігається поєднана бронхообструкція. Обструкція переважно на рівні дистальних бронхів характерна для пацієнтів у фазі ремісії захворювання, а поєднана - для хворих у фазі неповної ремісії. Доведено, що стан ФЗД у хворих на середньо-важку персистуючу БА, на відміну від пацієнтів з легкою персистуючою та інтермітуючою БА, суттєво залежить від давності захворювання.

Використання розробленого та створеного програмно-апаратного комплексу для моніторингу за параметрами галоаерозольних лікувальних середовищ дозволяє стандартизувати курсове призначення СТ і ГАТ і створювати нові лікувальні галоаерозольні середовища з керованими заданими параметрами галоаерозольного впливу, що істотно розширює можливості застосування даних ЛФЧ у відновлювальному лікуванні не тільки хворих на БА, а й з іншими захворюваннями органів дихання.

В спостереженнях за хворими на БА встановлено, що ефективність використання ЛФЧ (СТ і ГАТ) у відновлювальному лікуванні суттєво залежить від особливостей бронхіальної прохідності: ступеню порушень вентиляції, переважання дистальної або поєднаної обструкції бронхів та типу реактивності бронхів. Доведено, що диференційоване призначення ЛФЧ з урахуванням особливостей формування бронхіальної обструкції дозволяє досягти більш вираженого і стійкого терапевтичного ефекту.

Вперше вивчено вплив СТ, призначеної в денний і нічний час, на циркадні ритми різних систем (ФЗД, імунний гомеостаз, глюкокортикоїдне та тиреоїдне забезпечення) і біоритми біохімічних процесів організму, що дозволило розробити та обґрунтувати диференційоване призначення нових режимів СТ з комбінованим застосуванням денних і нічних сеансів лікування.

Порівняльний аналіз ефективності різних за тривалістю курсів денної спелеотерапії і лікувальних комплексів, що містять різні комбінації денних і нічних спелеосеансів, довів, що у хворих на БА без порушень ФЗД найбільш ефективним є призначення денної СТ (23-25 сеансів загальною тривалістю 115-123 годин), тоді як призначення комбінованої СТ (8-10 денних і 12-14 нічних сеансів, загальною тривалістю 184-218 годин) доцільне у пацієнтів з наявними порушеннями ФЗД, особливо при поєднаній бронхіальній обструкції.

При порівняльному аналізі ефективності галоаерозольних лікувальних комплексів (ГЛК) з різним курсовим і процедурним галоаерозольним навантаженням, залежно від особливостей бронхіальної обструкції, встановлено, що у хворих на БА диференційоване призначення скорочених курсів ГАТ (15-16 сеансів) не зменшує ефективності лікування, а в певних ситуаціях навіть підвищує її. У пацієнтів із помірними порушеннями ФЗД і переважно дистальною обструкцією бронхів доцільно призначати скорочений ГЛК-2 зі звичайним галоаерозольним навантаженням. При значних порушеннях ФЗД і поєднаній бронхіальній обструкції оптимальним є призначення скороченого ГЛК-3 з більш інтенсивним галоаерозольним впливом.

Використання ГАТ в комплексному лікуванні хворих на БА, що постраждали внаслідок паводку, сприяє стабілізації перебігу захворювання, покращенню показників імунного гомеостазу та глюкокортикоїдного забезпечення організму, чого не вдається досягнути застосуванням лише медикаментозної терапії. Ефективність лікування залежить від переважаючого впливу певних факторів паводку та строків проведення лікування. Найбільш ефективною ГАТ була у пацієнтів, які зазнали лише впливу стресового фактору. Встановлено, що оптимальними строками для проведення відновлювального лікування у хворих на персистуючу БА після впливу паводку є 2-4 місяці. Доведено доцільність проведення повторних курсів відновлювального лікування у даного контингенту пацієнтів через 5-6 місяців.

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

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, опрацьовано ідею, визначено мету і завдання, обґрунтовано напрямки досліджень. Здобувач сформував групи спостереження, організував проведення клінічних, функціональних, лабораторних, імунологічних та біохімічних досліджень, організував і приймав участь у створенні електронно-оптичної системи контролю за концентрацією і дисперсністю аерозолю кам’яної солі, самостійно провів комп’ютерну обробку отриманих матеріалів, їх аналіз та інтерпретацію, сформулював висновки.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на наукових та науково-практичних форумах різних рівнів (регіональному, державному та міжнародному), зокрема: І Національному конгресі фізіотерапевтів і курортологів України “Фізичні чинники в медичній реабілітації” (м.Хмільник, 13-14 травня 1998р.); Всесвітньому конгресі Interastma (Барселона, Іспанія, 8-10 грудня 1998р.); Міжнародній науково-практичній конференції “Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия» (м.Ялта, 29 вересня - 2 жовтня 1999 р.); Європейському конгресі з астми (м.Москва, 9-12 вересня 2001 р.); 12 Міжнародному симпозіумі по спелеотерапії (Йошвафо, Угорщина, 13-16 вересня 2001 р.); І з’їзді алергологів України (м. Київ, 3-5 квітня 2002 р.); ІІ з’їзді Всеукраїнської асоціації фізіотерапевтів та курортологів та науково-практичній конференції з міжнародною участю “Лікувальні фізичні чинники та здоров’я людини” (м.Одеса, 28-29 травня 2003 р.); ІІІ з’їзді фтизіатрів і пульмонологів України (м.Київ, 26-28 травня 2003 р.); ІІІ Національному конгресі фізіотерапевтів та курортологів «Медична реабілітація – сучасна система відновлення здоров’я» (3-6 жовтня 2006 р., АР Крим, м.Ялта); II з’їзді алергологів України (12-14 вересня 2006 р, м.Одеса).

**Публікації.** Матеріали дисертації викладені в 48 наукових працях, в тому числі в монографії, 21 статті у фахових виданнях ВАК України, 3 патентах України, у 22 тезах наукових конференцій, методичних рекомендаціях.

**Структура й обсяг дисертації.** Дисертація складається зі вступу, 7 розділів, заключення і висновків. Загальний обсяг роботи становить 363 сторінки. Бібліографія містить 394 джерела вітчизняних і зарубіжних авторів (221 кирилицею, 172 латиницею). Дисертація ілюстрована 16 малюнками і 125 таблицями.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал, методи дослідження і лікування.** Для вирішення поставлених завдань було обстежено і проліковано 621 хворого на БА у віці 18-60 років. Діагноз БА, важкість та фаза перебігу захворювання встановлювались згідно критеріїв класифікації БА, затверджених МОЗ України (наказ МОЗ України №499 від 28.10.2003 р.). Хворих на інтермітуючу БА було 85 чоловік, на персистуючу БА - 536 чоловік, серед яких легка персистуюча БА діагностована у 245 пацієнтів, а середньо-важка персистуюча БА - у 291 особи. До лікування у фазі ремісії знаходився 151 пацієнт, 439 обстежених були у фазі неповної ремісії, а 31 хворий поступив на лікування у фазі загострення БА. Як контроль, при проведенні хронобіологічних досліджень було обстежено 12 здорових волонтерів.

Для оцінки стану хворих і аналізу ефективності лікування використовували клінічні, функціональні, імунологічні та біохімічні методи досліджень. Вивчення ФЗД проводили на мікропроцесорному поліаналізаторі ПА-5-02 (Україна) та КТD8 (Угорщина). Визначались: форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об’єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВI), пікова обємна швидкість видиху (ПОШВИД), максимальна об’ємна швидкість видиху у точках 25%, 50% та 75% петлі ФЖЄЛ (МОШ25, МОШ50, МОШ75), середня об’ємна швидкість видиху на відрізку 25–75% та 75-85% петлі ФЖЄЛ (СОШ25-75, СОШ75-85). Оцінка показників проводилась за Knudsen та Morris (1976). При вивченні циркадних ритмів дослідження ФЗД проводилось з інтервалом в 6 годин (о 6.00, 12.00, 18.00, 24.00). Переважаючий механізм обструкції бронхів визначали шляхом проведення спірометричних фармакологічних проб з інгаляційним застосуванням β2-агоніста (сальбутамол в дозі 0,2 мг) та М-холінолітика (атровент в дозі 0,02 мг) через спейсер фірми Boehringer Ingelheim, за модифікованою нами методикою Палеєва Н.Р. (1990). Оцінку результатів проводили за показником ОФВ1 та показниками прохідності бронхів в % до належних величин. Приріст ОФВ1 оцінювали після застосування холінолітика через 60 хв., а після β2-агоніста - через 15 хв. Електрокардіографію проводили на полікардіоаналізаторі 6-NEC (Німеччина). Для дослідження клітинної ланки імунітету проводили реакцію спонтанного розеткоутворення за методикою Jondal et al. (1972) та досліджували бласттрансформацію лімфоцитів у відповідь на ФГА за М.П.Григорьєвою та І.І.Копилян. Для оцінки неспецифічних факторів захисту визначали: фагоцитарну активність нейтрофілів за К.Ф.Чернушенко і Л.С.Когосовою (1978), стан киснево-залежного метаболізму нейтрофілів в реакції відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) за методикою Park et al. (1968), титр комплементу в реакції використання комплементу за В.М.Чекотило та В.В.Желтвай (1978). Для оцінки гуморального імунітету досліджували: рівні основних класів імуноглобулінів А, M, G методом дифузії в агарі за Manchini (1965), титри бактеріальних (стрепто-, пневмо-, стафілококових) і тканинних (легені, бронхи, наднирники, судини серця) антитіл в реакції використання комплементу за В.М.Чекотило, В.В.Желтвай (1978), рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за V.Haskova (1997). Для характеристики активності алергічного процесу визначали рівні загальних IгЕ-антитіл, гістаміну плазми за Г.Н.Кассиль та И.Л.Вайсфельд (1982). Активність церулоплазміну визначалась за класичною методикою Г.С.Бабенко (1988). Функціональний стан наднирників оцінювали за рівнем кортизолу, а тиреоїдну забезпеченість за вмістом в крові трийодтіроніну (Т3), тіроксину (Т4), які визначались радіоімунним методом з використанням ізотопних наборів “Immunotech” (Чехія) та Стерон-К-І125. При дослідженні циркадних ритмів імунологічні та біохімічні дослідження проводились на протязі доби тричі (о 8.00; 13.00; 19.00). Ефективність лікування хворих на БА оцінювали з використанням системи балів, яка прийнята в пульмонології (Г.И.Марчук и др., 1985) і апробована при оцінці результатів СТ (М.Д.Торохтин и др., 1992). Враховували кількість хворих з наявністю даного симптому до лікування, кількість хворих з позитивним клінічним ефектом, який включав зменшення інтенсивності або зникнення даного симптому, розраховували процент позитивного клінічного ефекту, а також визначали середній процент позитивного клінічного ефекту (С%ПКЕ) для кожної групи обстежених пацієнтів.Отримані результати досліджень обробляли методами варіаційної статистики з використанням параметричних і непараметричних критеріїв. Віддалені результати лікування оцінювали методом анкетування, а частина хворих обстежувалась в повному обсязі через один рік після курсу лікування.

При аналізі ефективності СТ з урахуванням хронобіологічних змін функціонального стану основних систем організму спелеосеанси проводились за двома основними режимами. Денна СТ - денні спелеосеанси тривалістю 5 годин (з 14.00 до 19.00) і нічна СТ, при якій після 2-3 адаптаційних п’ятигодинних спусків в підземне відділення призначались дванадцятигодинні нічні спелеосеанси з 20.00 до 8.00 ранку. Перший нічний комплекс (НСТ-1) включав тільки нічні спелеосеанси, а при другому нічному комплексі (НСТ-2) – всім хворих додатково, враховуючи ритмологію ФЗД, призначали теотард (200 мг) на ніч. Курс лікування в цілому включав 20-22 спелеосеанси для кожного лікувального комплексу (ЛК). З метою визначення найбільш ефективного спелеотерапевтичного навантаження (дози) при різному вихідному стані ФЗД, досліджували особливості змін перебігу захворювання при поступовому збільшенні спелеотерапевтичного впливу від мінімального до максимального (табл. 1).

