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

**ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ**

**УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО**

**РАССОХІНА ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА**

 УДК 616.24-007.271-036.12+616.35]-042-036

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОЇ ОБСТРУКТИВНОЇ ХВОРОБИ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

**А в т о р е ф е р а т**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

 **кандидата медичних наук**

|  |  |
| --- | --- |
|   |  |

Донецьк – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Донецькому національному медичному університеті

ім. М. Горького МОЗ України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Дорофєєв Андрій Едуардович**, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, професор кафедри внутрішньої медицини №2

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Чубенко Степан Степанович**, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, професор кафедри загальної практики – сімейної медицини факультету інтернатури та післядипломної освіти

доктор медичних наук, професор **Звягінцева Тетяна Дмитрівна**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри гастроентерології

Захист дисертації відбудеться «\_19\_» \_червня\_\_2009 року о \_9 00\_ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.05 при Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького МОЗ України (83003, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16).

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

Автореферат розісланий « \_19\_» \_\_\_травня\_\_\_\_\_\_\_2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук, доцент Г.С. Такташов

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Своєчасна діагностика та лікування хронічної обструктивної хвороби легень (ХОХЛ) є актуальною проблемою внутрішньої медицини, оскільки, незважаючи на високий рівень діагностичних заходів та широкий арсенал лікарських засобів, показники поширеності, інвалідизації та смертності від ХОХЛ нестримно прогресують не тільки в Україні, але й у всьому світі (Гиріна О. М., 2004; Sогіапо J. еt аl., 2003; Нnіzdo Е., 2003). Відзначається тенденція до розвитку захворювання в осіб молодого віку, ураження найбільш працездатного населення, збільшення показників тимчасової та стійкої втрати працездатності. За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров’я (ВООЗ), серед основних причин смертності ХОХЛ займає четверте місце (Фещенко, Ю. И., 2007). В Україні захворюваність на ХОХЛ за останні роки зросла з 200,1 до 200,5 на 100 000 населення, смертність внаслідок цього захворювання збільшилася з 49,5 до 60,9 на 100 000 населення (Фещенко, Ю. И., 2003; Путинцев, В. И, 2001; Stratelis, G., 2008). За прогнозами ВООЗ, економічні збитки від ХОХЛ серед усіх захворювань до 2020 р. посядуть п’яте місце у світі (Чучалин, А. Г. 2008; M. Woodhead et al., 2005). У той же час, за даними Європейского Респіраторного Товариства, щорічно своєчасно діагностується тільки близько 25,0% нових випадків захворювання на ХОХЛ, а в основній масі хворих захворювання діагностується із запізненням, що ускладнює терапію та знижує її ефективність (Чучалин, А. Г. 2008).

Розповсюдження ХОХЛ, зростання захворюваності та летальності від цієї патології диктують необхідність поглибленого вивчення причин виникнення та патогенезу персистенції змін бронхолегеневої системи при ХОХЛ, взаємозв'язку з іншими захворюваннями.

Поліетіологічний характер ХОХЛ обумовлює розвиток захворювання на тлі змін імунної реактивності, вегетативної дисфункції, що сприяє прогресуючому перебігу та формуванню незворотних змін у легенях. Як правило, для розвитку ХОХЛ необхідна сукупна дія декількох екзогенних факторів: екологічної агресії, паління, частих, повторних запальних захворювань органів дихання (Lundback В. 2004; Ваlmes J.еt аl., 2003.), але впливу ендогенних сприятливих факторів відведено меншу увагу. Поліорганність уражень, які виникають у хворих на ХОХЛ, обумовлюють прогресуючий перебіг та несприятливий прогноз захворювання. Тому наявність супутньої патології товстої кишки – синдром подразненої кишки (СПК) – у хворих на ХОХЛ може сприяти більш значущим змінам вегетативного статусу, ферментативного, мікро- та макроелементного балансу, дисбіотичним порушенням, призводити до швидкого прогресування ХОХЛ за наявності СПК.

Своєчасна повноцінна діагностика ХОХЛ і супутніх змін з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), знання особливостей патогенезу дозволять виділити групи ризику за прогресуванням ХОХЛ, розробити патогенетично обґрунтовані реабілітаційні заходи, спрямовані на збільшення періоду ремісії, попередження розвитку ускладнень, профілактику ХОХЛ.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2 Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України «Клініко-патогенетичні особливості гастроезофагеальної рефлюксної хвороби і синдрому подразненої кишки в умовах Донецького промислового регіону» (№ держреєстрації 0106U010860). Здобувач є співвиконавцем даної теми.

**Мета і задавдання дослідження:** підвищити якість діагностики, прогнозування перебігу та ефективність лікування хворих на ХОХЛ, поєднану з СПК, на основі вивчення змін рівнів мікро- й макроелементів, ферментативного статусу, рівнів коротколанцюгових жирних кислот (КЖК).

**Завдання дослідження:**

1. Визначити частоту виникнення СПК у хворих на ХОХЛ у промисловому Донецькому регіоні та особливості перебігу ХОХЛ та СПК.
2. Встановити вплив дисплазії сполучної тканини (ДСТ) на особливості перебігу ХОХЛ і визначити групи ризику за прогресуванням ХОХЛ.
3. Дослідити порушення ферментативного статусу за рівнями аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ), амілази (АМ), панкреатичної амілази (ПАМ), ліпази (ЛП), креатинфосфокінази (КК), зміни рівнів мікро- та макроелементів (Са, Mg, Fe, Zn, Cu) у хворих на ХОХЛ і взаємозв’язок із СПК.
4. Вивчити рівень КЖК у мокротинні та сироватці крові у хворих на ХОХЛ.
5. На основі отриманих даних розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів для хворих на ХОХЛ із супутнім СПК.

*Об’єкт дослідження:* 75 хворих на ХОХЛ без СПК, 48 пацієнтів, які страждають на ХОХЛ із супутнім СПК, 30 пацієнтів із СПК без патології з боку бронхолегеневої системи та 24 клінічно здорові добровольці.

*Предмет дослідження:* порівняльний аналіз вмісту макро- та мікроелементів у мокротинні та сироватці крові; якісний та кількісний склад КЖК у мокротинні та сироватці крові; параметри біохімічного гомеостазу (визначення ферментативної активності сироватки крові); виявлення та оцінка стигм ДСТ і дизембріогенезу; динаміка лабораторних показників під впливом стандартного медикаментозного лікування ХОХЛ порівняно з аналогічною терапією з додаванням месалазину; ефективність такого лікування у хворих на ХОХЛ із супутнім СПК.

**Методи дослідження:** клінічні (опитування, обстеження з оцінкою стигм дизембріогенезу та дисплазії сполучної тканини); біохімічні (ферменти (АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛФ, АМ, ПАМ, ЛП, КК)); методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії проводилося визначення деяких мікро- і макроелементів (Са, Mg, Fe, Zn, Cu); методом газорідинного хроматографічного аналізу було досліджено кількісний і якісний вміст КЖК (С2-С6 з ізомірами) у мокротинні й сироватці крові; використовувалися інструментальні методи (спірометрія, рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини, комп’ютерна томографія, бронхоскопія, бодіплетизмографія, ультразвукове дослідження органів ШКТ, фіброгастродуоденоскопія, колоноскопія, іригоскопія), проводився комп’ютерний аналіз отриманих результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше визначено частоту розвитку СПК у хворих на ХОХЛ, оцінено вплив ДСТ на перебіг ХОХЛ з супутнім СПК та виявлено групи з прогресування захворювання. Вперше досліджено вміст мікро- та макроелементів у мокротинні хворих на ХОХЛ та їх зміни залежно від стадії ХОХЛ та наявності СПК. Вперше досліджено вміст КЖК (С2-С6) з ізомірами в мокротинні хворих на ХОХЛ та їх зміни залежно від наявності СПК. Доведено ефективність включення месалазину до комплексу стандартного лікування ХОХЛ.

