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

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА

«ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО

АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

# БОЙКО ДМИТРО МИКОЛАЙОВИЧ

## УДК 616.233 – 002.2 – 07 – 085.37: 577.27

ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ

ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ
ЛЕГЕНЬ І-ІІ СТАДІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД КЛІНІКО - ІМУНОЛОГІЧНИХ ВАРІАНТІВ ПЕРЕБІГУ

14.01.27 – пульмонологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2 0 0 8

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Вищому державному навчальному закладу України
«Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України.

**Науковий керівник**
доктор медичних наук, професор,
**Кайдашев Ігор Петрович**,
Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України,
завідувач кафедри внутрішніх хвороб з доглядом за хворими

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, старший науковий співробітник

**Сушко Віктор Олександрович,**

Інститут клінічної радіології НЦРМ АМН України, завідувач відділення пульмонології відділу терапії радіаційних наслідків

доктор медичних наук, професор

**Островський Микола Миколайович,**

Івано-Франківський державний медичний університет,

завідувач кафедри госпітальної терапії №2

Захист відбудеться “ \_\_ ” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р. о \_\_\_\_годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України»

(03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України»

(м. Київ, вул. Миколи Амосова, 10)

Автореферат розісланий “\_\_\_”\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Ж.Б. Бегоулева

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Важливою медичною і соціальною проблемою є значне зростання захворюваності на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) серед населення, як в Україні, так і за її межами [Фещенко Ю.И.,
Яшина Л.А., 2001; Фещенко Ю.И., 2005]. Соціальне значення патології, як правило, оцінюється за показниками розповсюдженості, інвалідності та
смертності [Well C., 1996]. За даними МОЗ України за 2006 рік розповсюдженість ХОЗЛ складає близько 180 чоловік на 10 тис. дорослого населення. З 1998 по
2002 рік в Полтавській області відмічався стрімкий ріст розповсюдженості даної патології, що становило близько 600 чоловік на 10 тис. дорослого населення, а всього в Полтавській області налічується 43 636 хворих на ХОЗЛ.

Останні двадцять років досліджень суттєво змінили уявлення про систему захисту органів дихання. Дещо змінилося ставлення до імунодефіциту як однієї з провідних причин частих респіраторних інфекцій і основного критерію для призначення імунотропної терапії. З одного боку, розширились показання до застосування деяких імуномодуляторів, з іншого – з’явились переконливі докази їх ефективності [Фещенко Ю.И., Мельник В.М., 2004; Караулов А.В.,
Ликов В.Ф., 2004]. Порушення імунного статусу асоціюється з високим ризиком розвитку інфекційних загострень [Ollerenshaw S.L., Woolcock A.J., 1992;
Кокосов А.Н., 2002; Чучалин А.Г., 2003; Черняев А.Л., Самсонова М.В., 2004],
а інфекційний синдром як прояв вторинного імунодефіциту реєструється майже у 78% хворих на ХОЗЛ [Бойко М.Г., 2003; Бойко М.Г. та співавт., 2003;
Чучалин А.Г., 2005; Шабашова Н.В., 2005].

Доволі часто у хворих на ХОЗЛ зустрічається поєднання з серцево-
судинними хворобами, а саме есенціальною гіпертензією (ЕГ) (від 6,8 до
76,3 %) та легеневою гіпертензією (ЛГ) [Рубин Л. Люис, 2004; Бойко Н.Г., 1987; Чазов Е.И., Чазова И.Е., 2005; Ефимов В.В. та співавт., 2006]. Збільшення частоти виникнення ЕГ у хворих на ХОЗЛ корелює з наростанням легеневої гіпертензії, в основі якої лежить механізм регуляції співвідношення перфузії і вентиляції легень, направлений на компенсацію артеріальної гіпоксемії [Жданов В.Ф., 1993; Задионченко В.С. с соавт., 2003; Гаврисюк В.К., 2004]. Лікування
ХОЗЛ у поєднанні з ЕГ та ЛГ вимагає тривалого застосування різних
груп медикаментозних препаратів залежно від ступеня тяжкості та стадії
хвороби [Задионченко В.С. с соавт., 1996; Рубин Л. Люис, 2004;
Ячник А.І. та співавт., 2004]. Ряд інгаляційних медикаментозних засобів, що використовуються у базисному лікуванні ХОЗЛ ІІ ст., мають низький рівень системної дії [Friedman M., 1996; Фещенко та співавт., 1999; Фещенко Ю.И., 2005]. Натомість антигіпертензивна терапія вимагає тривалого перорального застосування медикаментозних засобів, які володіють цілою низкою системних ефектів. У хворих на ХОЗЛ в якості антигіпертензивного засобу частіше за все використовуються антагоністи кальцієвих каналів [Nootens M., 1993; Postma D.S., 1996;
Дворецький Л.И., 2005]. Ряд наукових досліджень доводить імунотропну дію окремих препаратів з групи антагоністів кальцію, а саме їх імуносупресивну активність по відношенню до Т-лімфоцитів [Jensen B.S., et al., 2002; Wulf H., et al., 2000].