# Таблиця 1

# Характеристика спелеотерапевтичних лікувальних комплексів

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Спелеосеанси | ЛК-1 | ЛК-2 | ЛК-3 | ЛК-4 | ЛК-5 |
| Всього (кількість), в т.ч.: | 18-20 | 23-25 | 20-23 | 20-24 | 20-23 |
| - денні (кількість) | 18-20 | 23-25 | 14-16 | 8-10 | 4-5 |
| - нічні (кількість) | - | - | 6-7 | 12-14 | 16-18 |
| Загальна тривалість (години) | 90-100 | 115-125 | 142-164 | 184-218 | 212-241 |

Курс ГАТ включав: період адаптації до клімату м. Ужгород 1-2 дні, протягом якого хворі проходили детальне клініко-функціональне і лабораторне обстеження; період адаптації до галоаерозолю - 2-3 дні, на протязі яких щоденно проходило поступове наростання тривалості сеансу ГАТ від 15 до 60 хвилин (15 хв., 30 хв., 45 хв. та 60 хвилин); основний лікувальний період, який включав щоденні, крім неділі, сеанси ГАТ тривалістю 30 або 60 хвилин в залежності від застосованого галоаерозольного ЛК (ГЛК). Характеристику ГЛК наведено у таблиці 2. З метою достовірної оцінки і визначення особливостей дії того чи іншого режиму ГАТ додаткові фізіотерапевтичні процедури хворим не призначали.

Таблиця 2

#### **Характеристика галоаерозольних лікувальних комплексів**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Галоаерозольні сеанси | ГЛК-1 | ГЛК-2 | ГЛК-3 | ГЛК-4 |
| Кількість сеансів | 20-21 | 15-16 | 15-16 | 15-16 |
| Тривалість одного сеансу (хв.) | 60 | 60 | 30 | 30 |
| Кількість сеансів в день | 1 | 1 | 2 (без перерви) | 2 (з 3-х годинною перервою) |

При поступленні на лікування хворі на БА, які постраждали внаслідок повені, отримували комплексне лікування, яке включало медикаментозну терапію, а після стихання гострих явищ, в тому числі хворим, які поступали у фазі неповної ремісії, на фоні необхідної базової терапії, призначалася ГАТ (20-21 сеанс). Крім того, проводилися групові фітоінгаляції, електролікування, лазеротерапія та інші фізіотерапевтичні методики за показами.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Відповідно до поставлених задач виконання дисертаційної роботи здійснювалося в три етапи.

Оскільки ключовою ланкою патогенезу БА є порушення бронхіальної прохідності та реактивності бронхів, мета першого етапу полягала в розробці нового патогенетично обґрунтованого підходу до диференційованого застосування ЛФЧ на підставі вивчення взаємозв’язку особливостей бронхіальної обструкції і реактивності бронхів з клінічним перебігом БА і функціональним станом інших систем організму (імунної та ендокринної), що мають провідне значення в регулюванні бронхіального тонусу, а також дослідження хронобіологічних особливостей функціонування досліджуваних систем та перебігу БА в цілому.

Аналіз особливостей перебігу захворювання у хворих на БА різного ступеню важкості і фази захворювання проводили у взаємозв’язку з наявністю та ступенем порушень ФЗД, рівнем ураження бронхіального дерева, а також за переважаючим патогенетичним механізмом бронхообструкції, який визначався на основі реакції бронхів на в2 –агоніст та холінолітик.

Залежно від наявності та ступеню порушень ФЗД хворі були поділені на три групи: без порушень вентиляції, з помірними порушеннями вентиляції та зі значними порушеннями вентиляції. За рівнем ураження бронхіального дерева і локалізацією бронхообструкції виділено дві групи пацієнтів: з переважно дистальною обструкцією бронхів (СОШ25-75≥70%, але СОШ75-85<60% від належних величин) і з поєднаною обструкцією бронхів (СОШ25-75<70% та СОШ75-85<60% від належних величин). За переважним патогенетичним механізмом бронхообструкції на основі визначення достовірного приросту ОФВ1 під впливом в2 –агоніста та холінолітика виділені чотири типи реактивності бронхів: 1-й тип реакції – достовірний приріст ОФВ1 після застосування в2-агоніста та холінолітика; 2-й тип реакції – достовірний приріст ОФВ1 після застосування в2-агоніста при відсутності приросту ОФВ1 після холінолітика; 3-й тип реакції - достовірний приріст ОФВ1 після застосування холінолітика при його відсутності після в2-агоніста; 4-й тип реакції – відсутність достовірного приросту ОФВ1 після застосування як в2-агоніста, так і холінолітика.

В ході досліджень встановлено, що рівень бронхообструкції значною мірою зумовлений ступенем важкості БА, а також істотно залежить від фази захворювання. Зростання вираженості порушень ФЗД та розповсюдження обструкції бронхів відповідає наростанню важкості БА та активації захворювання. Показники ФЗД чітко відображають наростання патологічного процесу в бронхіальному дереві відповідно до важкості перебігу БА. При інтермітуючій та легкій персистуючій БА основні патологічні зміни проходять в дрібних бронхах, причому при легкій персистуючій БА їх вираженість різко наростає: СОШ75-85 при інтермітуючій БА в середньому складає 71,0±1,9 % від належних величин, тоді як при легкій персистуючій БА - 60,5±1,1% (p<0,001). При середньо-важкій персистуючій БА запальний процес розповсюджується на всі відділи бронхіального дерева, що підтверджується суттєвим зменшенням прохідності як дрібних, так і середніх за діаметром бронхів і зумовлює наростання важкості клінічних проявів захворювання. Отже, при інтермітуючій БА переважає бронхообструкція на рівні дистальних бронхів, тоді як при персистуючій БА домінує поєднана обструкція бронхів. Підтвердженням цього є результати досліджень ФЗД у хворих на БА залежно від фази захворювання. У хворих на інтермітуючу БА спостерігається достовірна різниця (p<0,01) між значеннями ОФВ1 в періоді ремісії (91,9±1,8%) і неповної ремісії (83,7±1,7%) переважно за рахунок різниці (p<0,02) величин СОШ75-85 (відповідно 75,9±2,4% і 66,8±2,7%), тоді як у хворих на персистуючу БА, як з легким так і середньо-важким перебігом у фазі ремісії і неповної ремісії захворювання відмічається достовірна різниця всіх показників ФЗД, що характеризують прохідність дрібних та середніх за діаметром бронхів.

При аналізі показників ФЗД залежно від давності захворювання установлено, що при легкому перебігу БА стан вентиляції легень не залежить від тривалості хвороби, що можна пояснити відносним обмеженням запального процесу в бронхіальному дереві. Однак, при персистуючій БА середньо-важкого перебігу відмічено достовірне зниження показників прохідності бронхів (СОШ25-75, СОШ75-85) та ЖЄЛ у хворих з тривалістю хвороби 3 та більше років. Це, ймовірно, свідчить, що при розповсюдженому запальному процесі в бронхіальному дереві, який характерний для даного контингенту пацієнтів, наростання бронхообструкції проходить більш інтенсивно і швидко та потребує розробки адекватних лікувальних довгострокових програм вже на ранніх етапах розвитку БА.

Відмічено, що якщо ступінь порушень ФЗД і рівень бронхообструкції значною мірою відображають важкість БА та до певної міри залежать від фази перебігу захворювання, то тип реактивності бронхів більше асоціюється з особливостями генезу БА. Більш важкий перебіг захворювання і його активація асоціюється з 3 типом реактивності бронхів (позитивна реакція на холінолітик при відсутності реакції на β2-агоніст), що є прогностично несприятливим фактором і можливо вказує на формування незворотних або малозворотних механізмів бронхообструкції.

Частота використання бронхолітиків істотно вища при наявності в пацієнтів поєднаної обструкції бронхів, ніж у хворих з переважанням дистальної бронхообструкції. Водночас, слід відмітити, що не приймали бронхолітиків 25% хворих з 2 типом реактивності, 8% та 11% обстежених з 1 і 4 типами відповідно. Всі пацієнти з 3 типом реактивності потребували бронхолітичної терапії.

Залежно від ступеню порушень ФЗД у хворих на БА вивчали також показники гуморального імунітету, деякі біохімічні показники та глюкокортикоїдне і тиреоїдне забезпечення. Встановлено, що у хворих на БА мають місце порушення з боку окремих показників гуморальної ланки імунітету, які виявляються у більшості обстежених і наростають відповідно до погіршення прохідності бронхів і вентиляції легень. Спостерігається зниження титру комплементу, зростання рівнів ауто-АТ до наднирників та рівню ЦІК, а також підвищення титру загальних ІгЕ-антитіл. Найбільш виражені зміни гуморального імунітету відмічені при значних порушеннях ФЗД.

Відповідно до наростання порушень ФЗД і активності запального процесу підвищувався також рівень гістаміну в плазмі крові, причому високий його рівень відмічався уже при нормальних показниках ФЗД (12,4±0,10 мкг%). При значних порушеннях ФЗД рівень гістаміну зростає до 19,3±0,94 мкг% (p<0,01).

Аналіз результатів досліджень функціональної активності наднирникових залоз у хворих на БА вказує на те, що амплітуда коливань рівня кортизолу в сироватці крові дуже велика і тому нами виділені три підгрупи хворих, які відрізняються між собою вихідною ранковою концентрацією кортизолу в крові: кортизол в межах норми, вище норми, нижче норми. Низький рівень кортизолу свідчить про недостатню базальну секрецію ендогенного гормону наднирниками, а високі показники – про напругу в адаптаційній системі або про порушення процесів тканинної утилізації гормону. Найчастіше пригнічена функція наднирників спостерігалась при значних порушеннях ФЗД (20% випадків), а його висока концентрація - у хворих з нормальними показниками вентиляції (50% випадків проти 40% при помірних та значних порушеннях ФЗД). Даний факт слугує підтвердженням провідної ролі порушень функціонального стану наднирників та глюкокортикоїдного обміну в розвитку і прогресуванні БА. У хворих без порушень ФЗД вміст кортизолу у межах норми спостерігався у 36% обстежених хворих (358-455 нмоль/л), у 50% вище норми (520-635 нмоль/л) і у 14% нижче норми (270-273 нмоль/л). При помірних порушеннях ФЗД 45% пацієнтів мали глюкокортикоїдну забезпеченість в межах норми (407-413 нмоль/л), 40% - вище норми (500-633 нмоль/л), а у 15% – спостерігалось пригнічення функції кори наднирників (230-253 нмоль/л). У хворих зі значними порушеннями ФЗД пригнічення функції кори наднирників спостерігалось у 20% випадків, нормальний рівень кортизолу зустрічався у 40% та вище норми – у 40% пацієнтів, причому серед них були зафіксовані як найнижчі величини базальної секреції (177–200 нмоль/л), так і найбільш високі концентрації кортизолу (до 795 нмоль/л).

З рівнем адаптивних гормонів тісно пов’язані і гормони щитоподібної залози. В цілому, у хворих на БА була виявлена гіпертрийодтиронінемія (1,630,07 нмоль/л, р<0,05) на фоні незначного підвищення концентрації Т4 (1277,7 нмоль/л, р<0,1). При цьому встановлено, що у 37% всіх обстежених хворих рівень Т4 знаходився в межах значень практично здорових людей, а у 48% цієї групи зареєстрована гіпертироксинемія, і тільки у 15% пацієнтів відмічені знижені рівні цього гормону. Однак, частота реєстрації гіпер- або гіпосекреції тиреоїдних гормонів не залежала від ступеню та особливостей порушення ФЗД.

Проведено аналіз особливостей хронобіологічних проявів БА з урахуванням циркадних ритмів ФЗД, добових коливань функціональної активності наднирників та щитовидної залози, показників імунітету, які співвідносились з результатами обстеження здорових людей. На основі змін часу акро- та батифази ОФВ1 у хворих на БА виділено 5 типів циркадних ритмів ФЗД. I та II типи мають добові коливання, наближені до нормальних, з батифазою ОФВ1 опівночі та о 6 год. ранку. III та IV типи - атипові і характеризуються батифазою опівдні та о 18 год., а V тип патологічний – без суттєвих добових коливань ОФВ1. Встановлено, що у половини хворих на БА (50,9% випадків) добові ритми вентиляції нагадували коливання їх у здорових людей з батифазою ОФВ1 вночі (І, ІІ тип), а у інших зустрічались виразні збої з переважанням V типу (32,7%обстежених) - монотонно низькі величини ОФВ1 на протязі доби. Серед хворих у фазі неповної ремісії, зміни циркадної ритміки були більш різноманітними і частішими, в порівнянні з пацієнтами в ремісії. Переважна більшість хворих з ІІІ-V типами порушень знаходились в фазі неповної ремісії, а частота реєстрації атипових типів (ІІІ, ІV) і патологічного V типу зростала порівняно із фазою ремісії у 3,6 та 2,2 рази відповідно.