**Практичне значення одержаних результатів.** Клінічне дослідження дало можливість оцінити ступінь вираженості порушень мікро- й макроелементного обміну, ферментативного статусу, мікробіоценозу бронхолегеневої системи та кишечнику хворих на ХОХЛ у сполученні з СПК, що дало можливість оцінити прогноз захворювання, удосконалити медичну технологію патогенетичної терапії з урахуванням ферментативного дисбалансу, аеробного й анаеробного спектру мікроорганізмів, із застосуванням протизапального препарату месалазин у хворих на ХОХЛ із супутнім СПК для підвищення результатів лікування.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практику терапевтичного та гастроентерологічного відділень центральної клінічної міської лікарні № 3 (м. Донецьк), терапевтичного відділення центральної клінічної міської лікарні № 16 (м. Донецьк), Військово-медичного клінічного центру центрального регіону МО України (м. Вінниця), клініки ДУ інституту гастроентерологіі АМН України (м. Дніпропетровськ), клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (м. Чернівці), а також у педагогічний процес Донецького, Луганського, Буковинського медичних університетів.

**Особистий внесок здобувача.** Внесок здобувача в отримання результатів дослідження є основним і полягає в самостійному здійсненні інформаційно-патентного пошуку, відборі хворих, клінічному обстеженні та лікуванні, виконанні лабораторних дослідженнь ферментативних показників сироватки крові (АМ, ПАМ, АСТ, АЛТ, ГГТ, КК, ЛФ, ЛП), інтерпретації даних спірографічних досліджень. Дисертант створив базу даних, провів математичну і статистичну обробку одержаних результатів, аналіз, теоретичне узагальнення та їх практичне впровадження. Автор самостійно сформулював основні положення дисертації, висновки та практичні рекомендації. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів.

**Апробація результатів дисертації.** Дисертаційну роботу апробовано на спільному засіданні кафедр внутрішньої медицини №1, 2 та 3, пропедевтичної терапії і клінічної кардіології, пропедевтики внутрішніх хвороб, загальної практики-сімейної медицини Донецького національного медичного університету ім. М.Горького МОЗ України. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на наукових конференціях та симпозіумах: Всеукраїнській науково-практичній конференції (з міжнародною участю) (Харків, 2006), IV Polish-Ukrainian Respiratory Symposium (Donetsk, 2007), V Polish-Ukrainian Pulmonology Conference (Katowice, 2008), II Українському гастроентерологічному тижні (Дніпропетровськ, 2008), II Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні методичні підходи до аналізу стану здоров’я» (Луганськ, 2008).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 20 робіт, з яких 16 – у виданнях, визнаних ВАК України, з них 9 – у журналах, 7 статей – у збірниках наукових праць, 3 роботи – у матеріалах наукових форумів, 1 розділ у монографії. 7 робіт виконано здобувачем самостійно.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на207 сторінках тексту і складається зі вступу, 7 розділів (в тому числі огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень), аналізу й узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 286 найменувань (191 кирилицею та 95 латиницею). Робота ілюстрована 33 таблицями та 8 малюнками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ**

**Матеріал і методи дослідження.** Усього під спостереженням перебувало 123 хворих на ХОХЛ, з них 100 (81,3%) чоловіків і 23 (18,7%) жінки (р‹0,05). У 75 (61,0%) хворих на ХОХЛ (I група) не було порушень функції кишечника, 48 (39,0%) хворих (II група) страждали на ХОХЛ у сполученні з синдромом подразненого кишечника (СПК). Крім того, було обстежено дві контрольні групи: 30 пацієнтів із СПК без супутньої патології з боку бронхолегеневої системи і 24 практично здорові добровольці. Усі пацієнти спостерігалися та лікувалися в ЦМКЛ № 3 м. Донецька з 2003 по 2008 рр. і обстежувалися в динаміці. Діагностика СПК проводилася згідно з Римськими критеріями III (2006 р). Усім хворим на ХОХЛ проведено комплексне загальноприйняте клініко-лабораторне обстеження з виявленням стигм ДСТ і дизембріогенезу, визначено параметри макро- та мікроелементного обміну, ферментативного статусу, рівнів КЖК в мокротинні та сироватці крові.

Статистичну оброботку отриманих результатів досліджень проведено на персональному комп’ютері з використанням пакетів ліцензійних (пакет програм «Microsoft Exсеl» для вірогідності 95% та 99%, Primer of Biostatistics Version 4.03. by Stanton A. Glantz., MedStat., а для інтегрованої системи статистичної обробки та графічної візуалізації даних STATGRAPHISTIC). Оцінювали середню арифметичну (М), її помилку (m), проводили кореляційний аналіз та визначали коефіцієнти кореляції (r). Розраховували критерій Ст’юдента (S) та Хі-квадрат (ч2), оцінювали достовірність статистичних показників (р). Статистично значущі відмінності визначали при рівні р<0,05.

**Результати дослідження.** Хворі на ХОХЛ були віком від 22 до 70 років. Середній вік хворих склав 53,1±1,1 роки, переважали пацієнти віком 46-55 років - 44 (35,8%). Співвідношення чоловіків і жінок у групі хворих на ХОХЛ без СПК склало 7,3:1, при цьому чоловіки переважали в усіх вікових категоріях хворих на ХОХЛ без СПК, що узгоджується з даними інших авторів. Проте в групі пацієнтів із ХОХЛ і СПК домінування чоловіків було менш вираженим (2,4:1), а в групі віком 36-45 років переважали жінки – 1:1,3. Це пов’язано з тим, що жінки частіше страждають на СПК, і пік цього захворювання припадає на молодий і середній вік. Тривалість перебігу ХОХЛ у обстежених пацієнтів варіювала від 1 до 24 років. Середня тривалість склала 10,5±0,5, при цьому у хворих на ХОХЛ і СПК показник був нижчим – 9,3±0,7 (р‹0,05).

I стадію ХОХЛ мали 20 (16,2%) хворих, у більшості пацієнтів (68 (55,3%)) спостерігалася ХОХЛ II стадії, III стадію мали 30 (24,4%) пацієнтів, а IV – тільки 5 (4,1)%. У хворих на ХОХЛ і СПК частіше виявлялася II стадія ХОХЛ (31 (64,6%)) і рідше – I стадія (4 (8,3%)) (р=0,05). За меншої тривалості захворювання, що спостерігалася у хворих на ХОХЛ і СПК, це може свідчити про більш швидке прогресування захворювання. Частота зустрічальності III і IV стадій ХОХЛ практично не розрізнялась.

Прогресування захворювання у хворих на ХОХЛ без СПК протягом перших п’яти років не спостерігалось, а у пацієнтів із ХОХЛ і СПК хвороба прогресувала до II і III стадій. У більшості хворих на ХОХЛ без СПК зі стажем хвороби від 5 до 20 років прогресування до III стадії не відзначено, але у всіх пацієнтів з таким стажем ХОХЛ і СПК захворювання прогресувало до III стадії. Тільки за тривалості захворювання більше 20 років у більшості хворих на ХОХЛ без СПК виявлялася III стадія ХОХЛ. Отже, темпи прогресування захворювання у пацієнтів із ХОХЛ і СПК були вищими, ніж у хворих на ХОХЛ без СПК, що свідчить про важливу роль дисфункції кишечника, змін мікрофлори та продуктів її метаболізму в розвитку й прогресуванні ХОХЛ у хворих із супутнім СПК.