Незважаючи на цілу низку наукових досліджень, присвячених оптимізації базисного лікування ХОЗЛ [Ільїнська І.Ф. та співавт., 2001; Макаров Т.П.,
Чувиров Д.Г., 2001; Караулов А.В., Ликов В.Ф., 2004], проблема диференційованої комплексної терапії хворих на ХОЗЛ І-ІІ ст., в залежності від верифікованих клініко-імунологічних варіантів перебігу, на даний час висвітлена недостатньо і потребує детального вивчення.

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

Дисертаційна робота є плановим науковим дослідженням та фрагментом науково-дослідних робіт: «Оптимізація лікування хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з патологією кардіореспіраторної та ендокринної систем шляхом фармакогенетичних досліджень пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів та рецепторів ангіотензину ІІ першого типу», номер
держреєстрації 0106U003239 – Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», “Розробити раціональні схеми лікування хворих на туберкульоз легень в поєднанні з хронічним бронхітом”, номер держреєстрації 0104U000935 – Державна установа «Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України».

**Мета і задачі дослідження:** верифікувати основні клініко-імунологічні варіанти перебігу хронічного обструктивного захворювання легень І-ІІ стадії та на їх основі за динамікою клінічної симптоматики і параметрів імунної системи визначити ефективність індивідуалізованих комплексів терапії, враховуючи наявність супутньої серцево-судинної патології.

Для досягнення мети були висунуті наступні завдання:

1. Визначити клініко-імунологічні варіанти перебігу ХОЗЛ І-ІІ стадії.
2. Оцінити стан імунної системи та рівень ендогенної інтоксикації у хворих на ХОЗЛ з урахуванням стадії та наявності супутньої серцево-судинної патології.
3. Вивчити ефективність комплексної терапії хворих на ХОЗЛ І-ІІ ст. із додатковим застосуванням комплексного антигомотоксичного препарату з домінуванням фітокомпонентів, комплексного антигомотоксичного препарату з термічно інактивованих штамів вірусу грипу, бактеріального імуномодулятора на основі лізатів 19 інактивованих мікроорганізмів та тималіну при різних клініко-імунологічних варіантах перебігу.
4. Дослідити можливість впливу антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду – лерканідіпіну і амлодипіну на стан імунної системи, а також їх антигіпертензивну ефективність у хворих на ХОЗЛ ІІ ст. у поєднанні з легеневою та есенціальною гіпертензією.

**Об’єкт дослідження:** хворі з різними клініко-імунологічними варіантами перебігу ХОЗЛ І-ІІ ст.

**Предмет дослідження:** основні критерії формування клініко-імунологічних варіантів перебігу ХОЗЛ І-ІІ ст., ефективність та особливості дії комплексної терапії у цих хворих.

**Методи дослідження.** Для визначення клініко-імунологічних особливостей перебігу ХОЗЛ І-ІІ ст. було використано загальноклінічні методи дослідження (збір скарг, анамнезу, оцінка симптомів захворювання, фізикальне обстеження пацієнта, загальний аналіз сечі та крові, флюорографічне або рентгенологічне дослідження легень), а також імунологічне дослідження крові з визначенням рівня СD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ експресуючих клітин, концентрації імуноглобулінів А, М, G (Іg А, М, G), фагоцитуючих нейтрофілів, НСТ-тесту, лізосомальних катіонних білків (ЛКБ).

