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

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ′Я УКРАЇНИ**

**КРИМСЬКА РЕСПУБЛІКАНСЬКА УСТАНОВА**

**„НДІ ФІЗИЧНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ**

**ТА МЕДИЧНОЇ КЛІМАТОЛОГІЇ ім. І. М. СЄЧЕНОВА”**

ГУРЖІЙ ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.24-007.272-036.1:612.72-003.2-08

ПОРУШЕННЯ МУКОЦИЛІАРНОГО КЛІРЕНСУ У ХВОРИХ

НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ:

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

14.01.27 – пульмонологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Ялта – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Дніпропетровській державній медичній академії МОЗ України.

**Науковий керівник:**

член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор **Перцева Тетяна Олексіївна**, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри факультетської терапії та ендокринології.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук **Савченко Валентин Михайлович**, Кримська республіканська установа „Науково-дослідний інститут фізичних методів лікування та медичної кліматології ім. І. М. Сєченова”, завідуючий відділом медичних інформаційних систем і комп'ютерних технологій.

доктор медичних наук, професор **Кілесса Володимир Володимирович**, Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського МОЗ України, професор кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти.

**Захист дисертації відбудеться “30” жовтня 2008 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 53.610.01 Кримської республіканської установи „НДІ фізичних методів лікування та медичної кліматології ім. І. М. Сєченова” (вул. Мухіна, 8, м. Ялта, 98603).**

**З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Кримської республіканської установи „НДІ фізичних методів лікування та медичної кліматології ім. І. М. Сєченова” (вул. Мухіна, 8, м. Ялта, 98603).**

**Автореферат розісланий „25” вересня 2008 р.**

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради,**

**кандидат медичних наук О. Ф. П′янков**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з провідних причин смертності та обмеження працездатності населення розвинутих країн з швидким розповсюдженням у найближчому майбутньому у країнах, що розвиваються [Blanc P. D., 2006; Viegi G., 2007]. ХОЗЛ як причина смертності посідає 4-е місце в світі у віковій групі старше 45 років і є єдиною хворобою, при якій смертність продовжує підвищуватись [Pauwels R. A., 2004; Chapman K. R., 2006;]. В Україні захворюваність при хронічному бронхіті у 10 разів більша, ніж при бронхіальній астмі. Проте навіть ці дані можна вважати заниженими, оскільки лише у 43 % смертельних випадків ХОЗЛ позначено як первинну причину смерті [Фещенко Ю. И., 2005; Солдатченко С. С., 2006].

Одне з провідних місць у патогенезі ХОЗЛ відводиться порушенням мукоциліарного кліренсу (МЦК) [Rogers D.F., 2005]. Гіперпродукція надмірно в'язкого адгезивного мокротиння та дискоординація діяльності війчастого епітелію сприяють подальшому падінню швидкості експіраторного повітряного потоку, що вносить чималий вклад до посилення бронхіальної обструкції та розвитку емфіземи при ХОЗЛ [Barnes P. J., 2003; Shale D. J., 2004]. Відомо, що зменшення швидкості МЦК сприяє фіксації та глибшому проникненню респіраторних мікроорганізмів у товщу слизової оболонки бронхів, посиленню запального процесу, провокує подальше ушкодження епітелію [Chung K. F., 2008]. Саме тому своєчасна діагностика та корекція цих порушень здатні стримати розвиток незворотних змін у дихальних шляхах хворих на ХОЗЛ.

Незважаючи на вищезазначене ця ланка патогенезу ХОЗЛ і на сьогодні вивчена недостатньо, що пояснюється недоліками, притаманими існуючим методам діагностики. Обмеженням для застосування деяких методів є суттєве зниження точності за рахунок інвазивності досліджень та відсутність об'єктивних критеріїв оцінки результатів [Puchelle E., 1982; **Wills P. L., 1995;** King M., 1998]. Проведення інших методів дослідження потребує не тільки складного та високовартісного обладнання, а й наявності спеціально оснащених лабораторій та досвічених фахівців [Cole P., 2001; Mцller W., 2004]. Виключається можливість застосування методів, проведення яких супроводжується потенційним ризиком для здоров'я хворих, наукових дослідників та навіть навколишнього середовища [Schans C. P., 2002; Кобылянский В. И., 2003].

Максимально позбавленим недоліків є метод, що передбачає оцінку стану МЦК за часом виведення з мокротинням попередньо інгальованого маркера, де у якості маркера використовуюється гемоглобін, виділений з аутокрові [Солопов В. Н., 1987; Пилипчук Н. С., 1991]. Проте оскільки маніпуляції з кров'ю пов'язані з потенційним ризиком як для хворих, так і для медичного персоналу, це суттєво стримує застосування методу. Розв'язанням проблеми може бути заміна аутокрові розчином малеату заліза (препарат „Феррум-лек”, Лек, Словенія). Однак інструкція до медичного застосування препарату „Феррум-лек” не передбачає інгаляційного шляху введення його до організму людини. Існуюча ситуація обумовила проведення нами експериментального визначення токсичних властивостей препарату „Феррум-лек” при його інгаляційному застосуванні та розробку безпечних неінвазивних методів для вивчення стану МЦК.

Відомо, що багато лікарських препаратів, котрі призначаються з метою зменшення задишки та усунення бронхоспазму, впливають і на МЦК [Hasani A., 2004, 2005; Houtmeyers E., 1999; Kellerman D. J., 2002; Daviskas E., 2005, 2006]. Ці дані необхідно враховувати при призначенні лікування хворим на ХОЗЛ з метою досягнення більш повного терапевтичного ефекту. Проте результати попередньо проведених досліджень стосовно впливу препаратів на стан МЦК суперечливі, що й зумовило необхідність проведення нами додаткових досліджень у цьому напрямку.

**Зв’язок з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук виконана на кафедрі факультетської терапії та ендокринології Дніпропетровської державної медичної академії як фрагмент планової науково-дослідної роботи “Вивчення особливостей перебігу захворювань бронхо-легеневої системи (хронічний бронхіт, бронхіальна астма, пневмонія) у віковому аспекті та розробка схем комплексної профілактики й лікування” (№ держреєстрації 0199U002120). Робота виконується з 1999 р. по теперішній час.

**Мета дослідження.** Розробка оптимального методу дослідження МЦК, вивчення особливостей порушення МЦК у хворих на ХОЗЛ та оцінка впливу препаратів з різним механізмом дії на стан МЦК з метою підвищення ефективності лікування хворих на ХОЗЛ.