Частота виявлення сприятливих і провокуючих чинників у хворих на ХОХЛ із СПК та без СПК розрізнялася мало. Зловживали палінням 52,8% хворих, але пасивне паління частіше спостерігалось у хворих на ХОХЛ і СПК, що може пов’язуватися з переважанням жінок у цій групі. Активне паління, виробничі шкідливості дещо частіше виявлялись у хворих на ХОХЛ без СПК. Спадкову схильність виявлено у 8,1% хворих, вона частіше спостерігалась у групі з ХОХЛ і СПК, так само, як і епізоди повторних інфекцій дихальних шляхів (43,8% хворих), порівняно з пацієнтами з ХОХЛ без СПК (18,7%) (р‹0,01). Вплив декількох сприятливих чинників достовірно частіше відмічався у хворих на ХОХЛ без СПК (74,7%), ніж в осіб із ХОХЛ і СПК (47,9%, р‹0,01).

Серед сприятливих факторів, які впливають на розвиток ХОХЛ, певна роль може належати наявності ДСТ. 98 (80,0%) обстежених хворих на ХОХЛ мали клінічно значущу (3 і більше) кількість стигм ДСТ. При цьому, якщо кількість хворих на ХОХЛ з 3-4 стигмами ДСТ у групах із СПК і без СПК достовірно не розрізнялась, то у пацієнтів із ХОХЛ і СПК 5 і більше стигм ДСТ зустрічалися в 3,4 рази частіше, ніж у хворих на ХОХЛ без СПК (r=0,96, р‹0,01). Серед стигм ДСТ і ДЕ у хворих на ХОХЛ частіше за все зустрічалися скелетні деформації, грижі різних локалізацій спостерігались у 22,9% хворих на ХОХЛ і СПК (р2‹0,01). Підвищена розтяжність шкіри, ламкість судин і гематоми зустрічались удвічі часітше у хворих на ХОХЛ і СПК – 18,8%, а дермальні прояви ДСТ – стрії, атрофічні та келоїдні рубці було виявлено тільки у хворих на ХОХЛ і СПК. З боку внутрішніх органів найчастіше виявлялися такі стигми ДСТ, як прояви венозної недостатності – 46 (52,0%), деформації жовчного міхура – 38 (42,7%), пролапси мітрального клапана – 19 (21,3%) пацієнтів. Ознаки ДСТ внутрішніх органів у пацієнтів із ХОХЛ і СПК зустрічалися достовірно частіше – 89,6%, ніж у хворих на ХОХЛ без СПК – 61,3% (р‹0,05), що підтверджує переважання мезенхімальної недостатності за рахунок колагенопатій рихлої сполучної тканини у пацієнтів із ХОХЛ і СПК. З бронхолегеневих проявів ДСТ у хворих на ХОХЛ найчастіше зустрічалися бронхоектази – 8,1% пацієнтів, з них 70% хворих страждали на ХОХЛ і СПК (р2‹0,05). Гіпоплазія легені та бульозна емфізема спостерігалися тільки серед пацієнтів із ХОХЛ і СПК. Трахеобронхіальна дискінезія зустрічалась однаково часто в пацієнтів із ХОХЛ та СПК і без СПК.

Отже, у пацієнтів із ХОХЛ і СПК, на відміну від хворих на ХОХЛ без СПК, спостерігалися більш виражені структурно-функціональні зміни сполучної тканини легень, кишечника, судин за рахунок генералізованого порушення синтезу інтерстиціальних типів колагену з переважанням неспроможності II, III, а також VI, VIII, XV, XVIII типів. Переважання бронхолегеневих ознак ДСТ у пацієнтів із ХОХЛ і СПК підтверджує наявність патогенетичного зв’язку між недиференційованою патологією сполучної тканини, СПК і ХОХЛ.

Клініка ХОХЛ у всіх обстежених хворих була типовою. Серед пацієнтів із ХОХЛ і СПК переважали особи з бронхітичним типом ХОХЛ, а для хворих на ХОХЛ без СПК був характерним емфізематозний тип, що обумовлювало відмінності в клінічній картині та впливало на темпи прогресування захворювання. Усі хворі на ХОХЛ пред’являли скарги загального характеру, у більшості спостерігалися запальний, астенічний синдроми. Симптоми вегетативного дисбалансу були більш вираженими у хворих на ХОХЛ і СПК: скарги на головний біль (37,5%), запаморочення (20,8%), порушення потовідділення (37,5%), серцебиття (27,1%), колючі болі в зоні серця (29,2%), оніміння та похолодшання кінцівок (16,7%) достовірно частіше спостерігались у хворих на ХОХЛ і СПК (р‹0,05).

Зміни серцево-судинної системи, які характеризують розвиток хронічної правошлуночкової недостатності, достовірно частіше зустрічались у хворих на ХОХЛ і СПК, що, можливо, пов’язано з наявністю в цих хворих ДСТ, яка сприяє ранньому ремоделюванню судинної стінки та прогресуванню гемодинамічних порушень, формуванню легеневої гіпертензії та хронічного легеневого серця.

Також хворі на ХОХЛ скаржилися на порушення з боку органів ШКТ. Провідними скаргами були болі в животі – 68 (55,3%) і метеоризм – 53 (43,1%), які спостерігались у половини всіх хворих на ХОХЛ. Але якщо скарги на болі в животі, абдомінальний дискомфорт були в усіх хворих на ХОХЛ і СПК, то у пацієнтів із ХОХЛ без СПК метеоризм виявлено у 13,3% (р‹0,01), а болі в животі – у 26,7%. Абдомінальний біль або дискомфорт у пацієнтів із ХОХЛ і СПК відзначалися тривалим перебігом, схильністю до рецидивування, часто низькою ефективністю симптоматичної терапії. При цьому болі носили спастичний характер (43,8%) (р1‹0,01, р2‹0,01) або сполучалися з розлитими, ниючими, розпираючими, пекучими болями у 35,8% хворих. Навпаки, у хворих на ХОХЛ без СПК болі носили переважно тупий, ниючий характер – 15 (20,0%) пацієнтів і не зникали після дефекації. У більшості хворих на ХОХЛ без СПК випорожнення не було зміненим, а у хворих на ХОХЛ і СПК 4 тип калу, за Бристольською шкалою, був відсутній. У хворих на ХОХЛ і СПК переважало випорожнення 2 типу (27,1%), що свідчило про зниження моторної функції кишечника, а 37,5% – прискорений тип кишкової моторики (6 тип). У 22,9% пацієнтів із ХОХЛ і СПК порушення типу випорожнення й характеру дефекації відповідали СПК із запором. У 27,1% пацієнтів спостерігався СПК із діареєю. 39,6% хворих мали СПК змішаного типу, а в 10,4% пацієнтів із ХОХЛ і СПК була клініка недиференційованого типу СПК. Чергування діареї та констипації відзначалось у більшості – 24 (50,0%) хворих на ХОХЛ і СПК, на відміну від контрольної групи хворих на СПК, де переважав СПК із констипацією. Це свідчить про модифікуючий вплив ХОХЛ на кишкову перистальтику за рахунок змін кишкового мікробіоценозу, вегетативного статусу, мікроелементного дисбалансу та інших чинників.