З метою визначення стадії ХОЗЛ і оцінки ефективності проведеного лікування застосовано спірографічне дослідження функції зовнішнього дихання. Стадію легеневої гіпертензії та моніторинг динаміки систолічного тиску в легеневій артерії протягом спостереження проведено за допомогою доплерокардіографічного дослідження правих відділів серця з визначенням тиску в легеневій артерії.

Для підтвердження діагнозу ХОЗЛ та виявлення додаткових ознак легеневої гіпертензії було виконано спіральну комп’ютерну томографію органів грудної клітини. За допомогою пульсоксиметрії (SpO2) досліджено рівень насиченості киснем гемоглобіну. Дослідження функції зовнішнього дихання проводилось за допомогою спірографії. Для оцінки зворотності бронхообструкції проводилася фармакопроба з β2-агоністом короткої дії сальбутамолом.

**Наукова новизна одержаних результатів.**

 Вперше на основі кластерного аналізу визначено основні клініко-імунологічні варіанти перебігу ХОЗЛ І-ІІ ст. із врахуванням стадії захворювання та ступеня порушень окремих ланок системи імунітету. Вірогідно значимого впливу поєднаної серцево-судинної патології при ХОЗЛ І ст. на клінічний стан та параметри імунної системи не зафіксовано. При ХОЗЛ ІІ ст. підвищений рівень систолічного тиску в легеневій артерії (в межах легеневої гіпертензії І ст.) вірогідно обтяжує перебіг та значимо корелює з вираженими функціональними та кількісними змінами окремих параметрів імунної системи.

 Для оптимізації лікування хворих на ХОЗЛ І-ІІ ст. вперше застосовано комплексний антигомотоксичний препарат з домінуванням фітокомпонентів, комплексний антигомотоксичний препарат на основі термічно інактивованих штамів вірусу грипу, бактеріальний імуномодулятор на основі лізату
19 інактивованих мікроорганізмів та досліджено їх ефективність за клініко-імунологічними показниками.

 Доведено високу антигіпертензивну ефективність лераканідіпіну у хворих на ХОЗЛ ІІ ст. у поєднанні з есенціальною та легеневою гіпертензією, а також визначено, що лерканідіпін має більш виразний антигіпертензивний ефект у малому колі кровообігу, ніж амлодипін. Чотирьохтижневий курс терапії препаратами базисної терапії ХОЗЛ ІІ ст. та антагоністами кальцію дигідроперідинового ряду амлодипіном і лерканідіпіном не мав імуносупресивного впливу в даній категорії хворих.

 Вперше на основі даних спіральної комп’ютерної томографії, в якості додаткового методу діагностики легеневої гіпертензії у хворих на ХОЗЛ ІІ ст., застосовано індекс співвідношення діаметра легеневої артерії до діаметра аорти.

**Практичне значення одержаних результатів.** На основі результатів проведеного дослідження визначені та науково обґрунтовані основні клініко-імунологічні варіанти перебігу ХОЗЛ І-ІІ ст., а також досліджено вплив супутньої серцево-судинної патології на клінічні та імунологічні параметри залежно від стадії ХОЗЛ.

Оптимізація лікування хворих на ХОЗЛ І-ІІ ст. із застосуванням імуномодулюючих засобів, а саме комплексного антигомотоксичного препарату з домінуванням фітокомпонентів, комплексного антигомотоксичного
препарату на основі термічно інактивованих штамів вірусу грипу, бактеріального імуномодулятора на основі лізату 19 інактивованих мікроорганізмів та тималіну, в залежності від верифікованих клініко-імунологічних варіантів перебігу, дозволяє скоротити строки перебування у стаціонарі на (3,61±0,6) дні, зменшити обсяг базисного лікування (використання бронхолітиків короткої дії на (44,4±5,83) % у хворих на ХОЗЛ ІІ ст.) і призводить до більш швидкої регресії клінічної симптоматики й вірогідної нормалізації відповідних показників клітинної та гуморальної ланки імунної системи.