**Основні задачі дослідження.**

1. Дослідити в експерименті токсичні властивості залізовмісного розчину „Феррум-лек” при його інгаляційному застосуванні.
2. Дослідити біохімічні параметри мокротиння у хворих на ХОЗЛ з метою оцінки стану МЦК.
3. Вивчити патогенетичні особливості порушень стану МЦК у хворих на ХОЗЛ в залежності від стадії захворювання.
4. Дослідити вплив муколітичних засобів на стан МЦК у хворих на ХОЗЛ.
5. Оцінити вплив препаратів базисної бронхолітичної терапії на стан МЦК у хворих на ХОЗЛ.

**Об'єкт дослідження.** Хворі на хронічне обструктивне захворювання легень.

**Предмет дослідження.** Патогенетичні особливості порушень МЦК у хворих на ХОЗЛ. Вплив препаратів з різним механізмом дії на стан МЦК у хворих на ХОЗЛ.

**Методи дослідження.** В експериментальній частині роботи гострий токсичний ефект залізовмісного розчину „Феррум-лек” при його інгаляційному введенні білим щурам визначався шляхом оцінки загального стану тварин, реєстрації маси тіла, частоти дихання (ЧД), частоти серцевих скорочень (ЧСС), ректальної температури. Підгострий токсичний ефект визначався шляхом оцінки основних інтегральних показників, вивчення особливостей поведінки тварин, аналізу електрокардіограми (ЕКГ), параметрів загального та біохімічного досліджень крові, вивчення морфологічних змін внутрішніх органів.

У клінічній частині роботи оцінені клінічні прояви ХОЗЛ з використанням формалізованої системи базових клінічних показників (Савченко В. М., 2001), проведені спірометрія, дослідження МЦК шляхом оцінки біохімічних параметрів мокротиння (вміст молекул середньої маси (МСМ), загального білку, активність трипсину, катепсинів В та L, б1-антитрипсину (б1-АТ), б2-макроглобуліну (б2-МГ)). Визначено вміст МСМ у сироватці крові хворих з метою визначення впливу хронічного запального процесу дихальних шляхів на загальний стан організму.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлена відсутність гострого та підгострого токсичного ефекту залізовмісного розчину „Феррум-лек” при його інгаляційному введенні білим щурам. Одержані результати обумовлюють можливість проведення подальших клінічних випробувань для впровадження інгаляційного застосування препарату в діагностичній методиці по дослідженню МЦК.

Вперше проведена комплексна оцінка стану МЦК у хворих на ХОЗЛ шляхом дослідження біохімічних параметрів мокротиння і встановлено, що біологічним маркером порушень МЦК є концентрація МСМ та стан протеазно-антипротеазної системи мокротиння. Встановлений взаємозв'язок між порушеннями МЦК та ступенем тяжкості ХОЗЛ, який виявляється у підвищенні вмісту МСМ мокротиння та зниженні локального протеолітичного потенціалу мокротиння при погіршенні перебігу ХОЗЛ.

Доповнені уявлення про вплив муколітичних засобів та пролонгованого холінолітичного препарату Спіріва® (Boehringer Ingelheim) на стан МЦК у хворих на ХОЗЛ, що виявляються зниженням вмісту МСМ мокротиння та підвищенням локальної протеолітичної активності мокротиння.

**Практичне значення одержаних результатів.** В результаті проведеного дослідження розроблена неінвазивна та доступна для практичного застосування методика дослідження стану МЦК у хворих на ХОЗЛ шляхом оцінки біохімічних параметрів мокротиння. Встановлені особливості порушень МЦК у хворих на ХОЗЛ у залежності від стадії захворювання, які виявляються у підвищенні вмісту МСМ мокротиння та зниженні локального протеолітичного потенціалу мокротиння при погіршенні перебігу ХОЗЛ. Визначені переваги включення муколітичних засобів до базисної терапії хворих на ХОЗЛ у випадку порушень МЦК. Показано додатковий позитивний вплив бронхолітичного препарату Спіріва® на стан МЦК і патогенетично обгрунтована доцільність його призначення при порушеннях МЦК у хворих на ХОЗЛ.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проаналізована наукова література за обраною темою, визначені мета, задачі та розроблена методологія дослідження. Самостійно проводились набір, клінічне обстеження та спостереження за хворими. Дисертант проводила аналіз медичної документації, результатів лабораторних та інструментальних методів досліджень. Автором виконано статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Підготовлені доповіді для виступів на наукових конференціях, наукові публікації.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати роботи впроваджені у практику терапевтичних відділень міських клінічних лікарень № 6 та № 9 м. Дніпропетровська. Матеріали роботи застосовуються у навчальному процесі на кафедрі факультетської терапії та ендокринології Дніпропетровської державної медичної академії.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на 8, 9 щорічних конгресах Турецького торакального товариства (м. Анталія, 2005, 2006 рр.), 15, 17 конгресах Європейського респіраторного товариства (м. Копенгаген, 2005 р., м. Стокгольм, 2007 р.), I міжнародному конгресі Грузинської респіраторної асоціації (м. Тбілісі, 2007 р.), засіданні товариства терапевтів Дніпропетровської області (2007 р.), міжкафедральних засіданнях Дніпропетровської державної медичної академії (2007, 2008 рр.).

Публікації. **За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових робіт, з яких 4 – статті в профільних журналах, рекомендованих ВАК України, 10 – публікації у вигляді тез доповідей на міжнародних та регіональних наукових конференціях. Отримано 1 патент.**

**Обсяг та структура дисертації.** Матеріали дисертації викладені на 164 сторінках друкованого тексту, містять 35 таблиць та 40 рисунків. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу "Матеріали і методи дослідження", трьох розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаної літератури, котрий налічує 207 джерел, у тому числі 87 – кирилицею та 120 – латиницею.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ**

**Матеріали та методи експериментальних досліджень.**

Експериментальні дослідження виконувалися на 46 різностатевих білих щурах вагою 170–230 г. Дослідження гострої токсичності проводилось на 10 білих щурах обох статей вагою 180–220 г. Дослідження підгострої токсичності проводилось на 36 білих щурах обох статей, вагою 170–230 г, яких методом рандомізації було розподілено на 4 групи: група 1 (n = 10) – протягом 1 місяця інгаляційно вводилась 1/5 максимально введеної дози 5 % розчину малеату заліза; група 2 (n = 10) – протягом 1 місяця інгаляційно вводилась 1/10 максимально введеної дози 5 % розчину малеату заліза; група 3 (контрольна, n = 10) – протягом 1 місяця інгаляційно вводилась дистильована вода; група 4 (n = 6) – тварин було забито декапітацією на початку дослідження для визначення початкових показників крові.

Введення аерозолю малеату заліза здійснювалось за допомогою устаткування для інгаляційного введення речовин тваринам, яке складаэться з прозорої аерозольної камери прямокутної форми та ультразвукового інгалятора TuR USI-50 (“Hermann Matern”, Німеччина).