У всіх 123 хворих на ХОХЛ переважали обструктивні порушення вентиляції, які характеризувалися зниженням об’єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) – 56,9%±2,1, форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) – 58,4±2,1%, а також життєвої ємності легень (ЖЄЛ) – 67,8±2,2%. Пікова об’ємна швидкість видиху (ПОШвид) була зниженою – 54,8%±1,9, показники максимальної об’ємної швидкості видиху (МОШ), які відповідали 25%, 50% і 75% ФЖЄЛ також було зниженими, при цьому найнижчою була МОШ 75% – 39,1±2,1. Середня об’ємна швидкість на ділянці від 25 до 75% ФЖЄЛ (СОС 25/75%) складала 44,2±2,5% і свідчила про виражені обструктивні порушення на рівні малих легеневих об’ємів з низькими швидкостями, характерними для обструкції дрібних дихальних шляхів. МОД у обстежених хворих на ХОХЛ був збільшеним 127,4±3,7%, а показники максимальної вентиляції легень (МВЛ) при форсованому диханні були зниженими – 62,1±2,6%. Індекси Тіффно (ОФВ1/ЖЄЛ) 93,5±1,4% і Генслера (ОФВ1/ФЖЄЛ) 78,9±1,9% перевищували умовно-нормальні значення, що підтверджувало наявність обструктивних і рестриктивних порушень у хворих на ХОХЛ. Про наявність рестриктивного компонента свідчили зниження життєвої ємності вдиху та видиху (ЖЄЛвд – 60,1±1,9%, ЖЄЛвид – 57,1±1,8 %).

У хворих на ХОХЛ із наявністю ДСТ відзначалося більш значне зниження ЖЄЛ, МОШ 75%, СОС 25/75%, що відбивало значну і досить значну обструкцію II ступеня за Р.Ф.Клементом. У хворих на ХОХЛ із наявністю 5 і більше стигм ДСТ порушення вентиляції були найбільш вираженими: зниження ЖЄЛ (45,9±3,7%), ФЖЄЛ (44,1±5,0%), ОФВ1 (46,1±5,0%), МОШ75% (15,5±5,8%), що свідчило про сполучення вкрай тяжких обструктивних і рестриктивних розладів із втягненням дрібних бронхів. Крім того, значні порушення вентиляції II ступеня спостерігалися на рівні великих і середніх бронхів, за показниками МОШ 25% (26,4±6,8%) і ПОШвид (24,7±5,1%), МОШ 50% (23,0±5,9%), СОС 25/75% (20,3±6,6%), що було удвічі нижче від значень у цілому в групі ХОХЛ без ДСТ, а також у хворих на ХОХЛ із 3-4 стигмами ДСТ. Індекс Генслера (101,0±4,0%) (r=0,86, р2=0,01, р3=0,02) був підвищеним, що підтверджувало достовірне переважання рестриктивного компонента вентиляції в пацієнтів з 5 і більше стигмами ДСТ.

Таким чином, наявність ДСТ у хворих на ХОХЛ негативно впливала на ФЗД, достовірно сприяла розвиткові більш виражених обструктивних порушень із розвитком значних рестриктивних процесів у легенях. У хворих на ХОХЛ і СПК та без СПК були наявні генералізовані обструктивні порушення II ступеня, але у хворих на ХОХЛ і СПК на фоні бронхообструкції спостерігався більш виражений рестриктивний компонент. При цьому для хворих на ХОХЛ і СПК була характерною генералізована обструкція центральних і периферичних дихальних шляхів, а у хворих на ХОХЛ без СПК спостерігалися переважно обструктивні порушення тільки на рівні дрібних і середніх бронхів. Можливо, більша частина вентиляційних розладів у хворих на ХОХЛ і СПК часто пов’язана з тим, що ознаки ДСТ у цій групі виявлялися частіше й носили більш виражений характер. Проте вони могли буть наслідком і більш значущих порушень у мікроелементному та ферментативному статусі, обміні КЖК.

Мікроелементний статус хворих на ХОХЛ характеризувався дефіцитом Fe і Zn та збереженими нормальними рівнями Mg, Са і Cu у сироватці крові та підвищенням Са, Mg і Fe в мокротинні при зниженні рівня Cu. Стадія ХОХЛ не впливала на рівні Fe, Zn, Cu в крові, а в мокротинні рівень Fe був підвищеним, а Cu – зниженим у хворих на ХОХЛ на всіх стадіях поза залежністю від групи з ХОХЛ.

Са крові хворих на ХОХЛ без СПК був зниженим на всіх стадіях ХОХЛ, проте спостерігалося поступове підвищення концентрації Са в міру збільшення тяжкості ХОХЛ. У хворих на ХОХЛ і СПК підвищення рівня Са відзначалося вже на I стадії, що могло сприяти більш ранньому формуванню гіперреактивності дихальних шляхів і бронхообструкції. У мокротинні спостерігалося підвищення рівня Са у всіх хворих на ХОХЛ із максимальним підвищенням у хворих на ХОХЛ і СПК на III-IV стадіях, що свідчило про прогресуючі порушення кальцій-магнієвого обміну. У хворих на ХОХЛ і СПК відзначалося підвищення Mg у мокротинні, що корелювало з рівнем Са (r=0,89). Дисбаланс Са та Mg був більш вираженим у хворих на ХОХЛ і СПК. При цьому ступінь збалансованості співвідношень Са і Мg сполучався з клінічною симптоматикою, яка відповідала різним типам СПК. У хворих на ХОХЛ і СПК із запорами співвідношення Са/Мg у крові (6,3) було найвищим, порівняно з іншими типами СПК, що є характерним для гіперсегментарно-гіперкінетичного типу моторики. У хворих на ХОХЛ і СПК із діареєю та недиференційованим типом СПК співвідношення Са/Мg відбивало переважання Мg (2,2 и 2,1 відповідно), що характеризується послабленням сегментуючої перистальтики з прискоренням транзиту кишкового вмісту. У пацієнтів із ХОХЛ і змішаним типом СПК відношення Са/Мg (3,5) практично не відрізнялося від норми, що обумовлено сумісним характером порушень. Отже, кальцій-магнієвий дисбаланс у сироватці крові хворих на ХОХЛ і СПК міг впливати як на перебіг ХОХЛ, так і на формування клінічного типу СПК. У контрольній групі хворих на СПК без ХОХЛ зміни рівня МЕ мали схожі тенденції із порушеннями балансу МЕ у хворих на ХОХЛ і СПК. Отже, порушення функції кишечника, обумовлені СПК, могли призводити до системних метаболічних порушень, обтяжуючи перебіг ХОХЛ. Дисбаланс Fe у сироватці крові був більш вираженим у хворих на ХОХЛ без СПК, що свідчить про зниження оксигенації крові та підвищення прооксидантної активності, а у хворих на ХОХЛ і СПК – у мокротинні, що пов’язане з більш вираженим локальним запальним процесом у бронхолегеневій системі пацієнтів із ХОХЛ і СПК. Дефіцит Zn за наявності нормального рівня Cu був присутній в обох групах обстежених хворих (ч2=4,0) і свідчив про переважання запального процесу та деструктивних змін у структурах сполученої тканини.

Ферментативний статус хворих на ХОХЛ характеризувався нормальним рівнем АМ, ЛП, АСТ, АЛТ за наявності тенденції до підвищення рівня ПАМ, ЛФ, ГГТ і КК. На II стадії ХОХЛ спостерігалося достовірне підвищення рівня ПАМ, ГГТ, ЛФ і КК, а на III і IV стадіях зберігалося підвищення рівня ГГТ і КК, а рівні ПАМ і ЛФ нормалізувалися. Зміни ферментативного статусу хворих на ХОХЛ корелювали з наявністю мікро- й макроелементного дисбалансу: підвищення рівня ЛФ і ГГТ у хворих на ХОХЛ і СПК могло обумовлюватись активуючим впливом Са та Сu, оскільки рівні Mg і Zn були зниженими (r=0,96).