Застосування спіральної комп’ютерної томографії органів грудної клітки у хворих на ХОЗЛ допомагає завчасно та достовірно діагностувати емфізему, а обчислення індексу співвідношення діаметра легеневої артерії до діаметра аорти, наряду з доплерокардіографічним дослідженням, є додатковим методом діагностики легеневої гіпертензії.

Доведено, відсутність імуносупресивного впливу антагоністів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду амлодипіну і лерканідіпіну, а також їх високу антигіпертензивну активність (з незначною перевагою лерканідіпіну)
як в системі малого, так і великого кола кровообігу, що дає змогу ефективно
та безпечно використовувати їх у хворих на ХОЗЛ у комплексній терапії легеневої та есенціальної гіпертензії незалежно від ступеня імунологічних порушень.

Результати дисертаційних досліджень були впроваджені в Полтавській обласній клінічній лікарні ім. М.В. Скліфосовського, 1-шій міській клінічній лікарні м. Полтави, Полтавській обласній клінічній лікарні відновного лікування та діагностики з обласним центром планування сім’ї та репродукції людини, медичної генетики.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом проведено аналіз наукової літератури та патентної інформації з проблеми клініко-імунологічних варіантів перебігу ХОЗЛ. Автор брав безпосередню участь у формулюванні мети та завдань дослідження, клінічному відборі хворих, виконані клініко-діагностичних досліджень. Імунологічні дослідження дисертант проводив спільно зі співробітниками ЦНДЛ ВДНЗУ «Української медичної стоматологічної академії». Усі хворі, що брали участь у дослідженні, спостерігались автором. Дисертант особисто виконував аналіз отриманого фактичного матеріалу, статистичну обробку даних та розробляв основні положення та висновки роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались на всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2006» (Полтава, 2006); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання внутрішньої медицини в практиці сімейного лікаря» (Харків, 2006).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць
(у тому числі 3 одноосібних), із них 6 – у журналах, рекомендованих ВАК України.

**Структура та об’єм дисертації.** Дисертація викладена на 148 сторінках машинопису, складається з вступу, аналітичного огляду літератури, розділу Матеріали і методи дослідження, двох розділів з викладенням результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, заключення, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури містить 223 джерела (з них 99 іншомовних). Робота проілюстрована 23 таблицями та 19 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Об’єкт та методи дослідження.** Усього обстежено 173 пацієнти, з них 30 хворих на ХОЗЛ І ст. і 114 з ХОЗЛ ІІ ст. та 29 чоловік, які не хворіють на ХОЗЛ та не мають супутньої серцево-судинної патології (Здорові). Серед обстежених
88 осіб чоловічої статі та 85 жіночої. Середній вік пацієнтів склав (48±8,5) років. Хворих включали у дослідження за наявністю характерних клінічних ознак ХОЗЛ згідно критеріїв Наказу №499 МОЗ України від 28.10.2003 р. Проведено аналіз загальноклінічних методів обстеження, що включали збір скарг, анамнезу захворювання і життя та оцінку характерних симптомів; фізикальне обстеження пацієнта; клінічний аналіз крові; загальний аналіз сечі; електрокардіографічне дослідження; флюорографічне або рентгенологічне дослідження легень. Рівень ендогенної інтоксикації визначали за допомогою гематологічного показника інтоксикації (ГПІ), який обчислювали за формулою Я.Я. Кальф-Каліфа (1950) у модифікації В.С. Васильєва та В.И. Комару (1983) з урахуванням лейкоцитарного індексу інтоксикації та двох поправочних коефіцієнтів на кількість лейкоцитів і швидкість зсідання еритроцитів.

Імунологічні методи досліджень з визначенням рівня СD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ експресуючих клітин, концентрації імуноглобулінів А, М, G, фагоцитуючих нейтрофілів, НСТ-тесту, лізосомальних катіонних
білків за стандартними методиками на початку лікування та після нього. Дослідження імунологічних параметрів проведено на базі ЦНДЛ УМСА за стандартними методиками [Беркало Л.В. та співавт., 2003].

Пульсоксиметрію – визначення насиченості киснем гемоглобіну в пульсуючих артеріальних судинах (SpO2) – виконано за допомогою пульсоксиметру NONIN 9500 Onix виробництва США.