Аналіз результатів дослідження імунологічних показників показав, що у хворих на БА є суттєві порушення імунологічної реактивності організму, особливо у фазі неповної ремісії з певними відхиленнями в циркадних ритмах деяких показників порівняно зі здоровими. Циркадні коливання Т-лімфоцитів (з акрофазою вранці – 53,02,6% і батифазою о 19.00 - 36,94,2 %, р<0,01) зберігаються тільки у хворих з І типом добової ритміки ФЗД, тобто нормальні добові зміни бронхіальної прохідності асоціюються з нормальними коливаннями вмісту Т-лімфоцитів, тоді як при ІІ, ІІІ, ІV типах добові коливання показника були монотонними, а при V типі спостерігається акрофаза вранці (44,14,2%) із недостовірним зниженням в обід (37,23,9%) та ввечері (36,93,2%). Показники гуморального імунітету у хворих на БА відрізняються від здорових більшим розмахом амплітуди коливань, а також відмінностями в часі акро- і батифаз. У хворих на БА у фазі ремісії найчастіше визначалась стафілококова сенсибілізація (у 36% випадків) протягом доби з акрофазою вранці, підвищені титри аутоантитіл до наднирників (у 24% обстежених) з мезором 13,6±3,2 ум.од., амплітудою 4,7 ум.од. і акрофазою вранці та підвищений рівень ЦІК (у 60% хворих) - вранці – 27,3±1,5 ммоль/л, опівдні – 20,7±3,0 ммоль/л і ввечері – 19,8±2,0 ммоль/л, з мезором 22,6 ммоль/л і акрофазою вранці. При неповній ремісії відмічалися підвищення рівню загального ІгЕ (вранці-11,6±1,9; в обід-7,2±2,6; ввечері - 4,4±0,9 ум.од., мезор 7,9 ум.од.), монотонне зниження титру комплементу (28,0±2,1 ум.од. вранці, 26,2±6,4 ум.од. опівдні і 29,8±4,4 ум.од. ввечері) і підвищення титру легеневих аутоантитіл (16,5±1,2 ум.од.; 4,0±1,4 ум.од.; 2,0±1,7 ум.од. відповідно ранком, в обід і ввечері з акрофазою вранці).

Індивідуальний аналіз імунологічних показників дає можливість виявити індивідуальну циркадну ритміку цих показників, яка вказує на значний поліморфізм добових коливань показників імунологічної реактивності, що відображає особливості розвитку та перебігу хвороби у кожного конкретного хворого і, без сумніву, має значення при підборі індивідуальної програми відновлювального лікування.

Рівень гістаміну в крові протягом доби аналізувався з урахуванням добових ритмів ФЗД. При І, ІІ та ІІІ типах циркадних ритмів ФЗД спостерігався певний добовий ритм гістаміну з акрофазою о 8.00, хоча найбільш чітким він був тільки при І типі. При ІV типі спостерігались дві акрофази рівню гістаміну – вранці та ввечері, а при V типі порушень ФЗД рівень гістаміну був рівномірно високим протягом доби. Отже, добові коливання рівню гістаміну в крові в більшості випадків відповідають типам циркадних коливань прохідності бронхів.

Проведені дослідження також виявили значні порушення циркадної ритміки у функціонуванні кори наднирників, які залежали як від важкості перебігу БА, так і від вихідного ранкового рівню кортизолу, і типу циркадних порушень ФЗД.

Виявлено три типи ритмологічних порушень секреції кортизолу: монотонна продукція гормону протягом доби, зміщення періоду найбільш високої продукції з ранку на полудень, або на вечір. При легкому персистуючому перебігу БА і високому ранковому рівні кортизолу нормальна добова ритміка в більшості випадків зберігається. На противагу цьому, при середньо-важкій персистуючій БА переважає монотонно високий вміст кортизолу в крові. При нормальному ранковому рівні кортизолу в крові акрофаза вранці є нечіткою незалежно від важкості БА. Це також вказує на певні зміни нормальної фізіологічної роботи наднирників навіть при нормальних концентраціях гормону в крові. При низькому ранковому рівні кортизолу акрофаза показника зміщується на обід або на вечір, що свідчить про нефізіологічну роботу наднирників, причому рівень показника порівняно з нормою протягом доби низький. Водночас, нормальна циркадна ритміка прохідності бронхів асоціюється з нормальними добовими коливаннями секреції кортизолу.

На основі коливань рівня Т4 виділено 4 типи циркадних ритмів секреції цього гормону: фізіологічний з акрофазою вранці (у 34% хворих); зміщений з акрофазою опівдні (у 18% випадків); атиповий з переважанням вечірньої секреції Т4 над ранковою (у 26% пацієнтів); монотонно високий зі значеннями Т4 вище норми на протязі доби (у 22% обстежених). Коливання вмісту Т3 не завжди співпадали зі змінами Т4. При атиповій та монотонно високій добовій секреції Т4 у хворих на БА виявляється гіпертрийодтиронінемія без чіткої акрофази. При аналізі особливостей добової ритміки Т4 і Т3 в залежності від циркадних ритмів ФЗД достовірних змін не встановлено.

Таким чином, дослідження, проведені на першому етапі виконання дисертаційної роботи показали, що у хворих на БА відмічається чіткий взаємний зв'язок особливостей формування бронхіальної обструкції і циркадних ритмів ФЗД з клінічними проявами захворювання та станом імунної і ендокринної системи, що дозволяє використовувати характеристику особливостей бронхіальної обструкції для диференційованого ефективного призначення ЛФЧ у відновлювальному лікуванні хворих на БА, як новий патогенетично обґрунтований підхід.

Отримані на першому етапі дисертаційної роботи дані дозволили перейти до другого етапу досліджень - апробації запропонованого підходу до призначення ЛФЧ у хворих на БА. Для цього були вибрані два методи лікування – СТ і ГАТ, які є одними із найбільш ефективних ЛФЧ, що використовуються у відновлювальному лікуванні хворих на БА. Однак застосування галоаерозольних середовищ і створення на їхній базі нових ефективних ЛК потребує відповідних засобів надійного контролю параметрів цих середовищ, без чого неможливо проводити контрольований лікувальний процес, дозувати ЛФЧ і вдосконалювати та розробляти нові методики лікування. Саме тому, нами була створена система оптичного контролю за концентрацією та дисперсністю галоаерозольних середовищ, що дозволяє контролювати спелеотерапевтичне, дозувати галоаерозольне навантаження та дотримуватись відповідних режимів СТ і ГАТ (рис.1).



Рис.1.Функціональна схема програмно-апаратного комплексу для контролю аерозольних середовищ кам’яної солі

У ролі вимірювача концентрації використовується розроблений нами двопроменевий фотометр, за допомогою якого вимірюється зміна оптичного пропускання та розсіювання в залежності від концентрації аерозолю в лікувальному середовищі. Вимірювачем дисперсності служить оптичний пристрій, принцип роботи якого заключається в реєстрації діаметру та інтенсивності ліній, що виникають внаслідок дифракції когерентного світла на аерозольних частинках. У ролі реєструючої оптичної системи використовується CCD-камера. Вологість вимірюється ємнісним двоканальним датчиком, а температура за допомогою терморезистора. Вимірювання атмосферного тиску проводиться за допомогою модернізованої системи на базі барометра-анероїда з додатково розробленим перетворювачем тиск-напруга. Всі вимірювачі мають електричний вихід і їх вихідні сигнали із використанням аналого-цифрового перетворювача та електронного комутатора передаються до системи комп’ютерної обробки.

За допомогою створеного програмно-апаратного комплексу були проведені дослідження парогазової фази повітря, концентрації та дисперсності аерозолю кам’яної солі в спелеостаціонарі і приміщеннях для ГАТ, а також складу десорбованих газів в пластах кам’яної солі підземного відділення Української алергологічної лікарні, результати яких суттєво розширили уявлення про процеси зміни характеристик і концентрації галоаерозолю в ході процедур ГАТ, зміни структури і форми аерозольних частинок кам’яної солі в процесі створення штучних галоаерозольних середовищ та під дією вологості повітря при проведенні лікувальних сеансів.

Отже, використання авторського програмно-апаратного комплексу моніторингу за параметрами галоаерозольних лікувальних середовищ дозволяє диференційовано призначати їх для цілеспрямованого впливу на різні відділи респіраторного тракту і дає можливість створювати нові медичні технології для направленого лікувального впливу залежно від особливостей формування бронхообструкції при БА.

З метою розробки нових високоефективних ЛК СТ на основі запропонованого підходу було вивчено та проаналізовано хронобіологічний вплив традиційної денної і нічної СТ на динаміку клінічних проявів, циркадні ритми ФЗД і функціональний стан імунної та ендокринної систем. Встановлено, що після курсу денної СТ у пацієнтів з гармонізацією циркадних ритмів ФЗД середній процент зникнення симптомів БА був достовірно вищим (70,3±3,1%), ніж у хворих, у яких не відмічено гармонізації циркадних ритмів ФЗД (58,1±2,9%). У всіх хворих, що поступили на лікування у фазі ремісії, відновились нормальні циркадні коливання показників ФЗД, однак мезор показників вентиляції до кінця курсу лікування не змінювався, або ж навіть зменшувався, що вказує на недостатню ефективність денної СТ у цієї категорії хворих. Спостерігалась чітка тенденція до зменшення МОШ75 о 12.00, 18.00, 24.00 год., яка підтверджувалась такими ж змінами в середніх бронхах (МОШ50) і зменшенням прохідності великих бронхів (МОШ25) о 18 год. У пацієнтів у фазі неповної ремісії захворювання частота реєстрації І і ІІ типів циркадних ритмів ФЗД також суттєво збільшилася, водночас встановлено достовірне збільшення інтегральних показників вентиляції (ФЖЄЛ, ОФВ1) та прохідності крупних бронхів (МОШ25) на протязі доби, причому позитивна динаміка цих показників найбільш виражена о 12.00 год. Також відмічається тенденція до збільшення прохідності мілких і середніх бронхів (МОШ75, МОШ50) о 6.00 і 12.00, причому о 12.00 збільшення цих показників було більш значимим.

В цілому денна СТ справляє позитивний вплив на імунну реактивність та функціональний стан наднирників хворих на БА, сприяючи покращенню показників неспецифічної резистентності організму (титр комплементу, НСТ-тест), деякому зменшенню показників алергізації (загальний ІгЕ, ЦІК, гістамін, аутоантитіла до тканинних алергенів) зі зміщенням акрофаз досліджуваних показників. Але більшість досліджуваних показників не досягають норми, а добові ритми їх коливань не відновлюються. При денній СТ ритмологічні зміни рівню кортизолу були незначними, особливо у пацієнтів з ремісією БА.

При поглибленій оцінці ефективності денної СТ з врахуванням змін клініко-функціональних параметрів, імунологічних та біохімічних тестів, покращення відмічалось у 72,7% хворих, і незначне клінічне покращення у 27,3%.

Більш виражена позитивна динаміка клінічних та спірографічних показників спостерігається у хворих на БА після нічної СТ. При призначенні НСТ-1 та НСТ-2 середній процент зникнення симптомів БА складає 78,7±3,7%. В результаті призначення НСТ-1 спостерігалась певна гармонізація циркадних ритмів ФЗД з наближенням їх до нормальних ритмів – монотонне зниження на протязі доби збереглось лише у 10% хворих, тоді як після лікування за НСТ-2 монотонного зниження ФЗД на протязі доби взагалі не спостерігалось. Після призначення НСТ-1 хворим у фазі ремісії відмічена тенденція або достовірне зменшення всіх показників ФЗД о 6.00 і 24.00 порівняно з полуднем, яке проходило на фоні покращення вентиляції в цілому і свідчить про нормалізацію циркадних ритмів ФЗД. Призначення НСТ-1 хворим в фазі неповної ремісії було менш ефективним. Суттєве збільшення ФЖЄЛ і ОФВ1 зареєстровано лише в полудень, ріст ОФВ1 о 6.00 має лише характер тенденції. Відмічено достовірне покращення прохідності крупних бронхів (МОШ25) о 6.00 і тенденцію до її збільшення о 18.00, але спостерігалась лише тенденція до покращення прохідності мілких та середніх бронхів (МОШ75 і МОШ50) о 6.00, 12.00 і 18.00 год. Водночас, після лікування за НСТ-2 у хворих спостерігалась позитивна динаміка всіх досліджуваних показників ФЗД, причому на протязі доби. Найбільш суттєвий приріст ФЖЄЛ відмічено о 6.00, а ОФВ1 – о 6.00 і 24.00, прохідність бронхів покращувалась на всіх рівнях, особливо о 12.00, 18.00 і 24.00 год., причому покращення вентиляції було більш виразним, ніж при призначенні НСТ-1.