У пацієнтів із ХОХЛ і СПК зміни ферментативного статусу були більш значними: рівень ПАМ був підвищеним удвічі за наявності нормальних значень АМ, а у хворих на ХОХЛ без СПК рівні і АМ, і ПАМ були в межах норми. Рівень ЛФ у хворих на ХОХЛ і СПК (177,5±9,0 од/л), на відміну від пацієнтів із ХОХЛ без СПК (132,5±12,2 од/л), достовірно перевищував контрольні показники (р=0,001, р2=0,004). Це може пов’язуватися з тим, що в пулі ЛФ у хворих на ХОХЛ із СПК значне місце займає кишкова фракція ЛФ, а в групі ХОХЛ без СПК її питома вага низька. Це припущення підтверджувалося високим рівнем ЛФ у контрольній групі хворих на СПК (167,9±14,3 од/л, р=0,02). Тип СПК у хворих на ХОХЛ впливав на рівень ЛФ, який був достовірно підвищеним у хворих на СПК I і II типів (із запором і діареєю). Зміни ГГТ і КК у групах хворих на ХОХЛ і СПК та ХОХЛ без СПК не відрізнялись.

Таким чином, причиною підвищення рівнів ГГТ і ЛФ у хворих на ХОХЛ могли бути зміни слизової оболонки не тільки бронхоальвеолярного апарата, а й кишечника, обумовлені як функціональною інтенсифікацією метаболічних процесів, так і ознаками запального ушкодження при ХОХЛ. Підвищення рівня КК у хворих на ХОХЛ може пов’язуватися з підвищеними енергетичними затратами м’язів, які беруть участь у акті дихання, порушенням процесів фосфорилювання на фоні гіпоксії при декомпенсації ХОХЛ, відбивати реакцію на медикаменти, катехоламіни.

Крім змін мікроелементного та ферментативного статусів, у хворих на ХОХЛ виявлено значні зміни в рівнях КЖК.У всіх хворих на ХОХЛ у сироватці крові було виявлено зниження абсолютних значень сумарних концентрацій КЖК (0,035±0,002 мг/г, р=0,001, р1=0,001), що в 5,5 раза нижче від норми, в основному, за рахунок зниження вмісту оцтової (С2) (0,017±0,0009 мг/г, р=0,001, р1=0,03), пропіонової (С3) (0,003±0,0002 мг/г, р=0,001, р1=0,001) і масляної (С4) (0,003±0,0002 мг/г, р=0,003, р1=0,001) кислот, які роблять основний внесок у загальний пул КЖК. Порушення синтезу валеріанової кислоти (С5) (0,002±0,0002 мг/г, р=0,01, р1=0,01) були менш значними, а рівень капронової (С6) та сумарна концентрація ізокислот не відрізнялися від норми. АІ був відхиленим у зону різко негативних значень, порівняно з нормою, що свідчить про переважання анаеробного типу гліколізу. У мокротинні рівень КЖК був підвищеним. Наявність СПК у хворих на ХОХЛ супроводжувалася більш вираженим зниженням сумарних значень КЖК і рівнів окремих КЖК у крові, ніж у хворих на ХОХЛ без СПК, а також у пацієнтів із СПК без ураження легень.

Абсолютний вміст КЖК у мокротинні пацієнтів із ХОХЛ і СПК був удвічі вищим від норми і в 1,5 рази перевищував значення в групі хворих на ХОХЛ без СПК. Це свідчить не тільки про порушення утилізації цих кислот кишковими епітеліоцитами, а й може бути наслідком надлишкового синтезу КЖК через більш значущі зміни чисельності й активності різних біотопів мікрофлори дихальних шляхів.

Підвищення частки оцтової кислоти пов’язане з активізацією аеробних мікроорганізмів у бронхолегеневій системі та було більш вираженим у хворих на ХОХЛ і СПК. Підвищення рівня пропіонової кислоти спостерігалося тільки у хворих на ХОХЛ і СПК і свідчить про зміни секреції та реологічні властивості слизу, може стимулювати скоротливу активність гладенької мускулатури бронхів і посилювати бронхообструкцію. Крім того тільки у хворих на ХОХЛ і СПК відзначалося зниження продукції ізокислот, що свідчить про підвищення в’язкісних характеристик мокротиння в цій групі хворих. Отже, у хворих на ХОХЛ порушується якісний і кількісний склад мікрофлори кишечнику, продукція КЖК і газів, що посилює бронхолегеневу патологію та сприяє прогресуванню мікробіотичних зрушень у легенях і кишечника. Можливо, це призводить до формування рефрактерних клінічних типів ХОХЛ у сполученні з СПК. Сполучення ХОХЛ і СПК посилює мікробіотичні порушення в кишечнику, формуючи «хибне коло», яке сприяє прогресуванню як ХОХЛ, так і СПК, тому своєчасна адекватна корекція дисфункції кишечника у хворих на ХОХЛ і СПК буде істотною підмогою в терапії таких хворих.

Лікування хворих на ХОХЛ проводилося за загальноприйнятими схемами з урахуванням стадії захворювання, важкості симптомів, вираженості бронхообструкції та дихальної недостатності, частоти й тяжкості загострень, наявності ускладнень і супутніх захворювань. Антибіотикотерапія інфекційних загострень ХОХЛ проводилася за стандартами з урахуванням спектру КЖК у мокротинні хворих на ХОХЛ, що відбивало переважання аеробної або сполучення аеробної та анаеробної флори. Хворим на ХОХЛ і СПК призначалася дієта та симптоматичне лікування з урахуванням типу СПК. Лікування іншої супутньої патології у хворих на ХОХЛ проводилося згідно з загальноприйнятими стандартами. З метою відновлення гемобронхіального балансу мікро- та макроелементів, кишкової абсорбції МЕ, підвищення енергетичного потенціалу колоноцитів, оптимізації метаболічних процесів у сполучній тканині призначалася метаболічна терапія (комплекс полівітамінів і мікро- та макроелементів, «Супрадин», «Дуовіт», «Магній – В6») протягом 15-30 дній залежно від вираженості порушень.

У результаті комплексної терапії в усіх хворих на ХОХЛ відзначалася виражена позитивна динаміка, підтверджена клінічно та функціонально. Наприкінці двотижневого курсу терапії в усіх хворих на ХОХЛ відзначалося поліпшення самопочуття, зниження втомлюваності, підвищення фізичної активності й апетиту, нормалізація температури тіла, відзначалася регресія загальної симптоматики. Позитивна клінічна динаміка була більш вираженою у хворих на ХОХЛ без СПК, як і строки наступання клінічної ремісії. Частково це може пов’язуватися з тим, що в групах хворих на ХОХЛ без СПК і ХОХЛ із СПК переважали різні клінічні типи ХОХЛ: емфізематозний – при ХОХЛ без СПК і бронхітичний – у хворих на ХОХЛ і СПК – з більш вираженими необоротними морфологічними змінами, порушенням архітектури легеневої тканини, що призводять до тяжчого перебігу й швидшого прогресування захворювання, яке важче піддається медикаментозній корекції. Клінічний ефект терапії сполучався з позитивною динамікою спірограм у більшості хворих на ХОХЛ. Найбільш значущі зміни спостерігались у хворих на ХОХЛ без СПК: приріст ОФВ1 склав 7,9%±1,8, ФЖЄЛ – 8,8±2,2%, ЖЄЛ – 7,2±1,6%. У хворих на ХОХЛ і СПК, що одержували стандартну терапію, показники ФЗД дещо поліпшились, але достовірно не відрізнялися від початкових.

На тлі терапії виявлено тенденції до зменшення дисбалансу МЕ, зниження рівня ЛФ, ГГТ і КК за наявності нормального рівня АМ, ПАМ, ЛП, АСТ, АЛТ. Відзначалася нормалізація або тенденція до нормалізації МЕ статусу, але у хворих на ХОХЛ і СПК зберігався більш виражений дисбаланс МЕ статусу, порівняно з хворими на ХОХЛ без СПК.