Під час визначення гострого токсичного впливу малеату заліза тварин розміщували в інгаляційній камері, де вони знаходились протягом 20 хвилин (час адаптації). Після цього розпочиналось інгаляційне введення аерозолю препарату „Феррум-лек”. Закінчення введення препарату здійснювалось у випадку реєстрації смерті 50 % тварин або через 1 годину при відсутності смерті 50 % щурів. Після цього тварин відсаджували з камери в клітки для спостереження за ними протягом 14 днів.

Усім тваринам розраховувалась інгаляційна доза малеату заліза згідно з загально прийнятою формулою. Середньою інгаляційною дозою вважалась максимально введена доза.

Оцінка гострого токсичного впливу малеату заліза здійснювалась шляхом щоденної реєстрації загального стану тварин, їх активності, а також шляхом виміру маси тіла, ЧД, ЧСС, ректальної температури до введення препарату, на 7-у та 14-у добу дослідження.

Підгострий токсичний вплив визначався шляхом оцінки основних інтегральних показників (загальний стан, стан волосяного покрову, наявність або відсутність діареї, динаміка маси тіла, ректальна температура, ЧД, ЧСС), поведінки (тест „відкрите поле”), ЕКГ, загального складу крові (гемоглобін, лейкоцити), біохімічного складу крові (аланінамінотрансфераза (АЛТ), креатинін, сироваткове залізо), морфологічного дослідження внутрішніх органів. Всі отримані показники порівнювались з нормативними та показниками тварин контрольної групи. Дослідження проводилось до введення препарату, через 2 та 4 тижні.

**Матеріали та методи клінічного дослідження.**

У клінічній частині дослідження проведено скринінг 136 хворих на ХОЗЛ. 46 осіб були вилучені з подальшого дослідження внаслідок наявності у них критеріїв виключення. Таким чином, основну групу склали 90 хворих на ХОЗЛ віком від 41 до 79 років (середній вік – 61,9 ± 1,0 рік) з тривалістю захворювання від 3 до 30 років (у середньому – 12,4 ± 0,8 років), серед них чоловіків було 83 (92,2 %), жінок – 7 (7,8 %). Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Діагностика та лікування хворих на ХОЗЛ проводилися згідно з наказом № 499 МОЗ України від 28.10.2003 р. та наказом № 128 МОЗ України від 19.03.2007.

Серед обстеженних хворих на ХОЗЛ I стадія захворювання була діагностована у 14 (15,5 %) пацієнтів (середній вік – 57,3 ± 3,6 років, середня тривалість паління – 31,1 ± 6,5 пачка/рік); II стадія – у 34 (37,8 %) пацієнтів (середній вік – 60,1 ± 1,8 років, середня тривалість паління – 40,2 ± 4,5 пачка/рік); III стадія – у 42 (46,7 %) хворих (середній вік – 63,6 ± 1,3 років, середня тривалість паління – 45,7 ± 3,3 пачка/рік).

Оцінка клінічних проявів захворювання проводилася з використанням формалізованої системи базових клінічних показників [Савченко В.М., 2001]. Стан функції зовнішнього дихання (ФЗД) у хворих на ХОЗЛ досліджували за допомогою комп'ютерного спіроаналізатора MasterLab фірми “Erich Jaeger” (Німеччина). Вивчали форсовану життєву ємність легенів (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ.

Дослідження стану МЦК здійснювалось в залежності від стадії захворювання шляхом оцінки біохімічних параметрів мокротиння. З цією метою проведено визначення рівня МСМ у мокротинні. Для комплексної оцінки порушень МЦК досліджувалась протеолітична система мокротиння (за рівнем трипсину, катепсину В, катепсину L) та антипротеолітична система мокротиння (за рівнем облігатних інгібіторів трипсину – б1-АТ, б2-МГ. Вивчено вміст загального білку у мокротинні. Досліджено вміст МСМ у сироватці крові з метою визначення впливу хронічного запального процесу в дихальних шляхах на загальний стан організму. Для зменшення впливу супутньої патології на вміст МСМ у сироватці крові для участі в дослідженні відбирались хворі на ХОЗЛ без супутньої патології або з нетяжкою супутньою патологією у стадії ремісії. Біохімічні показники сироватки крові хворих на ХОЗЛ порівнювалися з показниками здорових осіб.

Пацієнти усіх груп до включення в дослідження знаходились на тривалій базисній терапії ХОЗЛ згідно із стадією захворювання. У якості бронхолітичного препарату хворі на ХОЗЛ Й стадії використовували Беродуал Н за потребою, хворі на ХОЗЛ ЙЙ та ЙЙЙ стадій – Беродуал Н по 2 інгаляційні дози 3 рази на добу. Хворі на ХОЗЛ ЙЙЙ стадії додатково у якості протизапальної терапії використовували інгаляційний глюкокортикостероїд бекламетазона дипропіонат по 500 мкг 2 рази на добу. Для дослідження впливу препаратів з різним механізмом дії на стан МЦК були сформовані клінічні групи. Хворі на ХОЗЛ Й та ЙЙ стадій склали відповідно групу 1 та групу 2 по лікуванню: група 1 − 14 хворих на ХОЗЛ Й стадії, до базисної терапії яких був доданий рослинний муколітик Бронхипрет® (Bionorica AG) по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 16 днів; група 2 − 34 хворих на ХОЗЛ ЙЙ стадії, до базисної терапії яких був доданий муколітик Флюдітек (Laboratoire INNOTECH INTERNATIONAL) по 15 мл 3 рази на добу протягом 3 тижнів. Група хворих на ХОЗЛ ІІІ стадії у залежності від запровадженої терапії була рандомізована на три підгрупи – 3а, 3б та 3в: підгрупа 3а – 15 хворих на ХОЗЛ ЙЙЙ стадії, до базисної терапії яких був доданий Флюдітек по 15 мл 3 рази на добу протягом 3 тижнів; підгрупа 3б – 14 хворих на ХОЗЛ ЙЙЙ стадії, котрим була проведена заміна бронхолітичного препарату короткої дії Беродуал Н на пролонгований холінолітичний препарат Спіріву® по 18 мкг 1 раз на добу протягом 1 місяця; підгрупа 3в – 13 хворих на ХОЗЛ ЙЙЙ стадії, котрим була проведена заміна бронхолітичного препарату короткої дії Беродуал Н на пролонгований холінолітичний препарат Спіріву® по 18 мкг 1 раз на добу протягом 1 місяця та паралельно на 3 тижні був призначений муколітик Флюдітек по 15 мл 3 рази на добу. Оцінка впливу запровадженої терапії проводилась шляхом порівняння показників після лікування з показниками до лікування.