Призначення хворим СТ в нічний час в цілому справляло більш виразний вплив на імунний статус обстежених пацієнтів, однак призначення хворим на БА стандартного нічного комплексу СТ (НСТ-1) не дозволило досягнути достовірної нормалізації циркадних ритмів імунного гомеостазу, а також вмісту гістаміну. Тоді як призначення НСТ-2 сприяло нормалізації акро- і батифаз більшості імунологічних показників, добової ритміки вмісту гістаміну.

Призначення НСТ-2, на відміну від НСТ-1, сприяло ліквідації атипових циркадних ритмів рівню кортизолу у хворих на БА. Після лікування монотонна секреція кортизолу зникла у всіх пацієнтів з переносом акрофази на 8.00. Водночас проходить нормалізація циркадних ритмів циркуляції тиреоїдних гормонів з хорошою кореляцією між Т3 і Т4, особливо після НСТ-2.

Таким чином, порівняльний аналіз ефективності нічної СТ за НСТ-1 та НСТ-2 свідчить про перевагу НСТ-2, який також сприяє нівелюванню несприятливих збоїв циркадних ритмів ФЗД, імунної та ендокринної систем.

Порівняльний аналіз ефективності денної і нічної СТ (тривалість ремісії, кількість днів непрацездатності, об’єм медикаментозної терапії), проведений у віддаленому періоді, також показав переваги нічної СТ. Через рік всі хворі, які отримали нічну СТ (НСТ-1 і НСТ-2), оцінили її результат як «значне» або «помірне покращення», тоді як після денної СТ 25% пацієнтів оцінювали її ефективність як «незначне покращення», що відповідає безпосереднім результатам лікування.

Таким чином, під впливом СТ в денний і нічний час проходить певна корекція циркадних ритмів ФЗД, імунного і ендокринного гомеостазу з наближенням їх до біоритмів здорових людей. Аналіз динаміки змін хронобіологічних ритмів функціонального стану найважливіших систем організму під впливом СТ показав, що ефективність лікування в значній мірі залежить від особливостей ритмів бронхіальної прохідності та гармонізації циркадних ритмів ФЗД. Спроба корекції циркадних ритмів ФЗД з врахуванням часу виникнення нападів ядухи (переважно вночі) попереднім прийомом теотарду сприяла не лише гармонізації циркадних ритмів ФЗД, але і корекції циркадних порушень імунної системи, рівню гістаміну в крові, та відновленню добових ритмів секреції кортизолу, що визначає актуальність досліджень з підвищення ефективності СТ у хворих на БА в залежності від особливостей бронхіальної обструкції з урахуванням циркадних ритмів ФЗД.

Ґрунтуючись на результатах проведених досліджень з вивчення ефективності денної і нічної СТ з позицій хроноритмології, були розроблені нові диференційовані методики СТ залежно від особливостей бронхіальної обструкції і циркадних ритмів ФЗД, які передбачають різне хронобіологічне спелеонавантаження, а також різну тривалість лікування.

Після курсу диференційованої CТ за новими ЛК у переважної більшості обстежених хворих відмічались позитивні зміни в клінічному перебігу захворювання, динаміці показників ФЗД, глюкокортикоїдної забезпеченості і вмісту гістаміну, вираженість яких залежала від наявності чи відсутності порушень ФЗД, їх ступеню, рівню обструкції бронхів. Водночас спостерігались відмінності, що визначалися особливостями впливу кожного ЛК. Найбільш виразна позитивна динаміка клінічних ознак захворювання у хворих без порушень ФЗД спостерігалась під впливом ЛК-2, після застосування якого С%ПКЕ досяг 95%, тоді як після ЛК-1 у частини хворих зберігались основні клінічні симптоми хвороби (напади ядухи, затруднене дихання, задишка при фізичному навантаженні, жорстке дихання, сухі хрипи), що зумовило зниження С%ПКЕ до 75,2%. С%ПКЕ у хворих, що отримували ЛК-4, склав 82,2%, а у пацієнтів, що проходили курс СТ згідно ЛК-5 - 74,7%.

Дещо інша залежність спостерігалась у хворих з переважно дистальною обструкцією бронхів. При призначенні ЛК-1, ЛК-2, ЛК-3 та ЛК-5 стабілізації стану у частини хворих досягти не вдалося, а С%ПКЕ складав відповідно 66,8%, 74,2%, 80,1% та 85,8%, тоді як найбільш виражена позитивна динаміка клінічних ознак захворювання спостерігалась лише під впливом ЛК-4 (С%ПКЕ=91,2%). Подібна динаміка клінічних проявів захворювання спостерігалась і у хворих на БА з поєднаною обструкцією бронхів. С%ПКЕ при призначенні ЛК-1 склав 62,5%, при ЛК-2 – 79,3%, ЛК-3 – 75,6%, а при ЛК-5 – 82,7%, тоді як під впливом ЛК-4 – 97%.

Отже, аналіз динаміки основних клінічних симптомів показав, що у пацієнтів без порушень ФЗД найбільш ефективним є застосування ЛК-2, в той час як у хворих з наявною як дистальною, так і поєднаною бронхообструкцією, найбільш оптимальним є призначення ЛК-4.

Результати клінічних досліджень підтверджені також динамікою показників ФЗД. У хворих на БА без порушень ФЗД достовірні позитивні зміни всіх показників вентиляції (ЖЄЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЄЛ,СОШ25-75,СОШ75-85) спостерігались тільки при використанні ЛК-2, тоді як при призначенні ЛК-1 достовірно змінився тільки ОФВ1, а при застосуванні інших ЛК достовірних змін показників ФЗД не відбулось. У хворих з переважно дистальною обструкцією бронхів під впливом ЛК-1 достовірно зросли тільки ОФВ1 та СОШ25-75, при призначенні ЛК-2 спостерігався достовірний приріст всіх показників крім ЖЄЛ, тоді як при використанні ЛК-4 після лікування достовірно зросли всі досліджувані показники вентиляції. Подібна динаміка відмічалась і у пацієнтів з поєднаною обструкцією бронхів – під впливом ЛК-4 достовірно зросли всі показники ФЗД, тоді як під впливом інших ЛК відмічено тільки тенденцію до покращення деяких показників ФЗД.

У хворих на БА без порушень ФЗД найбільш виражені зміни імунологічних показників спостерігались при використанні ЛК-4, про що свідчать зростання фагоцитарної активності нейтрофілів з 56,86±1,93% до 61,01±1,53% (р<0,05) та фагоцитарного індексу з 5,43±0,37 до 5,92±0,18 (р<0,05), на фоні зниження ЦІК від 60,6±4,1 ммоль/л до 50,7±3,2 ммоль/л, тоді як при застосуванні інших ЛК динаміка всіх імунологічних показників була недостовірною.

У хворих на БА з переважною дистальною обструкцією бронхів також найбільш суттєві позитиві зрушення імунологічної реактивності спостерігались під впливом ЛК-4 – зросли фагоцитарна активність нейтрофілів з 57,06±1,04% до 61,06±1,07% (р<0,02) і фагоцитарний індекс з 5,44±0,12 до 5,97±0,08 (р<0,01) та знизився НСТ-тест (з 14,25±1,38 до 9,67±0,59, р<0,01), тоді як після ЛК-2 відмічаються достовірні позитивні зміни тільки фагоцитарного індексу і НСТ-тесту, а після застосування інших ЛК достовірних змін цих показників не відбулось. У пацієнтів з поєднаною обструкцією бронхів спостерігалось тільки достовірне зниження вмісту ЦІК після ЛК-4, ЛК-1 та ЛК-2.

Водночас встановлено, що ЛК, які включають нічні спелеосеанси, більш виражено впливають на зниження гістаміну в крові у хворих на БА. Найбільше на рівень гістаміну впливає ЛК-4, після якого у хворих рівень гістаміну нормалізувався і утримувався на цьому рівні при дослідженні через рік (8,11±1,13 мкг/%), достовірно відрізняючись від вихідного рівню до лікування (11,4±0,79 мкг/%), тоді як у пацієнтів, що проходили лікування згідно інших ЛК, рівень гістаміну під впливом лікування достовірно знизився, але через рік піднявся до вихідного значення.

Аналіз глюкокортикоїдної забезпеченості показав, що СТ нормалізує функціональний стан наднирників, причому спрямованість змін залежить від ранкового рівню секреції кортизолу: при початковому підвищенні його концентрації – в кінці лікування спостерігається її зменшення (кількість хворих з нормальним рівнем кортизолу зросла від 24,6% до 69,9%), а при зниженій секреції – проходить її стимуляція (відсоток хворих з низькими величинами кортизолу зменшився з 33,9% до 7,5%). Найбільш ефективним є використання ЛК-4. Однак, у віддаленому періоді через 1 рік після СТ відмічена стійка стабілізація нормального вмісту глюкокортикоїдів (за винятком ЛК-1). Це свідчить про значний вплив СТ як природного ЛФЧ, який сприяє відновленню функціональної активності кори наднирників.

Таким чином, проведені дослідження з апробації нових лікувальних комплексів СТ у хворих на БА в залежності від особливостей бронхіальної обструкції дозволили розробити диференційовані покази до їх призначення: ЛК-2 доцільно застосовувати у хворих без порушень ФЗД, тоді як призначення ЛК-4 виправдане у пацієнтів з наявністю порушень ФЗД, особливо при поєднаній бронхіальній обструкції.

Створення системи контролю за концентрацією та дисперсністю галоаерозолю дало змогу також запропонувати і вивчити ефективність нових технологій застосування ГАТ у хворих з БА. З метою підвищення ефективності застосування ГАТ у хворих на БА був проведений аналіз динаміки клінічних проявів захворювання, функціональних, імунологічних і біохімічних показників у хворих з різними типами бронхообструкції під впливом диференційованих лікувальних режимів ГАТ, які відрізнялись кількістю сеансів ГАТ, інтенсивністю галоаерозольного впливу та тривалістю курсу лікування.

Під впливом всіх галотерапевтичних ЛК (ГЛК) у хворих спостерігається позитивна динаміка клінічних показників, але вираженість її була різною залежно від застосованого ГЛК. У хворих без порушень ФЗД найбільш ефективними виявились ГЛК-2 (75% покращень) та ГЛК-3 (86% покращень), при яких у всіх пацієнтів зникли напади ядухи. Водночас, вплив ГЛК-1 був менш виразним (56% покращень), причому напади БА збереглись у 11% хворих, після ГЛК-4 (57% покращень) напади ядухи зберігались у 29% випадків, а задишка і кашель – більш, ніж у половини хворих.

У пацієнтів з помірними порушеннями ФЗД найбільш ефективними також виявилися ГЛК-2 і ГЛК-3, а інші ГЛК були менш ефективними. Під впливом ГЛК-2 кількість нападів ядухи скоротилась майже в 4 рази, а після ГЛК-3 - у 5 разів. Після лікування за ГЛК-1 не приймали бронхолітики 57% пацієнтів, тоді як після ГЛК-2 –73% обстежених, а після ГЛК-3 – 62% осіб. У хворих зі значними порушеннями ФЗД найбільш ефективним є ГЛК-3 - 88% покращень, тоді як після застосування ГЛК-1 - тільки 70%, а найменша позитивна динаміка клінічної симптоматики відмічена при призначенні ГЛК-4 і ГЛК-2 – 45% і 38% покращень відповідно.

У пацієнтів з переважно дистальною бронхообструкцією найбільш ефективним виявився ГЛК-2, при якому з покращенням виписані 93% пацієнтів, у той час, як після ГЛК-1 – 33%, ГЛК-3 – 50% і ГЛК-4 – 40% хворих відповідно. Після застосування ГЛК-2 не приймали бронхолітики 86% пацієнтів, тоді як при інших режимах ГАТ цей показник коливався в межах 40-63%. У хворих з поєднаною обструкцією бронхів ФЗД найбільш ефективним є ГЛК-3, після якого напади ядухи припинились у 82% пацієнтів, тоді як після ГЛК-1 - у 48%, ГЛК-2 - у 60%, а ГЛК-4 - у 59%. З покращанням після ГЛК-3 виписано 89% хворих, тоді як після ГЛК-1 - 74%, ГЛК-2 - 56% і ГЛК-4 - 53% пацієнтів відповідно.

ГЛК-3 виявився також найбільш ефективним у пацієнтів з різними типами реактивності бронхів. Після його призначення з покращенням виписано 80% хворих з 1-м типом реактивності, 87,5% - з 2-м типом, 67% - з 3-м типом і 60% - з 4-м типом.