Після лікування в сироватці крові хворих на ХОХЛ виявлено підвищення абсолютних сумарних концентрацій КЖК (0,048±0,002 мг/г, р=0,001, р1=0,005), яке, проте, не досягало нормальних значень. Основний внесок робило підвищення абсолютного та відносного вмісту оцтової (С2) та пропіонової (С3) кислот, що відбивало збільшення метаболічної активності мікрофлори товстого кишечника, за рахунок аеробної (в 1,5 рази) і анаеробної (у 2 рази) популяцій бактерій. У мокротинні відзначалося зниження значень оцтової, пропіонової та масляної кислот, що свідчило про деконтамінацію мікробних асоціацій, які сприяли надлишковому синтезу цих КЖК, це було більш вираженим у хворих на ХОХЛ без СПК. Недостатня ефективність стандартної терапії ХОХЛ і СПК обумовила включення до схеми лікування препарату системної протизапальної дії - месалазину, який було включено до комплексу терапії у 28 пацієнтів із ХОХЛ і СПК дозою 1500 мг/добу протягом 14 днів.

Застосування месалазину в групі хворих на ХОХЛ і СПК сприяло значному підвищенню ефективності лікування, ранішій регресії симптомів захворювання, на відміну від хворих, що не одержували цей препарат.

У хворих на ХОХЛ і СПК, що приймали месалазин, приріст ОФВ1 склав 6,2±1,2%, ФЖЄЛ – 6,5±1,0%, ЖЄЛ – 3,3±0,7%, а у хворих на ХОХЛ і СПК, які не одержували месалазин, показники достовірно не відрізнялися від початкових значень. Крім того, у хворих, які одержували месалазин, відзначено зниження інтенсивності больового синдрому, нормалізацію випорожнення, відсутність метеоризму, а в групі хворих на ХОХЛ і СПК, що не одержували месалазин, спостерігалося тільки зменшення вираженості симптомів кишкової дисфункції. Отже, ефективність стандартної терапії була вищою у хворих на ХОХЛ без СПК і у хворих на ХОХЛ і СПК, які одержували месалазин.

Таким чином, раціональна комплексна терапія ХОХЛ із урахуванням порушень мікро- та макроелементного обміну, ферментативного статусу, функціональних змін з боку кишечника та складу мікрофлори сприяє швидшому купіруванню загострення, дозволяє стабілізувати перебіг і тривалість ремісії, поліпшити якість життя хворих на ХОХЛ.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації подано теоретичне узагальнення результатів і досягнуто вирішення практичного наукового завдання – на основі клінічних досліджень визначено частоту розвитку синдрому подразненої кишки у хворих на ХОХЛ, проведено дослідження легень і кишечника, встановлено особливості клінічного перебігу ХОХЛ у хворих із супутнім СПК; обґрунтовано доцільність і оцінено ефективність використання месалазину в комплексі лікувальних заходів у пацієнтів із хронічною обструктивною хворобою легень і синдромом подразненої кишки.

1. Визначено, що частота синдрому подразненої кишки у хворих на хронічну обструктивну хворобу легень становить 39,0%. Сукупний вплив паління, промислових шкідливостей, генетичної схильності, епізодів повторних інфекцій дихальних шляхів є чинниками, які найчастіше сприяли розвиткові ХОХЛ у хворих з СПК.
2. Дисплазія сполучної тканини є додатковим чинниками розвитку ХОХЛ, який сприяє формуванню обструктивно-рестриктивних порушень вентиляції та обумовлює переважання емфізематозного або бронхітичного клінічних типів ХОХЛ, що впливає на темпи прогресування захворювання.
3. Мікроелементний статус хворих на ХОХЛ характеризувався дефіцитом Fe і Zn в сироватці крові та підвищенням Са, Mg і Fe в мокротинні при зниженні рівня Cu; корелював з підвищенням рівня ЛФ, ГГТ і ПАМ. Ці зміни були більш вираженими у хворих на ХОХЛ та СПК, що обумовлено запальним процесом слизової оболонки бронхоальвеолярного апарата, функціональною інтенсифікацією метаболічних процесів у кишечнику.
4. У всіх хворих на ХОХЛ рівні КЖК (С2-С6) були зниженими в сироватці крові та підвищеними в мокротинні; СПК у хворих на ХОХЛ сприяв більш вираженим змінам метаболізму КЖК, ніж у хворих на ХОХЛ без СПК, що відображає порушення складу мікрофлори кишечника і легень, призводить до прогресування порушень мікробіоценозу, погіршує перебіг ХОХЛ.
5. Комплексна терапія ХОХЛ у досліджених хворих із застосуванням системного протизапального препарату месалазину і метаболічної терапії з медикаментозним лікуванням сукупної патології дозволяє стабілізувати перебіг, сприяє швидшому формуванню клініко-функціональної ремісії у хворих на ХОХЛ із СПК.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Визначення параметрів мікро- та макроелементного обміну (Са, Mg Fe, Zn, Cu) у мокротинні та сироватці крові, змін ферментативного статусу (ЛФ, ГГТ, ПАМ і КК) у хворих на ХОХЛ дозволяє оцінити ступінь вираженості порушень і оцінити прогноз захворювання.
2. Дослідження КЖК у мокротинні хворих на ХОХЛ дозволяє визначити вираженість порушень мікробіоценозу бронхолегеневої системи, що дає можливість проводити ефективну антибіотикотерапію з урахуванням аеробного та анаеробного спектру мікроорганізмів.
3. Дослідження КЖК у сироватці крові дозволяє оцінити характер і вираженість порушень кишкового мікробіоценозу у хворих на ХОХЛ для здійснення цілеспрямованої корекції.
4. Хворим на ХОХЛ без і в сполученні з СПК у фазі загострення доцільно включати до стандартної схеми лікування протизапальний препарат месалазин, оскільки це сприяє зменшенню клінічних проявів і зниженню активності запального процесу, збереженню рівня швидкісних показників ФЗД, стабілізації ремісії.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗДОБУВАЧА**

**ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Рассохина, О. А. Особенности течения и профилактики хронических обструктивних заболеваний легких у больных с дисплазией соединительной ткани / О. А. Рассохина, А. Э. Дорофеев // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 241 – 245 *(Особисто здобувач провів виявлення й аналіз особливостей перебігу хронічного обструктивного бронхіту у хворих з дисплазією сполучної тканини, статистична обробка матеріалу)*.
2. Рассохина, О. А. Ферментативный статус у больных хронической обструктивной болезнью легких / О. А. Рассохина // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 166 – 170 *(Роботу виконано самостійно)*.
3. Рассохина, О. А. Дифференциальная диагностика и принципы лечения основных заболеваний, сопровождающихся запором / О. А. Рассохина, А. Э. Дорофеев, Н. Н. Руденко и др. // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2005. – Т. 9, № 2. (Приложение). – С. 97 – 105 *(Особисто здобувач виконав написання статті, огляд літературних джерел)*.
4. Рассохина, О. А. Регулирующие механизмы мезима-форте у больных с функциональными заболеваниями поджелудочной железы и кишечника / О. А. Рассохина, А. Э. Дорофеев // Сімейна медицина. – 2006. – № 2 (16). – С. 46 – 49 *(Особисто здобувач виконав обстеження та лікування хворих, статистичну обробку отриманих результатів, написання статті)*.
5. Рассохина, О. А. Влияние синдрома раздраженной кишки на течение хронической обструктивной болезни легких / О. А. Рассохина, А. Э. Дорофеев, М. Д. Ардатская // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2007. – Т. 11, № 1. (Приложение) – С. 22 – 25 *(Особисто здобувач проаналізував перебіг хронічної обструктивної хвороби легень у хворих із синдромом подразненої кишки, виконав статистичну обробку отриманих результатів, написав статтю)*.
6. Рассохина, О. А. Опыт использования месалазина у больных с синдромом раздраженной кишки / О. А. Рассохина, А. Э. Дорофеев, Е. А. Кирьян // Кримский терапевтический журнал. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 25 – 27 (*Проаналізовано вплив застосування месалазину на перебіг синдрому подразненої кишки, написано статтю*).
7. Рассохина, О. А. Значение короткоцепочечных жирних кислот в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / О. А. Рассохина // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 1. (Додаток). – С. 151– 153 *(Роботу виконано самостійно)*.
8. Рассохина, О. А. Особенности течения хронического обструктивного бронхита у больных с дисплазией соединительной ткани / О. А. Рассохина, А. Э. Дорофеев // Питання експериментальної та клінічної медицини: Зб. статей. - Донецьк, 2004. – Вип. 8, Т. 1. – С. 37 – 41 *(Особисто здобувач провів оцінку й аналіз особливостей перебігу хронічного обструктивного бронхіту у хворих з дисплазією сполучної тканини, статистичну обробку матеріалу)*.
9. Рассохина, О. А. Особенности течения хронического обструктивного бронхита у больных с патологией желудка и кишечника / О. А. Рассохина, А. Э. Дорофеев // Питання експериментальної та клінічної медицини: Зб. статей. – Донецьк, 2004. - Вип. 8, Т. 2. – С. 32 – 37 *(Особисто здобувач провів оцінку й аналіз особливостей перебігу хронічного обструктивного бронхіту у хворих з патологією шлунка та кишечника, статистична обробка матеріалу)*.
10. Рассохина, О. А. Патогенетическая значимость ферментативных нарушений у больных синдромом раздраженной кишки / О. А. Рассохина // Гастроентерологія; Інститут гастроентерології академії медичних наук України. Українська гастроентерологічна асоціація: Міжвідомчий зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 130 – 135 *(Роботу виконано самостійно)*.
11. Рассохина, О. А. Функциональные заболевания кишечника и пробиотики: место лацидофила в лечении / О. А. Рассохина, А. Э. Дорофеев, Н. Н. Руденко и др. // Гастроентерологія; Інститут гастроентерології академії медичних наук України. Українська гастроентерологічна асоціація: Міжвідомчий зб. – Дніпропетровськ, 2007. – Вип. 38. – С. 430 – 435 (*Особисто здобувач проаналізував вплив пробіотиків на перебіг синдрому подразненої кишки, огляд літературних джерел*).
12. Рассохина, О. А. Дисбаланс кальция и магния в патогенезе синдрома раздраженной кишки / О. А. Рассохина // Гастроентерологія; Інститут гастроентерології академії медичних наук України. Українська гастроентерологічна асоціація: Міжвідомчий зб. – Дніпропетровськ, 2007. – Вип. 39. – С. 109 – 113 *(Роботу виконано самостійно)*.
13. Рассохина, О. А. Синдром раздраженной кишки и нарушения метаболизма кишечной микрофлоры / О. А. Рассохина, А. Э. Дорофеев, М. Д. Ардатская // Гастроентерологія; Інститут гастроентерології академії медичних наук України. Українська гастроентерологічна асоціація: Міжвідомчий зб. – Дніпропетровськ, 2007. – Вип. 40. – С. 61 – 75 *(Особисто здобувач проаналізував характер дисбіозу кишечника та його вплив на перебіг синдрому подразненої кишки, виконав статистичну обробку отриманих результатів)*.
14. Рассохина, О. А. Роль изменений уровня серотонина в патогенезе синдрома раздраженной кишки / О. А. Рассохина, А. Э. Дорофеев // Гастроентерологія; Інститут гастроентерології академії медичних наук України. Українська гастроентерологічна асоціація: Міжвідомчий зб. – Дніпропетровськ, 2008. – Вип. 41. – С. 276 – 283 *(Роботу виконано самостійно)*.
15. Рассохина, О. А. Ферментативные нарушения у больных синдромом раздраженной кишки / О. А. Рассохина // Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики: Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції. – Харків, 2006. – С. 96 – 97 *(Роботу виконано самостійно)*.
16. Rassokhina, O. A. Role of enzymatic status in prognosis of chronic obstructive pulmonary disease / O. A. Rassokhina // European Journal of Clinical Investigation. – 2006. – Р. 26 *(Роботу виконано самостійно)*.
17. Rassokhina, O. A. Influence of colon slime barrier violation for course of chronic obstructive pulmonary disease / O. A. Rassokhina, А. Е. Dorofeyev, M. D. Ardatskaya // Pneumonologia i Alergologia Polska. – 2006. – T. 74, № 3. – Р. 266 – 267 (*Особисто здобувач проаналізував вплив морфофункціонального стану кишечника на перебіг захворювання у хворих на хронічну обструктивну хворобу легень, список літературних джерел, статистичну обробку матеріалу)*.
18. Rassokhina, O. A. Connective tissue dysplasia in patients with obstructive pulmonary disease / O. A. Rassokhina, А. Е. Dorofeyev // Pneumonologia i Alergologia Polska. – 2008. – T. 76 (suppl. 1). – Р. 54 *(Особисто здобувач проаналізував клінічні прояви дисплазії сполучної тканини у хворих на хронічну обструктивну хворобу легень, виконав статистичну обробку отриманих результатів, написав статтю)*.
19. Rassokhina, O. A. Micro- and macroelementosis in patients with obstructive pulmonary disease / O. A. Rassokhina, А. Е. Dorofeyev // Pneumonologia i Alergologia Polska. – 2008. – T. 76 (suppl. 1). – Р. 55 *(Особисто здобувач проаналізував вплив мікро- та макроелементного статусу на перебіг хронічної обструктивної хвороби легень)*.
20. Рассохина, О. А. Врачебная тактика у больных с синдромом раздраженной кишки / О. А. Рассохина, А. Э. Дорофеев // Диагностика и лечение заболеваний пищеварительного тракта: учебное пособие; Под ред. проф. А.Э. Дорофеева. – Донецк: Норд-Пресс, 2009 – С. 220 – 260 *(Особисто здобувач виконав огляд літературних джерел, написав розділ монографії)*.

**АНОТАЦІЯ**

**Рассохіна О.О. Клініко-патогенетичні особливості хронічної обстуктивної хвороби легень у хворих із синдромом подразненої кишки. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, Донецьк, 2009.

Дисертація присвячена підвищенню якості діагностики та ефективності лікування хворих на хронічну обструктивну хворобу легень у поєднанні із синдромом подразненої кишки. У дисертації подано теоретичне узагальнення результатів і досягнуто вирішення практичного наукового завдання – на основі клінічних досліджень визначено частоту розвитку синдрому подразненої кишки у хворих на ХОХЛ, проведено дослідження легень і кишечника, встановлено особливості клінічного перебігу ХОХЛ у хворих із супутнім СПК. Обстежено 123 хворих на ХОХЛ, з них 48 пацієнтів із синдромом подразненої кишки, а також 30 хворих на СПК без супутньої патології з боку бронхолегеневої системи. Вивчено роль дисплазії сполучної тканини та її вплив на тяжкість перебігу ХОХЛ. Встановлено, що порушення мікробіоценозу кишечника та бронхів, ферментативного статусу, мікро- та макроелементів є більш вираженими у хворих на ХОХЛ із супутнім СПК, і негативно впливають на перебіг ХОХЛ.