*Методи обробки результатів дослідження*. Одержані дані оброблялися стандартними методами оцінки варіаційних рядів. Достовірність відмінностей між вибірками проводили з використанням t-критерія Ст’юдента у разі дотримання нормальності розподілу або Т-крітерія Вілкоксона і U-критеряя Манна-Уїтні при ненормальному розподілі ознак. Відмінності між відносними частотами визначали обчисленням t-критерія Ст’юдента. Обчислення виконувалися за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.0 (фірма StatSoft, США) [Лапач 2000; Юнкеров, 2002].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

**Експериментальна частина**

Вивчення гострої токсичності 5 % розчину малеату заліза („Феррум-лек”) на білих щурах показало, що введення максимальної інгаляційної дози 1500 мг/кг, яка у 1050 разів перевищує середню терапевтичну дозу цього препарату для людини, не супроводжувалось загибеллю тварин ні під час інгаляції, ні протягом наступних 14 днів. За весь час спостереження не спостерігалось змін в загальному стані тварин, не встановлено значущої різниці в показниках ЧД, ЧСС, температури та маси тварин. Вивчення підгострої токсичності препарату на білих щурах (табл. 1) показало відсутність токсичного впливу інгаляцій 5 % розчину малеату заліза на тварин: не спостерігалось їх загибелі, змін функціонального стану серця, нирок, печінки, загального та біохімічного складу крові, поведінкових реакцій. За морфологічними даними була виявлена відсутність деструктивних та некробіотичних змін з боку елементів паренхіматозних органів, а також запально-інфільтративних змін інтерстиційної сполучної тканини та реактивних змін з боку судин. Відсутність гострого та підгострого токсичного ефекту препарату „Феррум-лек” на тварин дає підставу зробити висновок про можливість проведення клінічних випробувань для інгаляційного застосування препарату в діагностичній методиці по дослідженню стану МЦК у хворих з бронхолегеневою патологією.

Таблиця 1

Загальна кількість досліджень, проведених під час вивчення підгострої токсичності препарату „Феррум-лек” на білих щурах

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № п/п | Назва дослідження | Кількість |
| 1 | Оцінка основних інтегральних показників | 60 |
| 2 | Оцінка показників поведінкових реакцій | 60 |
| 3 | ЕКГ | 60 |
| 4 | Загальний аналіз крові | 36 |
| 5 | Біохімічний аналіз крові | 36 |
| 6 | Морфологічні дослідження внутрішніх органів | 46 |

**Клінічна частина**

**Особливості порушень МЦК у хворих на ХОЗЛ**

У 100 % обстежених нами хворих спостерігався тривалий кашель з в'язким мокротинням, що важко відокремлюється. Встановлено пряму залежність частоти проявів кашлю від ступеня тяжкості ХОЗЛ (p < 0,001): за результатами однофакторного дисперсійного аналізу сила впливу (К2) бронхіальної обструкції на варіабельність проявів кашлю дорівнювала 0,48. При цьому зв’язок між ступенем тяжкості ХОЗЛ та кількістю мокротиння, що відкашлювалось, також був достовірним (К2=0,29, р < 0,001).Підвищення виразності бронхіальної обструкції супроводжувалось достовірним посиленням проявів задишки (К2=0,63, р < 0,001), кількості сухих хрипів (К2=0,37, р < 0,001). Результати проведеного дисперсійного аналізу підтвердили відому за даними літератури залежність показників ФЗД у хворих на ХОЗЛ від стадії захворювання: для ОФВ1 сила впливу К2 становила 0,87 (р < 0,001), для ФЖЄЛ – 0,50 (р < 0,001). Співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ у всіх хворих було нижчим 70 % та також статистично відрізнялось між хворими трьох груп (К2=0,50, р < 0,001).

Варіабельність концентрацій МСМ у мокротинні прямо залежала від ступеня бронхіальної обструкції – найбільші коливання показника спостерігалися у групі хворих на ХОЗЛ III стадії, найменші – у групі хворих на ХОЗЛ I стадії (рис. 1) . Загальний зв’язок дорівнювався К2=0,25 (р < 0,001).



Рис. 1. Концентрація МСМ у мокротинні хворих на ХОЗЛ.

Прогресування бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ супроводжувалось підвищенням вмісту МСМ у мокротинні. Так, між ступенем тяжкості ХОЗЛ та вмістом МСМ у мокротинні спостерігався кореляційний зв'язок помірної сили (r = 0,60, р < 0,001). Генез встановленного явища може бути поясненим пояснюється перебудовою слизистої оболонки трахеобронхіального дерева за умов хронічного запального процесу у дихальних шляхах хворих на ХОЗЛ, що сприяє підвищеній продукції та накопиченню муцинів з порушенням рухливості війок та блокуванням їх очисної функції. Внаслідок впливу протеаз відбувається, з одного боку, стимуляція секреторних клітин та залоз підслизового шару, що активує викид муцину, а з іншого – руйнування муцинів, що призводить до утворення і накопичення МСМ у мокротинні та подальшого порушення реологічних властивостей мокротиння й погіршення умов функціонування МЦК. Оскільки МСМ є метаболітами, що здійснюють токсичний вплив, їх накопичення призводить до посилення дисфункції циліарного епітелію.

Рівень МСМ у сироватці крові хворих на ХОЗЛ усіх стадій статистично достовірно відрізнявся від показника групи контролю (р < 0,001) та підвищувався при погіршенні перебігу ХОЗЛ (r = 0,46, р < 0,001). Між рівнем МСМ у сироватці крові та мокротинні хворих на ХОЗЛ також був встановлений позитивний, слабо помірний кореляційний зв'язок (r = 0,34, р < 0,05). Таким чином, підвищення рівня МСМ у сироватці крові хворих можно вважати проявом системного ефекту ХОЗЛ.

Дослідження рівня загального білка у мокротинні хворих виявило помірну залежність його від ступеня тяжкості ХОЗЛ (r = 0,56, р < 0,001). Це може пояснюватися активністю запального процесу, для якого характерна перебудова слизистої оболонки із збільшенням площі розповсюдження секретопродукуючих клітин. Зрештою підвищення вмісту білка призводить до посилення в'язкості бронхіального слизу та порушення очисної функції війчастого епітелію.

Відомо, що катепсин В активує, а катепсин L інгібує процес перетворення зимогену на трипсин. Підтверженням цього факту є виявлені нами кореляційні зв'язки між активністю трипсину і катепсину В, з одного боку, (r = 0,77, р < 0,001), та активністю трипсину й катепсину L, з іншого, (r = - 0,64, р < 0,001).

Підвищення ступеня тяжкості ХОЗЛ супроводжувалось зниженням активності катепсину В (r = - 0,42, р < 0,01) та підвищенням активності катепсину L (r = 0,39, р < 0,01). За цих умов відбулося зниження активності трипсину у мокротинні хворих (r = - 0,61, р < 0,001). Одночасно спостерігалась слабка тенденція до зростання активності б1-АТ (r = 0,39, р < 0,01) та не спостерігалось достовірних змін активності б2-МГ (r = 0,16, р = 0,25).