Доплерокардіографічне дослідження правих та лівих відділів серця виконано на апараті “ALOKA” ECHO CAMERA model SSD-650 за загальноприйнятою методикою [Илькович М.М., Новикова Л.Н., 2001; Кокосов А.Н., 2005]. Визначення систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА) проводилося
за методом Isobe [Isobe M., 1986] та реєстрації максимальної швидкості потоку трикуспідальної регургітації [Kaddoura S., 2002].

Високороздільну, багатошарову, мультидетекторну, спіральну комп’ютерну томографію (СКТ) органів грудної клітки проводили на апараті CT/e Dual GE Medical Systems виробництва США у Полтавському обласному онкологічному диспансері за загальноприйнятою методикою [Лепихин Н.М., 2005].

Для визначення діаметра легеневої артерії, в залежності від конституційних особливостей, було проведено розрахунок площі поверхні тіла за
формулою Mosteller [Mosteller R.D., 1987].

Дослідження стану функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводилось за допомогою спірографії на автоматизованому діагностичному комплексі
“Кардіо +” ( НПП «Метекол», м. Ніжин). Для визначення та оцінки
зворотності бронхообструкції проводилася фармакопроба з β2-агоністом короткої дії сальбутамолом за загальноприйнятою методикою [Фещенко Ю.И.,
Яшина Л.А., 1998; BTS Guidelines, 1997].

Базисна терапія ХОЗЛ відповідала вимогам Наказу №499 МОЗ України
від 28.10.2003 р. Для хворих на ХОЗЛ І ст. була такою: сальбутамол у дозі 100 мкг до 8 інгаляцій на добу; ацетилцистеїн (600 мг) по 1 таб. один раз на день;
німесулід (100 мг) по 1 таб. двічі на день. Базисна терапія хворих на ХОЗЛ ІІ ст.: сальбутамол (100 мкг) до 8 інгаляцій на добу; сальметерол (25 мкг) по 2 інгаляції двічі на день; ацетилцистеїн (600 мг) по 1 таб. один раз на день; німесулід (100 мг) по 1 таб. два рази на день.

 **Статистична обробка результатів дослідження.** Статистична обробка отриманих даних проводилась із застосуванням непараметричних методів, а саме: U критеріїв Мана – Уітні, Вілкоксона для парних порівнянь, χ2 , рангового коефіцієнта кореляції Спірмена, деревоподібної кластеризації у пакеті прикладних програм STATISTICA – StatSoft Inc. for Windows Release 4.3. Проводився розрахунок діагностичної чутливості та специфічності, прогностичної цінності позитивного та негативного результату і відношення правдоподібності для позитивного результату [Реброва О.Ю., 2002; Петри А., Сэбин К., 2003]. Відмінності вважалися статистично достовірнимипри р≤0,05 [Дубнов П.Ю., 2004].

**Результати досліджень та їх обговорення.** Найпершим завданням на початку дослідження було вивчення клініко-імунологічних варіантів перебігу ХОЗЛ І-ІІ ст., а також вплив супутньої патології на рівень ендогенної інтоксикації та стан імунної системи.Для визначення клініко-імунологічних варіантів
перебігу хворі були розподілені в залежності від стадії ХОЗЛ та
наявності супутньої патології (СП), до якої відносили легеневу
гіпертензію (ЛГ) І ступеня [Фещенко Ю.І. та ін., 2004], м’яку ессенціальну
гіпертензію (ЕГ) [JNC VI, 2000] І стадії [Basis facts, WHO, 2000] окремо або їх комбінації [Рекомендації Українського товариства кардіологів, 2004; Чазов Е.И., Чазова И.Е., 2005].