Результати клінічного обстеження підтверджені при оцінці динаміки показників ФЗД. У хворих на БА з помірними порушеннями ФЗД достовірне збільшення більшості швидкісних показників відмічається тільки у хворих, пролікованих за ГЛК-2 (ФЖЄЛ, ОФВ1, МОШ25) і ГЛК-3 (ФЖЄЛ, ОФВ1, ПОШвид.). Тоді як у хворих із значними порушеннями ФЗД найбільш виражений достовірний ріст всіх швидкісних показників (ФЖЄЛ, ОФВ1, ПОШвид, МОШ25, МОШ50, МОШ75, СОШ25-75,СОШ75-85) відмічається тільки при застосуванні ГЛК-3.

Достовірний ріст МОШ50 і МОШ75 у пацієнтів з переважно дистальною обструкцією бронхів відмічений тільки при застосуванні ГЛК-2, тоді як у хворих з поєднаною бронхіальною обструкцією - тільки при застосуванні ГЛК-3.

У хворих з 1-м, 2-м, 3-м типом реактивності бронхів найбільш виражена позитивна динаміка відмічена при застосуванні ГЛК-3. У хворих з 4-м типом реактивності бронхів достовірного приросту показників ФЗД після проведеного курсу лікування не виявлено, незалежно від застосованого ГЛК. Однак, у хворих з 4-м типом реактивності бронхів в кінці відновлювального лікування, особливо після ГЛК-1 та ГЛК-2, у 45% випадків спостерігалось відновлення чутливості бронхів до дії бронхолітиків. Причому у 10% випадків з’являвся достовірний приріст ОФВ1, як на дію в2-агоніста, так і холінолітика. У 15% обстежених відновлювався 2-й тип реактивності бронхів, а в 20% випадків – 3-й тип. Це дає можливість проводити адекватну бронхолітичну терапію і покращити якість життя хворих.

Найбільший позитивний вплив на стан імунної системи та рівень гістаміну у хворих на БА, незалежно від відсутності або наявності порушень ФЗД, справляє ГЛК-2, при застосуванні якого спостерігається достовірне зниження загальних ІгЕ-антитіл з 11,8±2,6 ум.од. до 2,6±0,4 ум.од. на тлі підвищення титру комплементу від 31,3±1,7 ум.од. до 40,3±1,6 ум.од. та тенденції до покращення більшості інших показників, тоді як при застосуванні інших ГЛК відмічена лише тенденція до позитивної динаміки імунологічних показників.

Рівень гістаміну у хворих на БА без порушень ФЗД та з помірними порушеннями вентиляції під впливом ГЛК-2 нормалізувався, а у пацієнтів зі значними порушеннями ФЗД достовірно знижувався, проте залишався вищим за норму. Найбільш виражена позитивна динаміка рівню гістаміну у всіх групах хворих спостерігалась при ГЛК-1 та ГЛК-2.

Курс ГАТ веде до позитивної динаміки рівню кортизолу практично у всіх групах хворих з певними особливостями залежно від його вихідного ранкового рівню та застосованого ГЛК. Частота достовірних змін при різних за характером порушеннях вентиляції легень найбільша після курсу лікування з використанням ГЛК-1 і ГЛК-2. Ефективність ГЛК-4 відмічалась лише при значних порушеннях вентиляції.

Використання ГЛК-1 приводить також до зниження частоти виявлення гіпертиреоїдних станів у хворих на БА при всіх ступенях порушень ФЗД. Застосування ГЛК-2 і ГЛК-3 веде до часткового відновлення функціональної активності щитоподібної залози. Під впливом ГЛК-4 у хворих на БА відсоток частоти позитивних змін балансу тиреоїдних гормонів при всіх ступенях порушень ФЗД є найменшим.

Отже, хворим без порушень ФЗД і з помірними порушеннями більш доцільно призначати ГЛК-2 і ГЛК-3; хворим із значними порушеннями вентиляції більш доцільно призначати ГЛК-3. При переважно дистальній обструкції бронхів найбільш ефективне призначення ГЛК-2, тоді як при поєднаній бронхообструкції – ГЛК-3.

Таким чином, ефективність ГАТ і вибір оптимального режиму в лікуванні хворих на БА залежить від функціонального стану бронхо-легеневої системи, перш за все, від ступеню порушень ФЗД та рівню обструкції бронхів і в меншій мірі - від типу реактивності бронхів, а диференційоване призначення різних режимів ГАТ в залежності від особливостей бронхообструкції підвищує ефективність лікування.

На третьому етапі виконання дисертаційної роботи для вивчення особливостей впливу природної катастрофи (повені) на перебіг БА проведені комплексні клініко-функціональні та лабораторні дослідження у хворих, які постраждали внаслідок осіннього 1998 року, паводку на Закарпатті. Залежно від переважаючого чинника паводку виділено 4 групи хворих: група А - різке переохолодження та стрес, група Б - помірне переохолодження та стрес, група В - тільки стрес, група Г – переохолодження та стрес внаслідок професійної діяльності.

Встановлено, що у хворих на БА поєднання різкого чи помірного переохолодження і стресу під час паводку справляє більш виразний негативний вплив на перебіг захворювання, показники ФЗД, імунного гомеостазу, функцію кори наднирників та щитоподібної залози, ніж лише психо-емоційний стрес. У хворих, які зазнали переохолодження (групи А і Б), виникнення гострих респіраторних захворювань і загострення БА спостерігалось раніше - протягом 1-2-х тижнів після повені, тоді як у хворих груп В і Г виникнення гострих респіраторних захворювань і загострення БА відмічалось пізніше - протягом 1-2-х місяців після повені, при зниженні напруженості стресової ситуації.

Вплив чинників паводку негативно відобразився і на важкості перебігу захворювання у постраждалих пацієнтів. У всіх пацієнтів групи Г, 81,8% хворих групи А та 55,5% обстежених групи Б перебіг БА після повені став важчим, ніж до неї, тоді як в групі В більшість хворих (75%) не відмічали змін у перебігу БА після паводку. Напади ядухи середньої важкості реєструвались у 54,5% хворих групи А, 68,1% обстежених групи Б та 66,7% випадків групи Г, в той час як у групі В – тільки у 39,3% пацієнтів.

У більшості хворих всіх груп зареєстровані значні та різкі порушення бронхіальної прохідності незалежно від впливу головних чинників паводку. Більшість хворих (у групі В всі хворі) мали 1 тип реактивності, а 2-й тип спостерігався лише у хворих групи Б, тоді як 4 тип реакції, найбільш несприятливий у прогностичному плані, спостерігався переважно (36,4%) у хворих групи А.

У хворих на БА, які постраждали від повені, виявлені порушення глюкокортикоїдного та тиреоїдного забезпечення організму. Найбільший відсоток пригнічення секреторної функції кори наднирників відмічено у хворих групи А (54,5%) і тільки у 27,3% випадків вона була в межах норми, а у інших спостерігались підвищені концентрації гормону. Зниження секреції кортизолу відмічено лише у 22,7% хворих групи Б (кортизол на рівні 260 нмоль/л), ще 22,7% обстежених цієї групи мали підвищений рівень кортизолу в крові (601,7±61,6 нмоль/л). Водночас, у 68,7% пацієнтів групи В зафіксована нормальна активність кори наднирників (в середньому 358±19,6 нмоль/л).

При середньо-важкій персистуючій БА у хворих групи А в 72,7% випадків зареєстровано пригнічення функціональної активності щитоподібної залози з падінням інтенсивності утворення тиреоїдних гормонів. Більш, ніж у половини хворих групи Б (68,2%) зареєстрована гіперпродукція тиреоїдних гормонів, тоді як у подібної кількості пацієнтів групи В до лікування спостерігалась нормосекреція Т3 і Т4.

Екологічна катастрофа сприяла розладу механізмів імунного захисту організму хворих на БА. У переважної кількості хворих виявлялось зниження титру комплементу та вмісту Т - лімфоцитів а також значно підвищена функціональна активність нейтрофілів в НСТ-тесті. Найбільш виражене зниження імунологічної резистентності організму встановлено при середньо-важкій персистуючій БА у хворих груп А і Б.

Застосування ГАТ в комплексній терапії (в поєднанні з медикаментозним лікуванням) хворих на БА, які постраждали внаслідок паводку, дало можливість стабілізувати та покращити стан хворих, чого не вдавалось досягнути тільки медикаментозними заходами в умовах попереднього амбулаторного та стаціонарного лікування. Однак ефективність лікування залежала від характеру головних чинників повені. Напади ядухи зникли у 45,4% хворих групи Б і 53,5% групи В, тоді як в групах А і Г – тільки у 27,3% і 33,3% відповідно. Найбільш виражена позитивна динаміка показників ФЗД також відмічалась у групах Б (достовірний ріст практично всіх швидкісних показників) і В (достовірний приріст ФЖЄЛ, ОФВ1, ПОШвид), тоді як у пацієнтів груп А і Г достовірного покращення показників ФЗД не зафіксовано.

ГАТ сприяла корекції імунологічних і гормональних порушень у хворих усіх груп. Спостерігалися: нормалізація рівню загального IгE, титру аутоантитіл до тканини наднирників та тенденція до зниження титру аутоантитіл до судин серця поряд з підвищенням вмісту Т- лімфоцитів та фагоцитарної активності нейтрофілів. Курс ГАТ у всіх групах привів до зрушень в бік нормалізації глюкокортикоїдного забезпечення організму, а також сприяв збільшенню частоти позитивної динаміки секреції тиреоїдних гормонів у хворих незалежно від ступеня важкості захворювання, особливо у хворих груп Б та В і, частково, у хворих групи А.

Щоб оцінити, як впливає термін, що пройшов після паводку, на ефективність відновлювального лікування із застосуванням ГАТ, пацієнтів було розподілено на 5 груп згідно строку поступлення на стаціонарне лікування після паводку: 1-а - хворі, які поступили на лікування в строк до 1 місяця; 2-а - через 2-4 місяці; 3-я - через 5-7 місяців; 4-а - від 8 місяців до 1 року; 5-а - через рік і більше. Після курсу ГАТ переважна більшість хворих 2-ї (73%) і 3-ї груп (75%) не мала нападів ядухи. У хворих 1-ї групи напади БА в кінці лікування не реєструвались у 53% випадків, тоді як у 4-й та 5-й групах - тільки 29% та 33% обстежених. У хворих 1-ої і 5-ої груп достовірних позитивних змін показників ФЗД після лікування не спостерігалось, в той час як у 2-ій і 4-ій групах достовірно зросли всі інтегральні показники, а за рядом швидкісних показників спостерігається тенденція до змін. В 3-ій групі достовірно зросла лише ФЖЄЛ і відмічена тенденція до підвищення інших показників. Найкраща позитивна динаміка імунологічних показників (достовірне зниження рівня загальних ІгЕ-антитіл, ЦІК, протилегеневих АТ і аутоантитіл до наднирників і судин серця) відмічена у пацієнтів 2-ої і 3-ої груп, тоді як в інших групах позитивна динаміка імунологічних показників була недостовірною.

Протягом року після курсу ГАТ у хворих на БА всіх груп відмічено зниження частоти амбулаторного і стаціонарного лікування, достовірне зниження кількості днів непрацездатності. Тривалість ремісії склала в різних групах від 5,6 до 5,8 місяців. Покращання перебігу захворювання після лікування відмітили всі пацієнти групи Б, тоді як не відмічали змін в перебігу БА 14,3% хворих групи А і 5,3% групи В.

Отже, курс комплексного відновлювального лікування із застосуванням ГАТ і медикаментозних засобів, дозволяє суттєво стабілізувати та покращити перебіг захворювання у більшості потерпілих внаслідок паводку хворих на БА. Найкращі результати лікування отримані у хворих, які зазнали лише впливу стресового фактору; дещо меншою була ефективність лікування пацієнтів у групі з помірним тривалим переохолодженням та стресом; найважче піддавались лікуванню пацієнти з різким переохолодженням і стресом та особи з переохолодженням і стресом, пов’язаним з професійною діяльністю. Встановлено, що найбільша ефективність лікування спостерігається в строки від 2-х до 4-х місяців після паводку, тоді як пізнє звертання за допомогою знижує її ефективність.

Таким чином, ефективність використання ЛФЧ у відновлюваному лікуванні хворих на БА можна підвищити шляхом їх диференційованого призначення з урахуванням особливостей формування бронхіальної обструкції і реактивності бронхів. Використання патогенетично обґрунтованого підходу до диференційованого призначення ЛФЧ у відновлювальному лікуванні хворих на БА в залежності від особливостей бронхіальної прохідності, що був розроблений на основі результатів вивчення реактивності (в тому числі і хронореактивності) бронхів у взаємозв’язку з клінічними проявами захворювання, функціональним і хроноритмологічним станом імунної та ендокринної систем, дозволяє досягнути більш вираженого і стійкого терапевтичного ефекту.