Оптимізація лікувальних заходів із застосуванням системного протизапального препарату месалазину і метаболічної терапії з урахуванням сукупної патології дозволила підвищити ефективність лікування хворих на ХОХЛ.

**Ключові слова:** хронічна обструктивна хвороба легень, синдром подразненої кишки, лікування.

**АННОТАЦИЯ**

**Рассохина О.А. Клинико-патогенетические особенности хронической обструктивной болезни легких у больных с синдромом раздраженного кишечника. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - внутренние болезни. – Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького МЗ Украины, Донецк, 2009.

В диссертационной работе приведены теоретическое обоснование и новое решение научной задачи по повышению качества диагностики, оценке тяжести и прогнозирования течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на основании новой методики определения короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в сыворотке крови и мокроте, а также изменений ферментативного статуса и уровней микроэлементов мокроты и сыворотки крови. Предложен новый метод лечения, позволяющий повысить эффективность стандартной терапии и профилактики ХОБЛ.

Проведено комплексное обследование 123 больных ХОБЛ, из них 48, страдающих ХОБЛ в сочетании с СРК, а также 30 пациентов с СРК без сопутствующей патологии со стороны бронхолегочной системы. Определена частота встречаемости СРК у больных ХОБЛ. Систематизированы факторы риска развития ХОБЛ и выявлены группы прогрессирования заболевания. Изучена роль дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в патогенезе ХОБЛ и доказано ее негативное влияние на темпы прогрессирования заболевания. Впервые изучен микроэлементный статус у больных ХОБЛ в мокроте, и его корреляция с уровнем микроэлеменов сыворотки крови, взаимосвязь изменений некоторых показателей микроэлементного обмена и ферментативного статуса у больных ХОБЛ различных групп. Впервые исследовано содержание КЖК (С2-С6) и изомеров в мокроте в сочетании с изменениями КЖК сыворотки крови больных ХОБЛ, отражающие нарушение состава микрофлоры кишечника и легких у этих пациентов.

 СРК встречался у 48 (39%) обследованных больных ХОБЛ. Среди больных ХОБЛ преобладали мужчины 100 (81,3%), однако у женщин ХОБЛ в сочетании с СРК наблюдалась в 2,4 раза чаще – 14 (29,2%), чем ХОБЛ без СРК. У большинства больных наблюдалась II (55,3%) и III (24,4%) стадии ХОБЛ, однако темпы прогрессирования заболевания были выше у больных ХОБЛ и СРК. Клинически значимые (3 и более) стигмы ДСТ были выявлены у 98 (79,8%) больных ХОБЛ, при этом бронхолегочные проявления ДСТ встречались в 19,5% случаев, а наличие 5 и более стигм в 3,4 раза чаще наблюдалось у больных ХОБЛ и СРК.

У всех обследованных больных ХОБЛ преобладали обструктивные нарушения вентиляционной функции легких, которые характеризовались снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) – 56,9%±2,1, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – 58,4±2,1%, а также жизненной емкости легких (ЖЕЛ) – 67,8±2,2%. Пиковая объемная скорость выдоха (ПОСвыд) была снижена – 54,8%±1,9, показатели максимальной объемной скорости (МОС на уровне 25%, 50% и 75% ФЖЕЛ также были снижены, при этом наиболее низкой была МОС 75% – 39,1±2,1, что свидетельствовало о выраженных обструктивных изменениях на уровне малых легочных объемов с низкими скоростями. Индексы Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ) 93,5±1,4% и Генслера (ОФВ1/ФЖЕЛ) 78,9±1,9% превышали условно нормальные значения, что подтверждало наличие обструктивно-рестриктивных нарушений у обследованных больных ХОБЛ. При этом у больных ХОБЛ с наличием ДСТ отмечалось более значительное снижение ЖЕЛ, МОШС 75%, СОС 25/75%, а у больных ХОБЛ с наличием 5 и более стигм ДСТ нарушения вентиляции были наиболее выраженными: ЖЕЛ (45,9±3,7%), ФЖЕЛ (44,1±5,0%), ОФВ1 (46,1±5,0%), МОС75% (15,5±5,8%). Следовательно наличие ДСТ негативно отражалось на функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ, достоверно способствовало развитию более выраженных обструктивно-рестриктивных процессов в легких по сравнению с больными ХОБЛ без ДСТ.

Микроэлементный статус больных ХОБЛ характеризовался дефицитом Fe и Zn в сыворотке крови и повышением Са, Mg и Fe в мокроте при понижении уровня Cu, и коррелировал с повышением уровня ЩФ, ГГТ и ПАМ (r=0,96); эти изменения были более выражены у пациентов с ХОБЛ и СРК. У всех больных ХОБЛ было выявлено снижение концентраций КЖК в сыворотке крови и повышение в мокроте; наличие СРК у больных ХОБЛ сопровождалось более выраженными изменениями метаболизма КЖК, чем у больных ХОБЛ без СРК.

Комплексная терапия ХОБЛ с учетом нарушений микро- и макроэлементного обмена, ферментативного статуса, функциональных изменений со стороны кишечника и состава микрофлоры, с включением системного противовоспалительного препарата (месалазина) и метаболической терапии позволяет стабилизировать течение, способствует более быстрому наступлению клинико-функиональной ремиссии у больных ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, синдром раздраженного кишечника, лечение.

**ANNOTATION**

**Rassokhina O.A. Clinical and pathogenetic pecularities of chronic obstructive pulmonary disease in patients with irritable bowel syndrome. – The manuscript.**

Dissertation for Candidate of Medical Sciense degree by speciality 14.01.02 – Internal diseases. – Donetsk National Medical University n.a. Gorky, Ministry of Health of Ukraine, Donetsk, 2009.

Dissertation is devoted to problems of diagnostics and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in patients with irritable bowel syndrome (IBS). 123 patients with COPD were investigated, among them 48 patients had COPD and IBS. 30 patients with IBS without pulmonary diseases were investigated. IBS frequency in COPD patients was revealed. Role of connective tissue displasia in COPD patients was studied and its negative influence on progress of COPD was found. Colon and lung disbiosis, changes of ezymatic status, trase elements metabolism impact currence of COPD, especially in patients with COPD and IBS.

Treament of COPD included systemic anti-inflammatory drug - mesalazine with correction of metabolic status and comorbidic pathologies improved course of COPD in investigated patients.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, irritable bowel syndrome, treatment.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| АЛТ | – аланінамінотрансфераза |
| АМ | – амілаза |
| АСТ | – аспартатамінотансфераза |
| ГГТ | – гамма-глутамілтранспептидаза |
| ДСТ | – дисплазія сполучної тканини |
| ЖЄЛвид | – життєва ємність видиху  |
| ЖЄЛвд | – життєва ємність вдиху |
| КЖК | – коротколанцюгові жирні кислоти |
| КК | – креатинфосфокіназа |
| ЛП | – ліпаза |
| ЛФ | – лужна фосфатаза |
| МВЛ | – максимальна вентиляція легень |
| МОШ | – максимальна об’мна швидкість видиху |
| ОФВ1  | – об’єм форсованого видиху за першу секунду |
| ОФВ1/ЖЄЛ | – індекс Тіффно |
| ОФВ1/ФЖЄЛ | – індекс Генслера |
| ПАМ | – панкреатична амілаза |
| ПОШвид | – пікова об’ємна швидкість видиху |
| СПК | – синдром подразненої кишки |
| ФЖЄЛ | – форсована життєва ємність легень |
| ФЗД | – функція зовнішнього дихання |
| ХОХЛ | – хронічна обструктивна хвороба легень |
| ШКТ | – шлунково-кишковий тракт |

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