Результати проведеного кореляційного аналізу показали, що зниження активності трипсину (r = - 0,60, р < 0,001) та катепсину В (r = - 0,55, р < 0,001), підвищення активності б1-АТ (r = 0,32, р < 0,05) та катепсину L (r = 0,53, р < 0,001) призводять до підвищення вмісту МСМ у мокротинні хворих. Тобто, зниження літичних властивостей мокротиння супроводжується накопиченням МСМ, що порушує реологічні властивості мокротиння та оптимальні умови функціонування МЦК. Оскільки МСМ є метаболітами, які здійснюють токсичний вплив як на клітинному, так і на тканинному рівні, це призводить до посилення дисфункції мукоциліарного епітелію.

Таким чином, за умов хронічного запального процесу посилення бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ супроводжується зниженням власних протеолітичних та підвищенням антипротеолітичних властивостей мокротиння. При ХОЗЛ, що супроводжується хронічною гіперсекрецією та тривало існуючими порушеннями реологічних властивостей слизу, це небажано, оскільки призводить до зменшення лізису мокротиння, накопичення у дихальних шляхах слизу з підвищеною в'язкістю, утруднення руху війок миготливого епітелію та блокування МЦК.

**Клінічна ефективність застосованих методів лікування**

У хворих на ХОЗЛ Й стадії застосування рослинного муколітика Бронхипрет® супроводжувалось зменшенням суб'єктивних проявів захворювання та слабкою тенденцією до нормалізації лабораторних показників. Так, практично у 2 рази зменшилась інтенсивність проявів кашлю та кількість мокротиння, що відкашлюється (на 50,3 %, р < 0,04 та 45 %, р < 0,07, відповідно); зникли сухі хрипи (р = 0,06). При цьому зменшення виразності задишки не спостерігалось (р < 0,36). Практично не спостерігалось змін показників ФЗД (зменшення ОФВ1 склало 0,2 % (р < 0,90), ФЖЄЛ – 0,07 % (р < 0,92)). Відмічалась тенденція до зниження у мокротинні вмісту МСМ (р < 0,07) і загального білка (р < 0,07), тенденція до підвищення протеолітичного та відсутність суттєвих змін антипротеолітичного потенціалів мокротиння (активність трипсину підвищилась на 9,4 %, р < 0,13, активність б1-АТ знизилась на 3,4 %, р < 0,07; б2-МГ – на 3,0 %, р < 0,18). Отримані результати, найбільш імовірно, обумовлені секретолітичним ефектом препарату, а також його активуючим впливом на війки миготливого епітелію, що сприятливо позначається на очищенні дихальних шляхів.

Застосування муколітичного препарату Флюдітек хворими на ХОЗЛ ЙЙ стадії супроводжувалось зменшенням інтенсивності кашлю на 35,2 % (р < 0,001), кількості мокротиння – на 47,4 % (р < 0,001). На 18,6 % зменшилась виразність задишки (р < 0,05), на 81,9 % – кількість сухих хрипів (р < 0,001). Спостерігалось невелике (на 7,3 %), але достовірне (р < 0,05) підвищення ОФВ1 за відсутності змін ФЖЄЛ (2,3 %, р < 0,21).

Рівень МСМ у мокротинні знизився на 19,1 % (р < 0,01), вміст загального білка – на 10,8 % (р < 0,02). Генез встановленого явища може бути пов'язаним із здатністю карбоцистеїну зменшувати гіпертрофію підслизових залоз і за рахунок цього – пригнічувати секрецію слизу. Зниження рівня МСМ та вмісту білка у мокротинні хворих на ХОЗЛ ЙЙ стадії призвело до зменшення в'язкості бронхіального секрету і поліпшення умов функціонування МЦК. Клінічно це виявилося у зниженні в'язкості мокротиння, поліпшенні його відходження та зменшенні загальної кількості. У сироватці крові хворих була відмічена тенденція до зниження вмісту МСМ на 5,3 % (р < 0,09), що, найімовірніше, пов'язано з позитивною динамікою хронічного запального процесу у дихальних шляхах.

Трипсинолітична активність мокротиння підвищилась на 21,5 % (р < 0,01), генез чого може пояснюватися наявністю тіолової групи у складі карбоцистеїну. Це зумовило достовірне (р < 0,02) підвищення активності цистеїнових катепсину В на 23,4 % та зниження активності катепсину L на 8,9 %. Умови, що склалися, зумовили активацію перетворення трипсиногену на трипсин з підвищенням рівня останнього. Одночасно спостерігалось незначне зниження антипротеолітичного потенціалу мокротиння: активність б1-АТ знизилась на 5,0 % (р < 0,05), б2-МГ – на 3,5 % (р < 0,04). Таким чином, активація власних протеолітичних властивостей мокротиння сприяла зниженню в'язкоеластичних показників мокротиння та поліпшенню умов функціонування МЦК.

У хворих на ХОЗЛ III стадії, що застосовували Флюдітек (підгрупа 3а), в динаміці спостерігались зміни, аналогічні змінам у хворих групи 2, проте було виявлено більш значне (на 11,3 %) підвищення ОФВ1 (р = 0,04). Найбільш імовірно це було пов'язано з попередньо більш значною кількістю мокротиння у бронхіальному просвіті хворих на ХОЗЛ III стадії.

У хворих на ХОЗЛ III стадії, що застосовували Спіріву® (підгрупа 3б), спостерігалось зменшення інтенсивності кашлю (на 42,8 %, р < 0,001), добової кількості мокротиння, що відкашлювалось (на 46,7 %, р < 0,001), зниження ступеня виразності задишки (на 29,5 %, р < 0,003), ціанозу (на 52,9 %, р < 0,008), кількості сухих хрипів (на 78,6 %, р < 0,001). Відзначалось не лише суттєве підвищення ОФВ1 (на 20,3 %, р < 0,002), але й значне збільшенням ФЖЄЛ (на 18,5 %, р < 0,002). Таким чином, збільшення просвіту бронхіального дерева сприяло полегшенню евакуації трахео-бронхіального вмісту. В результаті відбулося зменшення пошкоджуючого впливу накопиченого трахеобронхіального вмісту на слизову оболонку дихальних шляхів, що покращило умови функціонування МЦК.