Дослідження ефективності СТ і ГАТ, проведені з урахуванням запропонованого підходу дозволили переглянути методологію призначення даних ЛФЧ у хворих на БА та розробити концепцію їх застосування у відновлювальному лікуванні хворих на БА, що предбачає врахування основних компонентів лікувального впливу СТ (рис.2). ГАТ, на відміну від СТ, справляє в основному місцевий сануючий вплив, що і визначає особливості організації лікувального процесу з її використанням у системі відновлювального лікування хворих на БА (рис.3).

**І. Захисний**

* Ізоляція від зовнішнього середовища
* Комфортні умови мікроклімату
* Відсутність полютантів і алергенів у повітрі
* Низька концентрація мікроорганізмів

Зниження активності запального процесу в бронхах

Зниження подразнення слизової бронхів

**ІІ. Сануючий вплив аерозолю кам’яної солі**

Покращення дренажної функції бронхів

Відновлення чутливості β2-рецепторів бронхів

Гіперосмолярна стимуляція

Зниження запального процесу в бронхах

Стимуляція війчастого епітелію

Покращення

реологічних властивостей бронхіального секрету

Бактерицидний вплив

**ІІІ. Тренуючий**

Активація кори наднирників

Нормалізація гормонального гомеостазу

Протизапальний ефект

Нормалізуючий вплив на імунну реактивність

Спуски під землю і перебування у підземному відділенні є для організму м’яким пролонгованим стресом

**ІV. Відновлення пристосовчо-компенсаторних резервів організму**

Стабілізація стану хворого

Санація

бронхіального дерева

Покращення імунної реактивності

Зниження активності запального процесу

Відновлення та стабілізація

реактивності й резистентності організму

Рис.2.Основні компоненти механізму лікувальної дії спелеотерапії

Стимуляція війчастого епітелію

Бактерицидний вплив

Гіперосмолярна стимуляція

Покращення реології бронхіального секрету

Покращення дренажної функції бронхів

Відновлення чутливості β2-рецепторів бронхів

Елімінація біологічно активних речовин

Зниження запального процесу в бронхах

Рис.3.Механізм лікувальної дії галоаерозольтерапії

Використання запропонованого підходу і концепції лікувального впливу СТ та ГАТ дозволили розробити нові ефективні лікувальні технології застосування данних ЛФЧ в відновлювальному лікуванні хворих на БА, які відрізняються за інтенсивністю спелео- чи галоаерозольного навантаження, тривалістю курсу лікування, а також визначити покази до їх диференційованого призначення.

**ВИСНОВКИ**

В дисертації наведене вирішення наукового завдання з обґрунтування і розробки нового патогенетичного і хронобіологічного підходу до диференційованого призначення удосконалених методик спелео- та галоаерозольтерапії у відновлювальному лікуванні хворих на БА з урахуванням особливостей бронхіальної обструкції та реактивності бронхів, використання якого дозволяє суттєво підвищити ефективність відновлювального лікування даного контингенту хворих.

1. Доведено, що ефективність використання лікувальних фізичних чинників (спелеотерапії і галоаерозольтерапії) у відновлювальному лікуванні хворих на БА суттєво залежить від особливостей бронхіальної прохідності: відсутності або ступеню порушень вентиляції, переважання дистальної або поєднаної обструкції бронхів та типу реактивності бронхів. Диференційоване призначення лікувальних фізичних чинників з урахуванням особливостей бронхіальної обструкції дозволяє досягти більш вираженого і стійкого терапевтичного ефекту.

2. Встановлено, що стан функції зовнішнього дихання у хворих на середньо-важку персистуючу БА, на відміну від пацієнтів з легкою персистуючою та інтермітуючою БА суттєво залежить від давності захворювання. У пацієнтів з тривалістю захворювання більше 3 років відмічається достовірне зниження показників вентиляції (ЖЄЛ – 77,1±2,0%; СОШ25-75 – 53,3±3,0%; СОШ75-85  - 45,1±2,7%) порівняно з хворими з давністю БА до 3 років (ЖЄЛ – 88,6±1,7%; СОШ25-75 – 61,7±2,3%; СОШ75-85 - 52,4±2,4%), що свідчить про швидке прогресування патологічних змін в бронхо-легеневій системі при більш важкому перебігу БА.

3. Доведено, що у хворих на БА інтенсивність основних клінічних проявів захворювання асоціюється не тільки зі значним ступенем порушень ФЗД, а і з поєднаною обструкцією бронхів, 3-м та 4-м типами реактивності бронхів та порушеннями циркадної ритміки функції зовнішнього дихання (відсутність добових коливань ОФВ1 або його батифаза опівдні та о 18.00год.).

4. У хворих на БА встановлена пряма залежність між типами циркадних ритмів прохідності бронхів і добовими коливаннями імунологічних показників, рівню гістаміну у крові та функціонального стану наднирників. Порушення нормальної біоритміки зовнішнього дихання асоціюються як з монотонними добовими коливаннями, так зі зміщенням часу акрофаз і батифаз імунологічних показників та гістаміну, а також змінамидобової ритміки базальної секреції кортизолу.

5. Використання створеного програмно-апаратного комплексу для визначення параметрів галоаерозольних лікувальних середовищ та їх моніторингу дозволяє стандартизувати курсове призначення спелеотерапії та галоаерозольтерапії і створювати нові лікувальні середовища із заданими параметрами галоаерозольного впливу, що істотно розширює можливості застосування даних лікувальних фізичних чинників у відновлювальному лікуванні хворих на БА.

6. Результати вперше проведених досліджень змін парогазової фази повітря, концентрації та дисперсності аерозолю в природних і штучних аерозольних середовищах кам’яної солі дозволяють диференційовано призначати галоаерозольтерапію для цілеспрямованого впливу на різні відділи респіраторного тракту залежно від рівню переважного ураження бронхіального дерева.

7. Вперше встановлено, що під впливом спелеотерапії в денний і, особливо, у нічний час проходить певна корекція циркадних ритмів вентиляції легень, імунного і ендокринного гомеостазу з наближенням їх до біоритмів здорових людей, а ефективність спелеотерапії у хворих на БА у значній мірі визначається гармонізацією циркадних ритмів функції зовнішнього дихання. Середній процент зникнення клінічних ознак БА у пацієнтів з нормалізацією циркадних ритмів ФЗД склав 70,3±3,1%, тоді як у хворих, у яких її не відбулось – лише 58,1±2,9%.

8. Порівняльний аналіз ефективності різних за тривалістю курсів денної спелеотерапії та лікувальних комплексів, що включають різні комбінації денних і нічних сеансів довів, що у хворих на БА без порушень ФЗД найбільш ефективним є призначення денної СТ (23-25 сеансів загальною тривалістю 115-125 годин), тоді як призначення комбінованої СТ (8-10 денних і 12-14 нічних сеансів, загальною тривалістю 184-218 годин) доцільне у пацієнтів з порушеннями ФЗД, особливо при поєднаній бронхіальній обструкції.

9. При порівняльному аналізі ефективності лікувальних комплексів галоаерозольтерапії з різним курсовим і процедурним галоаерозольним навантаженням залежно від ступеню та особливостей формування бронхіальної обструкції встановлено, що у хворих на БА диференційоване призначення скорочених курсів ГАТ (15-16 сеансів) не зменшує ефективності лікування, а в певних ситуаціях навіть підвищує її. У хворих без порушень ФЗД найбільш ефективним є використання ГЛК-2 та ГЛК-3, у пацієнтів з помірними порушеннями вентиляції і переважно дистальною обструкцією бронхів доцільно призначати ГЛК-2 зі звичайним галоаерозольним навантаженням. При значних порушеннях ФЗД і поєднаній бронхіальній обструкції оптимальним є призначення скороченого ГЛК-3 з підвищеним галоаерозольним впливом.

10. Доведено, що надання медичної допомоги хворим на БА, що постраждали від повені визначається характером та вираженістю впливу головних несприятливих чинників природної катастрофи (переохолодження та стрес). Встановлено, що у хворих на БА поєднання різкого чи помірного переохолодження і стресу під час паводку справляє більш виразний негативний вплив на перебіг захворювання, показники функції зовнішнього дихання та імунного гомеостазу, порушення функції кори наднирників і щитоподібної залози, ніж лише психоемоційний стрес.

11. Використання галоаерозольтерапії в комплексному лікуванні хворих на БА, що постраждали внаслідок паводку сприяє стабілізації перебігу захворювання у більшості пацієнтів, чого не вдається досягнути звичним застосуванням медикаментозної терапії. Встановлено, що оптимальними строками для проведення відновлювального лікування у хворих на персистуючу БА після впливу паводку є 2-4 місяці. Доведено доцільність проведення повторних курсів відновлювального лікування у даного контингенту пацієнтів через 5-6 місяців.

12. Розроблена концепція застосування спелеотерапії і галоаерозольтерапії у відновлювальному лікуванні хворих на БА, що базується на урахуванні основних компонентів механізму терапевтичного впливу СТ та механізмі лікувальної дії ГАТ, дозволила створити нові ефективні диференційовані лікувальні технології використання СТ та ГАТ, які відрізняються за величиною спелео- чи галоаерозольного впливу та тривалістю курсу лікування, підвищують ефективність відновлювального лікування хворих на БА і покращують якість життя пацієнтів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При використанні спелеотерапії і галоаерозольтерапії у відновлювальному лікуванні хворих на БА, з метою моніторингу концентрації і дисперсності лікувального середовища та дозування галоаерозольного навантаження, рекомендовано використання програмно-апаратного комплексу оптичного контролю, що дозволяє стандартизувати курсове призначення даних методів лікування, створювати нові лікувальні середовища із заданими параметрами та керувати інтенсивністю галоаерозольного впливу.

2. Хворим на БА без порушень ФЗД рекомендовано призначення денної СТ (23-25 сеансів загальною тривалістю 115-123 годин) або скороченого курсу ГАТ (15-16 сеансів) зі звичайним галоаерозольним навантаженням (один сеанс в день тривалістю 60 хвилин).

3. У хворих на БА з незначними і помірними порушеннями ФЗД та переважно дистальною обструкцією найбільш оптимальним є призначення комбінованої СТ (8-10 денних та 12-14 нічних сеансів тривалістю 184-218 годин) або ж скорочених курсів ГАТ (15-16 сеансів) зі звичайним (один сеанс в день тривалістю 60 хвилин) чи підвищеним галоаерозольним впливом (послідовно два сеанси по 30 хвилин без перерви).

4. У хворих на БА з вираженими та значними порушеннями ФЗД при наявності генералізованої бронхіальної обструкції доцільним є призначення комбінованої спелеотерапії (8-10 денних і 12-14 нічних спелеосеансів, загальною тривалістю 184-218 годин) або ж скорочених курсів ГАТ 15-16 сеансів із підвищеним галоаерозольним навантаженням (послідовне перебування в двох свіженапилених камерах по 30 хвилин без перерви).

5. У хворих на БА, потерпілих в результаті природної катастрофи (паводку), відновлювальне лікування з використанням ГАТ (24-25 сеансів, тривалістю 60 хвилин кожен) рекомендується проводити через 2-4 місяці після катастрофи, призначення якого, на відміну від використання тільки медикаментозної терапії, сприяє швидкому досягненню контролю за перебігом захворювання у більшості пацієнтів. Повторні курси відновлювального лікування в даних хворих найбільш доцільно проводити через 5-6 місяців.

##### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Монографія

1.Торохтин М.Д., Чонка Я.В., Лемко И.С. Спелеотерапия заболеваний органов дыхания в условиях микроклимата соляных шахт. - Ужгород: ”Закарпаття”, 1998. - 287c.

(Автором проведено аналіз клінічної ефективності лікування хворих на бронхіальну астму в умовах мікроклімату соляних шахт).

**Статті у фахових виданнях ВАК України**

2.Лемко О.И., Казанкевич В.П., Лемко И.С. Некоторые аспекты иммунокоррегирующего воздействия спелеотерапии // Курортология и физиотерапия. – К.: Здоров’я, 1991. – С.77-80.

(Дисертантом особисто проведений відбір хворих, їх розподіл на групи).

3.Механізми впливу спелеотерапії на функцію дихання через анаболічний відділ ендокринної системи / Т.О.Задорожна, І.С.Лемко, М.Л.Габор, В.М.Горбачов // Науковий вісник Ужгородського університету. – Серія Медицина. – Ужгород, 1995. – Вип.2. – С.148-152.

(Дисертантом сформульована основна ідея дослідження, проведене загально-клінічне обстеження хворих).

4.Залежність ефективності комплексного лікування хронічних бронхітів та бронхіальної астми від складу чинників штучного мікроклімату / М.Д.Торохтін, І.С.Лемко, Т.М.Медведєва та ін. // Науковий вісник Ужгородського університету. – Серія Медицина. – 1996. – Вип.3. – С.271-273.

(Дисертантом запропоновані критерії оцінки ефективності лікування хворих).

5**.**Сучасні підходи до медикаментозного та немедикаментозного лікування бронхіальної астми / Т.А.Александрович, І.С.Лемко, І.І.Копинець та ін. // Науковий вісник Ужгородського університету. – Серія Медицина. – 1997. – Вип.4. – С.55-59.

(Дисертантом сформульовані основні принципи немедикаментозного лікування бронхіальної астми та його відмінності і переваги перед медикаментозним лікуванням).

6.Особливості функції зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму, які постраждали внаслідок осінньої 1998 року повені в Закарпатті / І.С.Лемко, К.П.Заяць, О.І.Лемко та ін. // Науковий вісник Ужгородського університету: Серія Медицина. - Вип. 11. - 2000. - С.151-155.

(Дисертантом запропонований підхід до розподілу хворих за особливостями порушень функції зовнішнього дихання, проведено аналіз результатів).

7.Вплив спелеотерапії на циркадну ритміку бронхіальної прохідності / І.С.Лемко, І.І.Копинець, О.І.Лемко, О.О.Мелега // Буковинський медичний вісник. - Чернівці, 2000. – Т.4. - №3. - С.93-96.

(Дисертантом особисто проведений аналіз добових коливань бронхіальної прохідності у хворих на бронхіальну астму, запропонований підхід до розподілу хворих на групи).

8.Лемко І.С., Копинець І.І., Лемко О.І. Віддалені результати реабілітації хворих на бронхіальну астму в умовах штучних аерозольних середовищ кам’яної солі // Український бальнеологічний журнал. - 2000. - № 3,4. - С.37-42.

(Дисертантом проведений аналіз результатів циркадних коливань бронхіальної прохідності у хворих на бронхіальну астму).

9.Особливості клінічного перебігу та відновного лікування хворих на бронхіальну астму, що постраждали від повені на Закарпатті (1998 р.) / К.П.Заяць, І.С.Лемко, О.І.Лемко, О.О.Мелега // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. - Випуск 10. - Книга 3. - Київ, 2001. - С.944-951.

(Дисертантом запропонована класифікація основних патогенних факторів повені, проведений розподіл пацієнтів за цим принципом).

10.Лемко І.С. Медична реабілітація на Закарпатті: сучасність і перспективи // Науковий вісник Ужгородського університету. - Серія Медицина. – Вип.13. – 2001. - С.3-6.

11.Лемко І.С. Розробка та використання довгострокових програм контролю за перебігом бронхіальної астми у практиці сімейного лікаря // Науковий вісник Ужгородського університету. - Серія Медицина. – Вип.16. – 2001. - С.170-172.

12.Лемко І.С. Немедикаментозні методи лікування бронхіальної астми // Науковий вісник Ужгородського університету. - Серія Медицина. – Вип.18. – 2002. - С.86-92.

(Дисертантом проведений аналіз сучасних методів не медикаментозного лікування бронхіальної астми, зокрема спелеотерапії та її штучного аналогу).

13.Діяльність “астма-школи” в Науково-практичному об’єднанні “Реабілітація” та використання сучасних діагностично-лікувальних методів у відновлювальному лікуванні хворих / І.С.Лемко, Т.А.Александрович, О.І.Лемко, В.М.Турлик // Науковий вісник Ужгородського університету. - Серія Медицина. – Вип. 18. – 2002. - С.92-94.

(Дисертантом сформульований перелік основних методів діагностики і лікування хворих на бронхіальну астму з огляду на можливість їх застосування в діяльності «астма-школи»).

14.Лемко І.С. Сучасні підходи до реабілітації хворих на бронхіальну астму // Астма та алергія. – 2002. - № 2. – С.42-45.

(Дисертантом проведений узагальнюючий аналіз сучасних принципів немедикаментозної реабілітації хворих на бронхіальну астму та визначено роль і ефективність спелеотерапевтичного методу).

15.Обґрунтування використання сольових та фітоелектроаерозолей у медичній реабілітації хворих на бронхіальну астму / Т.А.Александрович, Т.А.Головацький, А.С.Головацький, І.С.Лемко // Науковий вісник Ужгородського університету. – Серія Медицина. – 2005. – Вип.24. – С.47-52.

(Дисертантом проведені порівняльні клінічні дослідження ефективності різних аерозольних середовищ при бронхіальній астмі).

16.Програмно-апаратний комплекс моніторингу параметрів аерозольних лікувальних середовищ / Я.В.Чонка, І.С.Лемко, М.Ю.Січка та ін. // Український журнал медичної техніки і технології. - № 1-2. – 2006. – С.43-51.

(Дисертантом сформульована основна модель впливу параметрів аерозольних середовищ на бронхіальну прохідність).

17.Лемко І.С., Александрова М.Я. Клініко-патогенетична характеристика перебігу бронхіальної астми у хворих під впливом реабілітаційних немедикаментозних заходів // Науковий вісник Ужгородського університету. - Серія Медицина. – Вип. 28. – 2006. – С.64-67.

(Дисертантом виділені основні ланки патогенезу бронхіальної астми, на які можливий цілеспрямований вплив не медикаментозних методів відновлювального лікування).

18.Лемко І.С., Лемко О.І. Сучасні методи спелеотерапії пульмонологічних хворих і принципи вдосконалення організації спелеостаціонарів // Український бальнеологічний журнал. – 2006. - № 1, 2. – С.67-71.

(Дисертант провів аналіз та узагальнення можливих шляхів удосконалення роботи спелеостаціонарів, сформулював основну ідею роботи).

19.Лемко І.С. Сучасні підходи до застосування спелеотерапії при бронхіальній астмі в умовах солекопалень // Науковий вісник Ужгородського університету. - Серія Медицина. – Вип. 30. – 2007. – С.63-66.

20.Лемко І.С., Чік А.Г., Задорожна Т.О. Застосування комплексної спелеотерапії у лікуванні хворих на бронхіальну астму із супутнім алергічним риносинуситом // Ринологія. – 2007. - № 1. – С.38-43.

(Дисертантом сформульовані лікувальні комплекси, проведений аналіз їх ефективності).

21.Лемко І.С., Лемко О.І. Сучасні підходи до спелеотерапії бронхіальної астми // Вестник физиотерапии и курортологии. - 2007. - №3. - С.17-19.

(Дисертантом сформульована основна ідея роботи, визначені принципи та сучасні підходи до використання нових методик спелеотерапії).

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

(Дисертант сформулював основну ідею роботи та технологію створення керованих галоерозольних середовищ).

**Патенти**

23.А.с. № 1779390 СССР, МКИ А 61 М 11/00. Способ лечения бронхиальной астмы / И.С.Лемко, О.И.Лемко (СССР). - № 4897850; Заявл. 20.11.1990; Опубл. 07.12.1992, Бюл. № 45. – 3 с.

(Дисертанту належить основна ідея розробки способу).

24.Патент на винахід № 20540 Україна, МКІ А61М 16/00. Спосіб лікування бронхіальної астми у дітей і дорослих в стані нестійкої ремісії з супровідною патологією серцево-судинної системи і нирок: Пат. 20540 Україна, МКІ А61М 16/00 І.С.Лемко, О.І. Лемко (Україна). - № 94053390; Заявл. 05.05.1994; Опубл. 15.07.1997, Бюл. № 1. – 4 с.

(Дисертанту належить основна ідея вдосконалення методу лікування при поєднаній патології у хворих на бронхіальну астму).

25.Деклараційний патент на винахід № 36016 Україна, МКІ G01N21/17, G01N15/02. Спосіб неперервного контролю концентрації аерозольних частинок: Декл. пат. 36016 Україна, МКІ G01N21/17, G01N15/02 Й.П.Шаркань, Н.Б.Житов, І.С.Лемко, М.Ю.Січка, Я.В.Чонка, С.В.Микуланинець, Л.І.Козич, О.І.Лемко (Україна). - № 99105764; Заявл. 21.10.1999; Опубл. 16.04.2001, Бюл. № 3. – 4 с.

(Дисертанту належить клінічна оцінка ефективності способу при різних рівнях ураження бронхіального дерева).

#### Статті у журналах, збірниках наукових робіт та тези доповідей

26.ффективность спелеотерапии больнх бронхиальной атмой / И.С.Лемко, Я.В.Чонка, Ю.М.Симйонка та ін. // тиология, патогенез, клиника, лечение и профилактика бронхиальной астмы: Сб. научн. тр. – Ленинград, 1989. – С.130-132.

(Дисертантом особисто проведені клінічні дослідження у хворих на бронхіальну астму, проведений аналіз результатів).

27.Лемко І.С. Нові лікувальні немедикаментозні технології в етапній реабілітації хворих на бронхіальну астму // Матеріали 1 Національного конгресу фізіотерапевтів і курортологів України: “Фізичні чинники в медичній реабілітації”. - Хмільник,1998. - С.147-148.

28.Лемко І.С. Нові лікувальні немедикаментозні технології та їх місце у етапній реабілітації хворих на бронхіальну астму // Оротерапия: Доклады академии проблем гипоксии. - Т.11. - Київ 1998. - С.102.

29.Лемко І.С., Полак Н.І. Немедикаментозні методи лікування при хронічних неспецифічних захворюваннях верхніх дихальних шляхів із супутньою ЛОР-патологією // Матеріали ювілейної науково-практичної конференції присвяченої 100-річчю з дня народження О.С.Коломійченка. - Київ, 1998. - С.278-279.

(Дисертантом проведені клінічні дослідження та відбір хворих).

30.Лемко І., Задорожна Т., Торохтін М. Віддалені результати спелеотерапії у хворих з бронхообструктивними захворюваннями // Українські медичні вісті. - 1998. - № 1-2. - Т.2. - Ч.2. - С.156.

(Дисертантом проведений аналіз ефективності спелеотерапії у віддалений період лікування).

31. Масспектрометричний аналіз газового складу повітря в підземному відділенні Української алергологічної лікарні та камерах аерозольтерапії / С.В.Микуланинець, І.С.Лемко, Я.В.Чонка та ін. // Всеукраїнська конференція з аналітичної хімії: Тез. доп. - Ужгород, 1998. - С.115.

(Дисертанту належить методичний підхід до вибору медичних критеріїв до газового складу повітря в спелеотерапевтичному стаціонарі та камерах штучної аерозольтерапії).

32.Лемко І.С., Мелега О.О. Мікрокліматотерапія хворих на бронхіальну астму з різними типами реактивності бронхів // 2 з′їзд фтизіатрів і пульмонологів України: Мат. наук. праць з′їзду. - Київ, 1998. - С.202.

(Дисертантом проведена оцінка ефективності мікрокліматотерапії та розподіл хворих за типами реактивності бронхів).

33.Лемко І.С., Мелега О.О. Мікрокліматична терапія при лікуванні хворих бронхіальною астмою з різними типами бронхіальної реактивності // International symposium of speleotherapy: Abstracts. - Ukraine, 1998. - С.59-60.

(Дисертантом проведений розподіл хворих на групи за типами реактивності бронхів).

34.Lemko I.S., Melega A.A. Microclimate therapy in bronchial asthma (BA) patients with various types of bronchial reactivity // European Respiratory Journal. - World Asthma Meeting. - Barcelona, Spain, December 9-13, 1998. - 76 s.

(Дисертанту належить ідея дослідження та розподіл хворих на групи за типами реактивності бронхів).

35. Хронобиологические особенности реакции на спелеотерапию у больнх бронхиальной астмой / І.С.Лемко, Т.А.Задорожна, М.Д.Торохтин та ін. // Междунар. научн.-практ. конф. “Медицинская реабилитция, курортология и физиотерапия”. - Ялта, Украина, 1999. - (дополнение к жур. “Мед. реабил., курортол., физиотерап”. - 1999. № 3). - С.78-79.

(Дисертант провів клінічний аналіз хронобіологічних особливостей реакції пацієнтів на спелеотерапію).

36.Динаміка показників гуморального імунітету у хворих на бронхіальну астму з супутнім алергічним риносинуїтом під впливом немедикаментозного лікування / І.С.Лемко, К.Я.Кірей, В.П.Казанкевич та ін. // Імунологія та алергологія. - 1999. - № 3. - С.71.

(Дисертанту належить методичний підхід до оцінки стану гуморального імунітету та клінічний розподіл хворих на групи).