Вміст МСМ в мокротинні хворих знизився на 23,3 % (р < 0,01), вміст загального білку – на 16,2 % (р < 0,01). Таку динаміку можна пояснити селективним переважним впливом тіотропіума броміда на М3-підтипи мускаринових холінорецепторів, що сприяє обмеженню бронхіальної секреції, за рахунок чого відбулося зниження концентрації муцинів та, відповідно, МСМ. Зниження вмісту МСМ також може пояснюватися протизапальним ефектом тіотропіума броміда за рахунок його селективності. Оскільки МСМ продукуються в умовах надлишку протеаз та дефіциту антипротеаз при хронічному запальному процесі, можна стверджувати, що протизапальний ефект тіотропіума броміда також відіграє певну роль у зниженні концентрації МСМ.

З іншого боку, оскільки МСМ мають здатність токсичного впливу, вони можуть сприяти подальшому порушенню функції війчастого епітелію дихальних шляхів. Таким чином, під впливом Спіріви® відбувається усунення негативного впливу МСМ на МЦК. В результаті відбувається зменшення в'язкості бронхіального слизу, що відновлює рухливість війок та їх очисну функцію.

Концентрація МСМ у сироватці крові знизилась на 12,6 % (р < 0,01), що корелювало з позитивною динамікою хронічного запального процесу у дихальних шляхах хворих.

Трипсинолітична активність мокротиння підвищилась на 25,7 % (р < 0,02). Отриманий результат пояснюється підвищенням активності катепсину В (на 19,8 %, р < 0,02) та тенденцією до зниження активності катепсину L (на 10,3 %, р < 0,16) під впливом тіолової групи тіотропіума броміда, що зумовило активацію перетворення трипсиногену на трипсин. Проте не було відмічено суттєвої зміни активності антипротеаз. Таким чином, активація власної протеолітичної активності мокротиння сприяла зниженню в'язкоеластичних властивостей мокротиння та покращенню умов функціонування МЦК у цієї категорії хворих.

Перевага додавання муколітика Флюдітек до пролонгованої холінолітичної терапії хворим підгрупи 3в у порівнянні з ізольованою холінолітичною терапією хворих підгрупи 3б виявилась у тенденції до підвищення трипсинолітичної активності мокротиння (на 10,7 %, р = 0,23) та достовірно більш виразному зниженні концентрації МСМ у сироватці крові (на 6,9 %, р = 0,04). Такі зміни можуть бути поясненими додатковим впливом карбоцистеїну на реологічні властивості мокротиння, за рахунок його зменшення гіпертрофії підслизистих залоз.

Перевага поєднаного застосування холінолітичної та муколітичної терапії у порівнянні з ізольованою муколітичною терапією виявилась у тенденції до підвищення ФЖЄЛ (на 11,7 %, р = 0,10), зниженні рівня МСМ у сироватці крові (на 6,3 %, р = 0,06) та вмісту загального білка у мокротинні (на 6,1 %, р = 0,25) хворих підгрупи 3в у порівнянні з хворими підгрупи 3а.

Таким чином, результати проведених досліджень дозволили виявити патогенетичні особливості порушень МЦК у хворих на ХОЗЛ у залежності від стадії захворювання, а також визначити вплив препаратів з різним механізмом дії на стан МЦК.

Все вищезазначене дозволяє зробити ряд висновків.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної задачі сучасної пульмонології щодо підвищення ефективності лікування хворих на ХОЗЛ на підставі вивчення патогенетичних особливостей порушення МЦК та дослідження впливу препаратів з різним механізмом дії на стан МЦК.

1. Дослідження токсичних властивостей препарату „Феррум-лек” при інгаляційному введенні білим щурам показало відсутність гострого та підгострого токсичного впливу, що дає підставу зробити висновок про можливість проведення клінічних випробувань щодо інгаляційного застосування препарату в діагностичній методиці по дослідженню стану МЦК у хворих з бронхолегеневою патологією.
2. Прогресування бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ супроводжується зростанням концентрації молекул середньої маси у мокротинні, що відображає посилення порушень МЦК. Визначення рівня молекул середньої маси у мокротинні є неінвазивним, простим і доступним для пульмонологічної практики методом, що дозволяє швидко та адекватно оцінювати стан МЦК та сукупність метаболічних порушень у респіраторному тракті хворих. Хронічний запальний процес у дихальних шляхах хворих на ХОЗЛ супроводжується системним ефектом з підвищенням вмісту молекул середньої маси у сироватці крові.
3. Підвищення ступеня тяжкості ХОЗЛ супроводжується зниженням власної літичної активності мокротиння. Це призводить до зниження лізису мокротиння та накопичення слизу з підвищеною в'язкістю у дихальних шляхах, що зумовлює утруднений рух війок миготливого епітелію та блокування МЦК.
4. Включення у комплексну терапію хворих на ХОЗЛ I стадії муколітичного препарату Бронхипрет® супроводжувалось зменшенням суб'єктивних проявів захворювання без нормалізації біохімічних параметрів мокротиння.
5. Додавання до комплексної терапії хворих на ХОЗЛ II стадії муколітичного препарату Флюдітек супроводжується покращенням стану МЦК за рахунок нормалізації біохімічних параметрів мокротиння, що виявляється у зниженні рівня молекул середньої маси і активації локальних протеолітичних властивостей мокротиння. Такі зміни МЦК призводять до зменшення клінічних проявів та покращення показників функції зовнішнього дихання. У хворих на ХОЗЛ III стадії, що застосовували Флюдітек, в динаміці відбулись аналогічні зміни, при цьому спостерігалось більш значне (на 11,3 %, р = 0,04) підвищення ОФВ1, що може бути пов'язано з попередньо більшою кількістю мокротиння у бронхіальному просвіті дихальних шляхів хворих на ХОЗЛ III стадії.
6. Застосування холінолітичного препарату Спіріва® хворими на ХОЗЛ III стадії супроводжується покращенням стану МЦК, що виявляється зниженням вмісту молекул середньої маси у мокротинні за рахунок зменшення секреції бронхіального слизу та додаткового протизапального ефекту, обумовлених вибірковою блокадою М3-холінорецепторів, і підвищенням трипсинолітичної активності мокротиння за рахунок впливу тіолової групи тіотропіуму броміду на активність цистеїнових катепсинів. При курсовій дії Спіріви® знижується вміст молекул середньої маси у сироватці крові хворих, що корелює з позитивною динамікою хронічного запального процесу в дихальних шляхах і є ознакою зменшення системних запальних порушень.
7. Певними перевагами у комбінованому застосуванні муколітичної та пролонгованої холінолітичної терапії порівняно з ізольованою холінолітичною терапією є тенденція до покращення стану МЦК. Перевагою комбінованого застосування холінолітичної та муколітичної терапії у порівнянні з ізольованою муколітичною терапією є тенденція до покращення ФЖЄЛ.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою підвищення ефективності лікування хворих на ХОЗЛ, яких турбує в'язке мокротиння, що важко відокремлюється, раціонально досліджувати біохімічні властивості мокротиння для оцінки стану МЦК.
2. Хворим на ХОЗЛ з наявністю в'язкого мокротиння, що важко відокремлюється, необхідна цілеспрямована дія на бронхіальний секрет мукорегуляторних препаратів, що сприяє покращенню стану мукоциліарної функції.
3. Препаратом вибору на тлі стандартної терапії хворих на ХОЗЛ Й стадії, особливо за наявності супутньої патології, яка є протипоказом до призначення муколітиків (наприклад, патологія шлунково-кишкового тракту), а також за наявності скептичного відношення хворого до прийому хімічних препаратів, може бути рослинний муколітик Бронхипрет®.
4. Хворим на ХОЗЛ помірного та тяжкого перебігу, у яких є порушення відходження мокротиння та супутні захворювання, що обмежують застосування мукорегуляторних засобів, доцільно включати до базисної терапії пролонгований холінолітичний препарат Спіріва®. Завдяки його хімічним властивостям та селективності взаємодії з холінорецепторами досягається не лише кращий бронхолітичний ефект, але й покращується функціонування МЦК.
5. Хворим на ХОЗЛ з в'язким мокротинням, що важко відокремлюється, доцільно поєднувати бронхолітичну терапію з муколітичними засобами, оскільки потовщення шару слизу перешкоджає доступу інгаляційних препаратів до слизової оболонки дихальних шляхів та знижує їх терапевтичну ефективність. „Відмивання” слизистої оболонки підвищує ефективність бронхолітичних препаратів та, у персперктиві, дозволить зменшити їх дозу.