37.Габор М.Л., Лемко І.С. Циркадна біоритміка секреції гормонів щитовидної залози людини в нормі і патології // Науковий вісник Ужгородського університету. - Серія Біологія. - № 8. - 2000. - С.120-122.

(Дисертантом проведений відбір хворих для обстеження, клінічне їх обстеження, розподіл на групи).

38. Optical system for monitoring medical aerosol media / J.Sharkany, N.Zhytov, M.Sichka, A.Kokenyesi, I.Lemko // Hungelektro-Hungamat 2000. - Proceedings of 5-th International Symposium On Electronics and Automation 2000, aprilis 4-6. - Budapest-Hungary. - Р.35-38.

(Дисертанту належить вибір медичних критеріїв до фізико-хімічних параметрів аерозольних середовищ).

39.Лемко И.С. Перспективы развития спелеотерапии и ее искусственных аналогов // Спелеотерапия в лечении хронических бронхолегочных заболеваний: Матер. докл. респ. научн.-практ. семинара в г.Солигорске 27-28 сентября 2001 г. - Минск, 2001. - С.22-23.

40.Лемко І.С. Основні напрямки розвитку спелеотерапії та її штучних аналогів // Імунологія та алергологія. - 2001. - №2. - С.31-32.

41.Иммунореабилитация больнх бронхиальной астмой с использованием спелеотерапии / И.С.Лемко, В.П.Казанкевич, К.Я.Кирей та ін. // Астма. – Сентябрь, 2001. - Т.2. - №1 (Европейский конгресс по астме: научне труд (под ред. Р.И.Сепиашвили). - Москва, Россия: “Медицина-Здоровье”, 2001). - С.154.

(Дисертантом проведена клінічна оцінка ефективності спелеотерапії у хворих на бронхіальну астму).

42.Досвід надання первинної медико-санітарної допомоги хворим на хронічні обструктивні захворювання легень, які потерпіли внаслідок екологічної катастрофи – повені / І.М.Рогач, І.С.Лемко, К.П.Мелега-Заяць та ін. // New Medicine: Family medicine. – 2002. – N 1. – P.10-12.

(Дисертантом проведений клінічний розподіл хворих за переважаючим чинником повені).

43.Вплив повені 1998 року на Закарпатті на перебіг хронічних обструктивних захворювань легень у потерпілих / І.С.Лемко, К.П.Заяць, І.М.Рогач та ін. // Сучасні проблеми науки та освіти: Матер. 3-ої міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції. – Харків, 2002. – С.114.

(Дисертантом проведений клінічний розподіл хворих за переважаючим чинником повені).

44.Лемко І.С. Сучасні підходи до застосування спелеотерапії та її штучних аналогів // Матеріали наукових праць І з’їзду алергологів України. – Київ, 2002. - С.94.

45.Лемко І.С. Використання спелеотерапії та її штучних аналогів у відновлювальному лікуванні легеневих алергозів // Матеріали V науково-практичної конференції з міжнародною участю "Рання медична реабілітація: здобутки, проблеми, перспективи". - Ужгород - санаторій "Карпати", 2004. - С.90-91.

46.Лемко І.С. Використання спелеотерапії та її штучних аналогів у відновлювальному лікуванні легеневих алергозів // Матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю "Кліматолікування, лікувальна фізкультура, механотерапія, фітотерапія, бальнеотерапія в комплексному санаторно-курортному лікуванні". - м.Євпаторія, 2005. - С.310-311.

47.Резерви системи гіпофіз-щитоподібна залоза-кора наднирників у хворих на бронхіальну астму в процесі спелеотерапії / І.С.Лемко, М.Л.Габор, Н.М.Тимчак та ін. // XI конгрес світової федерації українських лікарських товариств: Тези доповідей. – Полтава – Київ – Чикаго, 2006. – С.614.

(Дисертантом проведена клінічна оцінка ефективності спелеотерапії у хворих на бронхіальну астму).

**Методичні рекомендації:**

48.Використання скорочених режимів мікрокліматотерапії в етапній реабілітації хворих на бронхіальну астму: Методичні рекомендації / І.С.Лемко, І.І.Копинець, О.І.Лемко, О.О.Мелега, Т.А.Александрович, С.О.Некраха. – Ужгород, 2001. – 11 с.

(Дисертанту належить основна ідея пошуку функціональних резервів бронхо-легеневої системи для розробки скорочених режимів мікрокліматотерапії).

АНОТАЦІЯ

**Лемко І.С. Клініко-патогенетичне та хронобіологічне обґрунтування диференційованого застосування спелеотерапії та керованої галоаерозольтерапії у відновлювальному лікуванні хворих на бронхіальну астму –** Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.33 - медична реабілітація, фізіотерапія та курортологія.

Український НДІ медичної реабілітації і курортології МОЗ України, Одеса, 2008.

В дисертації розроблений новий патогенетичний підхід до застосування спелеотерапії та керованої галоаерозольтерапії у відновлювальному лікуванні хворих на БА залежно від особливостей формування бронхіальної обструкції. Запропонований підхід апробовано в спостереженнях за 621 хворим на БА. Встановлено, що ефективність використання даних лікувальних фізичних чинників суттєво залежить від особливостей бронхіальної обструкції, а також від нормалізації циркадних ритмів функції зовнішнього дихання. Доведено, що диференційоване призначення лікувальних фізичних чинників в залежності від особливостей бронхіальної обструкції дозволяє досягнути більш виразного та стійкого терапевтичного ефекту. На основі отриманих даних розроблені нові режими призначення спелеотерапії і вдосконалені технології галоаерозольтерапії у хворих на БА, що відрізняються інтенсивністю галоаерозольного впливу та тривалістю курсів лікування, а також розроблені диференційовані покази для їх призначення.

Вивчені особливості впливу основних несприятливих чинників природної катастрофи – повені (переохолодження, психо-емоційний стрес) на перебіг БА, використання галоаерозольтерапії сприяє стабілізації стану у більшості цих хворих.

Систематизовано та доповнено дані про основні компоненти механізму дії спелеотерапії та галоаерозольтерапії, що дало змогу розробити концепцію механізму їх дії та застосування у відновлювальному лікуванні хворих на БА.

Ключові слова: бронхіальна астма, відновлювальне лікування, спелеотерапія, галоаерозольтерапія, моніторинг галоаерозольних середовищ, паводок та його вплив на перебіг брохіальної астми.

##### АННОТАЦИЯ

**Лемко И.С. Клинико-патогенетическое и хронобиологическое обоснование дифференцированного применения спелеотерапии и управляемой галоаэрозольтерапии в восстановительном лечении больных бронхиальной астмой.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.33 – медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия.

Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии МОЗ Украины, Одесса, 2008.

В диссертации разработан новый подход к дифференцированному применению лечебных физических факторов в восстановительном лечении больных БА в зависимости от особенностей бронхиальной обструкции. Предложенный подход апробирован в наблюдениях на 621 больном БА, получивших спелеотерапию и галоаэрозольтерапию, в том числе и впервые - с учетом положений хронобиологии. Установлено, что эффективность использования данных физических факторов существенно зависит от особенностей бронхиальной обструкции (отсутствие или разные степени нарушений вентиляции, преимущественно дистальная или генерализованная обструкция бронхов, тип реактивности бронхов), а также нормализации циркадных ритмов внешнего дыхания. Доказано, что дифференцированное назначение лечебных физических факторов в зависимости от особенностей бронхиальной обструкции позволяет сформировать более выраженный и стойкий терапевтический эффект. На основании полученных данных разработаны новые технологии назначения спелеотерапии (впервые состоящие из комбинации дневных и ночных спелеосеансов) и галоаэрозольтерапии у больных БА, предусматривающие различные по спелеотерапевтической и галоаэрозольной нагрузке процедуры и курсы лечения. В результате сравнительного анализа их эффективности, проведенного на основании динамики клинических, спирографических, иммунологических, биохимических показателей, функционального состояния глюкокортикоидной и тиреоиоидной обеспеченности организма, а также отдаленных результатов лечения, разработаны дифференцированные показания для назначения разных лечебных комплексов в зависимости от особенностей бронхиальной обструкции.

Установлено, что у больных БА увеличение частоты и выраженности основных клинических проявлений заболевания ассоциируется не только со значительными нарушениями функции внешнего дыхания, но и с преобладанием генерализованной обструкции бронхов, определенным типом реактивности бронхов (достоверный прирост ОФВ1 после ингаляции холинолитика при отсутствии достоверного прироста после ингаляции в2- агониста) и нарушениями циркадной ритмики функции внешнего дыхания.

Разработан и создан программно – аппаратный комплекс для мониторинга и контроля над параметрами аэрозольных лечебных сред, который позволяет стандартизировать курсовое назначение спелеотерапии и галоаэрозольтерапии, и создавать новые лечебные среды с заданными параметрами солевой нагрузки. Мониторинг лечебных сред спелеостационара и его искусственных аналогов позволили дифференцированно назначать галоаэрозольтерапию для целенаправленного воздействия на разные отделы дыхательного тракта.

Изучены особенности воздействия основных факторов природной катастрофы – наводнения (резкое и умеренное переохлаждение, психо-эмоциональный стресс) на организм больных БА и течение заболевания. Доказано, что использование галоаэрозольтерапии в комплексном лечении данного контингента пациентов способствует стабилизации течения БА у большинства больных, чего не удалось достичь применением только медикаментозной терапии.

Разработана концепция использования спелеотерапии и галоаэрозольтерапии в восстановительном лечении больных БА, которая базируется на основных компонентов механизма лечебного воздействия данных лечебных физических факторов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, восстановительное лечение, спелеотерапия, галоаэрозольтерапия, мониторинг галоаэрозольных сред, наводнение и его влияние на течение бронхиальной астмы.

Summary

**Lemko I.S. Clinical-pathogenic and chronobiologic substantiation of differential speleotherapy and guided haloaerosoltherapy in the rehabilitation treatment of bronchial asthma patients. – Manuscript.**

Thesis for the Doctor of Medicine degree in specialty 14.01.33 – medical rehabilitation, physiotherapy and resort treatment. – Ukrainian research institute of medical rehabilitation and resort treatment, Odessa, 2008.

A new pathogenic approach to the curative physical factors use in the rehabilitation for bronchial asthma patients was developed, which is based on accounting the bronchial obstruction peculiarities. This approach was tested in 621 bronchial asthma patients, who received a course of treatment with differential speleo- and haloaerosoltherapy. The chronobiological aspects were accounted for the first time. The effectiveness of these physical factors significantly depended on the character of bronchial obstruction and on the normalization of circade rhythms of pulmonary functional tests. The proposed differential speleo- and haloaerosoltherapy promote receiving more pronounced and stabile therapeutic effect. New regimes of speleotherapy and improved technologies of haloaerosoltherapy with differential indications for their use were worked out. Program-automatic complex for the haloaerosol media parameters monitoring was developed. It allows to standardize the process of speleo- and haloaerosoltherapy and to create new curative media with guided parameters. High effectiveness of haloaerosoltherapy was received at bronchial asthma patients, who had undergone the influence of negative factors of flood. The mechanism of speleo- and haloaerosoltherapy was enriched and systematized; concept of its use in rehabilitation treatment of bronchial asthma was developed.

Keywords: bronchial asthma, rehabilitation treatment, speleotherapy, haloaerosoltherapy, monitoring of haloaerosol media, flood and its influence on bronchial asthma duration.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БА – бронхіальна астма

ГАТ – галоаерозольтерапія

ГЛК – галоаерозольний лікувальний комплекс

ЛК –лікувальний комплекс

ЛФЧ – лікувальні фізичні чинники

МОШ25 – максимальна об'ємна швидкість в точці 25 % ФЖЄЛ

МОШ50 – максимальна об'ємна швидкість в точці 50 % ФЖЄЛ

МОШ75 – максимальна об'ємна швидкість в точці 75 % ФЖЄЛ

ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за першу секунду

НСТ-1 – перший комплекс нічної спелеотерапії

НСТ-2 - другий комплекс нічної спелеотерапії

НСТ-тест – тест з нітросинім тетразолієм

ПОШвид – пікова об'ємна швидкість видиху

С%ПКЕ - середній процент позитивного клінічного ефекту

СОШ 25-75 – середня об'ємна швидкість на рівні 25–75% ФЖЄЛ

СОШ75-85– середня об'ємна швидкість на рівні 75–85% ФЖЄЛ

СТ – спелеотерапія

Т3 - трийодтиронін

Т4 – тироксин

ФЗД – функція зовнішнього дихання

ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легенів

###### ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

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