**Список робіт, опублікованих за темою дисертації**

1. Перцева Т. А. Оценка состояния мукоцилиарного клиренса у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием лёгких / Т. А. Перцева, Е. А. Лихолат, Е. В. Гуржий // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – № 3. – С. 16–18.
2. Перцева Т. О. Інгаляційна токсичність препарату „феррум-лек” в експерименті на білих щурах / Т. О. Перцева, В. Й.Мамчур, О. В. Гуржій // Современные проблемы токсикологии. – 2007. – № 2. – С. 18–21.
3. Перцева Т. О. Корекція порушень мукоциліарного кліренсу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Т. О. Перцева, О. А. Лихолат, О. В. Гуржій // Медична хімія. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 44–48.
4. Перцева Т. А. Влияние тиотропия бромида на состояние мукоцилиарного клиренса у больных хроническим обструктивным заболеванием лёгких / Т. А. Перцева, Е. А. Лихолат, Е. В. Гуржий // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 1. – С. 13–17.
5. Пат. 30078 Україна, МПК А61В 5/0205, G01N 33/483, G01N 33/483. Застосування молекул середньої маси мокротиння як біологічного маркера порушень мукоциліарного кліренсу / Перцева Т. О., Лихолат О. А., Гуржій О. В.; заявник Дніпропетровська державна медична академія. – № u 2007 11537; заявл. 18.10.2007; опубл. 11.02.2008, Бюл. № 3.
6. Перцева Т. А. Взаимосвязь курения и состояния мукоцилиарного клиренса у пациентов с хроническим бронхитом / Т. А. Перцева, Т. В. Киреева, Е. В. Гуржий // Сборник тезисов 15 национального конгресса по болезням органов дыхания: тез. докл. – Москва, 2005. – Пульмонология. – 2005. – С. 150 (536).
7. Gurzhiy O. V. Disorders of mucociliary clearance (MCC) in patients with chronic bronchitis (CB) and methods of their correction / O. V. Gurzhiy // Turkish Thoracic Society 8th Annual Congress Abstract Book, Antalya. – 2005. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. 176 (РD 484).
8. Pertseva T. O. Mucociliary clearance in patients with chronic bronchitis / T. O. Pertseva, T. V. Kireyeva, O. V. Gurzhiy // European respiratory journal. Abstracts of 15th ERS Annual Congress, Copenhagen, Denmark. – 2005. – Vol. 26, Suppl. 49. – Р. 302 s.
9. Gurzhiy O. V. Evaluation of mucociliary transport (MCT) in patients with chronic bronchitis (CB) / O. V. Gurzhiy // Turkish Thoracic Society 9th Annual Congress Abstract Book, Antalya. – 2006. – Vol. 7, Suppl. 1. – P. 141 (РD 283).
10. Pertseva T. O. Interrelation between mucociliary clearance’s (MCC) disorders and proteinase activity of sputum in patients with COPD / T. O. Pertseva, O. A. Lykholat, O. V. Gurzhiy // Turkish Thoracic Society 10th Annual Congress Abstract Book, Antalya. – 2007. – Vol. 8, Suppl. 1. – РD 23.
11. Pertseva T. O. Evaluation of mucociliary clearance’s (MCC) condition in patients with COPD / T. O. Pertseva, O. A. Lykholat, O. V. Gurzhiy // Turkish Thoracic Society 10th Annual Congress Abstract Book, Antalya. – 2007. – Vol. 8, Suppl. 1. – РD 34.
12. Pertseva T. O. Relationship between mucociliary clearance’s (MCC) disorders and proteinase-antiproteinase activity of sputum in patients with COPD / T. O. Pertseva, O. A. Lykholat, O. V. Gurzhiy // Georgian respiratiry journal. Abstracts of 1th International Congress of the Georgian Respiratory Association, Tbilisi, Georgia. – 2007 – Vol. 3, Suppl. 1. – Р. 38.
13. Pertseva T. O. Relationship between mucociliary clearance’s (MCC) disorders and proteinase activity of sputum in patients with COPD / T. O. Pertseva, O. A. Lykholat, O. V. Gurzhiy // European respiratory journal. Abstracts of 17th ERS Annual Congress, Stockholm, Sweden, 2007. – Vol. 30, Suppl. 51. – Р. 606 (78s).
14. Pertseva T. O. Evaluation of mucociliary clearance’s (MCC) condition in patients with COPD. Effect of tiotropium bromide (TB) on MCC / T. O. Pertseva, O. A. Lykholat, O. V. Gurzhiy // European respiratory journal. Abstracts of 17th ERS Annual Congress, Stockholm, Sweden, 2007. – Vol. 30, Suppl. 51. – Р. 582 (73s).
15. Gurzhiy O. V. Mucociliary clearance’s (MCC) condition in patients with COPD. Influence of tiotropium bromide (TB) on MCC / O. V. Gurzhiy // Turkish Thoracic Society 11th Annual Congress Abstract Book, Antalya. – 2008. – Vol. 9, Suppl. 1. – P. 373 (TР 11).

**АНОТАЦІЯ**

Гуржій О. В. Порушення мукоциліарного кліренсу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: діагностика та лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія. – Кримська республіканська установа „Науково-дослідний інститут фізичних методів лікування та медичної кліматології ім. І. М. Сєченова”, МОЗ України, Ялта, 2008.

Дисертацію присвячено питанням удосконалення лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на підставі вивчення особливостей порушення мукоциліарного кліренсу та особливостей впливу препаратів з різним механізмом дії на стан мукоциліарного кліренсу.

Вивчено особливості порушень мукоциліарного кліренсу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у залежності від стадії захворювання за допомогою дослідження біохімічних параметрів мокротиння. З цією метою проведено визначення рівня молекул середньої маси у мокротинні. Для комплексної оцінки порушень мукоциліарного кліренсу дослідили протеолітичну систему мокротиння за рівнем трипсину, катепсину В, катепсину L; антипротеолітичну систему мокротиння – за рівнем облігатних інгібіторів трипсину – б1-антитрипсину, б2-макроглобуліну. Вивчили вміст загального білку мокротиння. З метою визначення впливу хронічного запального процесу у дихальних шляхах на загальний стан пацієнта досліджено вміст молекул середньої маси у сироватці крові хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Досліджено вплив препаратів базисної бронхолітичної терапії та муколітичних препаратів на стан мукоциліарного кліренсу.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, мукоциліарний кліренс, молекули середньої маси, протеазно-антипротеазна активність мокротиння, муколітики, холінолітики.

## АННОТАЦИЯ

Гуржий Е. В. Нарушения мукоцилиарного клиренса у больных хроническим обструктивным заболеванием легких: диагностика и лечение. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология. – Крымская республиканская организация „Научно-исследовательский институт физических методов лечения и медицинской климатологии им. И. М. Сеченова”, МЗ Украины, Ялта, 2008.

Диссертационная работа посвящена вопросу усовершенствования диагностики и лечения больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) на основании изучения особенностей нарушений мукоцилиарного клиренса (МЦК) и особенностей влияния препаратов с разным механизмом действия на состояние МЦК.

Работа состояла из клинической и экспериментальной частей.

В экспериментальной части проведено исследование токсичности препарата Феррум-лек при ингаляционном пути введения с целью его последующего использования в диагностической методике по оценке состояния МЦК. В остром и подостром эксперименте не выявлено токсического влияния ингаляций препарата на животных, на основании чего сделан вывод о возможности проведения клинических испытаний с последующим применением препарата в диагностической методике по исследованию МЦК.

В клинической части работы проведено изучение МЦК у больных ХОЗЛ I–III стадий в стабильном состоянии в зависимости от стадии заболевания. Оценивались клинические проявления, функция внешнего дыхания, биохимические параметры мокроты по концентрации молекул средней массы (МСМ), активности показателей протеолитической системы (трипсина, катепсина В, катепсина L), антипротеолитической системы (б1-антитрипсина (б1-АТ), б2-макроглобулина (б2-МГ)). Изучено содержание общего белка в мокроте. Исследовано содержание МСМ в сыворотке крови с целью определения влияния хронического воспалительного процесса в дыхательных путях на общее состояние пациента. Изучено влияние муколитической, пролонгированной холинолитической терапии на состояние МЦК.

Установлено, что прогрессирование бронхиальной обструкции сопровождалось повышением содержания МСМ в мокроте. Уровень МСМ в сыворотке крови больных ХОЗЛ при всех стадиях статистически достоверно отличался от показателей группы контроля и повышался при утяжелении течения ХОЗЛ. Повышение степени тяжести ХОЗЛ сопровождалось снижением активности катепсина В и повышением активности катепсина L, что привело к снижению трипсинолитической активности мокроты. В то же время отмечалась тенденция к увеличению активности б1-АТ, не наблюдалось достоверных изменений активности б2-МГ. Таким образом, в условиях хронического воспалительного процесса усиление бронхиальной обструкции у больных ХОЗЛ сопровождается снижением собственной литической активности мокроты, что усугубляет нарушения реологии мокроты и провоцирует дальнейшее снижение эффективности функционирования МЦК.

Клиническими исследованиями показано, что применение муколитической терапии сопровождалось нормализацией биохимических параметров, характеризующих состояние МЦК. Отмечено уменьшение содержания МСМ мокроты и общего белка, что сопровождалось снижением вязкости мокроты. Повышение активности катепсина В привело к повышению трипсинолитической активности мокроты, что сопровождалось улучшением реологических свойств мокроты, а в результате – улучшением условий функционирования МЦК.

Установлено, что селективное воздействие тиотропия бромида на М3-подтипы холинорецепторов, проявляющееся ограничением бронхиальной секреции и противовоспалительным эффектом, привело к снижению концентрации муцинов и, соответственно, МСМ в мокроте. Наиболее вероятно, тиоловая група тиотропия бромида обусловила повышение активности цистеинового катепсина В, активирующего образование трипсина, и привела к разжижению мокроты.

Выявлены преимущества комбинированного применения бронхолитической и муколитической терапии.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, мукоцилиарный клиренс, молекулы средней массы, протеазно-антипротеазная активность мокроты, муколитики, холинолитики.

**ANNOTATION**

Gurzhiy O. V. Mucociliary clearance disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease: diagnostics and treatment. – Manuscript.

Dissertation to obtain a candidate’s degree of medical sciences on speciality 14.01.27 – pulmonology. – Crimean Republican Scientific-Research Institute of physical methods of treatment and medical climatology named after I. M.Sechenov of MН of Ukraine, Yalta, 2008.

Dissertation is devoted to the questions of treatment’s improvement of patients with chronic obstructive pulmonary disease based on the study of mucociliary clearance disorders and peculiarities of different medicines’ influence on mucociliary clearance condition.

The peculiarities of mucociliary clearance disorders were studied in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the disease’s stage by research of biochemical parameters of sputum. With this aim it was conducted the determination of medium weight molecules’ level in sputum. For the complex evaluation of mucociliary clearance disorders, proteinase-antiproteinase activity of sputum and protein’s level in sputum were evaluated. Medium weight molecules’ level in serum was evaluated for determination of chronic inflammatory process’ influence in respiratory system on a general state of organism. The influence of broncholytic therapy and mucolytic drugs on mucociliary clearance condition were investigated.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, mucociliary clearance, medium weight molecules, proteinase-antiproteinase activity of sputum, mucolytics, anticholinergic drugs.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

б1-АТ б1-антитрипсин

б2-МГ б2-макроглобулін

ЕКГ електрокардіограма

МСМ молекули середньої маси

МЦК мукоциліарний кліренс

ОФВ1 об'єм форсованого видиху за першу секунду

ФЖЄЛ форсована життєва ємність легенів

ФЗД функція зовнішнього дихання

ХОЗЛ хронічне обструктивне захворювання легень

ЧД частота дихання

ЧСС частота серцевих скорочень

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