Детальне вивчення отриманих параметрів ГПІ виявило статистично
значиме (p<0,05) зростання його рівня (при порівнянні зі здоровими особами) у хворих на ХОЗЛ, як І, так і ІІ ст. Варто звернути увагу на те, що параметри ГПІ обох груп із ХОЗЛ І ст. між собою не відрізнялись. У пацієнтів з ХОЗЛ ІІ ст., які мали супутню патологію, ГПІ Ме (25%; 75%) = 1,99 (1,93; 2,0) вірогідно був вищим при порівнянні з хворими без супутньої патології де ГПІ становив
Ме (25%; 75%) = 1,78 (1,93; 2,0), а вираженість ендогенної інтоксикації була на рівні ІІ ступеня. Наявність СП у хворих на ХОЗЛ І ст. має незначний вплив на окремі показники стану імунної системи і не призводить до їх зниження за межі норми. У хворих на ХОЗЛ ІІ ст. за наявності СП спостерігалися достовірно нижчі показники CD16+ (0,226±0,07) 109/л при порівнянні зі здоровими та групою пацієнтів з ХОЗЛ ІІ ст. без СП. Рівень CD20+ (0,122±0,013) 109/л в групі хворих
на ХОЗЛ ІІ ст. з супутньою патологією був дещо вищим, ніж у пацієнтів
без СП (CD20+ (0,118±0,06) 109/л), але виразної відміни не мав. Потрібно виокремити статистично значуще (p<0,05) зниження імунорегуляторного індексу до 1,12±0,342 у хворихна ХОЗЛ ІІ ст., що мали СП при порівнянні зі здоровими (імунорегуляторний індекс 1,51±0,031) та пацієнтами з ХОЗЛ ІІ ст. без СП (імунорегуляторний індекс 1,59±0,87). Отримані результати дослідження збігаються з даними цілого ряду досліджень, які доводять, що перебіг ХОЗЛ з тяжкою дистальною обструкцією, змінами в серцево-
судинній та дихальній системах асоціюється зі зниженням кількості і функції
Т-хелперів (СD4+) та Т-супресорів (СD8+), відносним збільшенням CD8+ та зниженим імунорегуляторним індексом [Караулов А.В., Ликов В.Ф., 2004;
Кокосов А.Н., 2004].

Фагоцитуюча здатність нейтрофілів була знижена у обох групах хворих на
ХОЗЛ ІІ ст. у порівнянні зі здоровими особами, але за наявності СП вона була достовірно (p<0,05) нижчою, ніж у хворих на ХОЗЛ ІІ ст. без СП.

Для визначення інтегруючих параметрів, котрі відіграють основну роль у формуванні клініко-імунологічних варіантів перебігу ХОЗЛ І-ІІ ст., на початку дослідження проведений кластерний аналіз. Було сформованого групу з 120 хворих на ХОЗЛ І-ІІ ст., що складалась з 62 чоловіків та 58 жінок. Середній вік пацієнтів склав (48**±**8) роки. Хворі розподілились на два великі кластери: у перший увійшли пацієнти з ХОЗЛ І ст., а в другий – хворі на ХОЗЛ ІІ ст.(рис. 1).

Дистанція об’єднання



|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Харкотиння | Кашель | Ig А | Фагоцитуючі нейтрофіли | Ig G | Ig М | CD 16+ | ХОЗЛ ІІ ст. | Задишка | СТЛА | CD 8+ | CD 4+ | CD 3+ | CD4+/CD8+ | CD20+ | ХОЗЛ І ст. | ОФВ 1 |

Рис. 1. Вертикальна деревоподібна дендрограма клініко-імунологічних параметрів хворих на ХОЗЛ І-ІІ ст. до лікування (n=120).

Аналізуючи складові першого кластеру, варто сказати, що між кластером ОФВ1 та ХОЗЛ І ст. спостерігається найменша відстань та слабка
кореляція (r=0,14). Незважаючи на це, існує значний кореляційний зв’язок між імунорегуляторним індексом (CD4+/CD8+) (r = 0,74), кластером CD20+ (r = 0,72) та ХОЗЛ І ст.

Кластери Харкотиння, Кашель, Фагоцитуючі нейтрофіли, Ig А, Ig М, Ig G мають найбільш високий кореляційний зв’язок з кластерами ХОЗЛ І ст. та
ХОЗЛ ІІ ст., тобто є загальними і не можуть бути використані як диференціально-діагностичні критерії.

У другому кластері фіксується досить значущий зв’язок і найменша відстань між кластерами Задишка, СТЛА та ХОЗЛ ІІ ст. Ця комбінація дає підставу для виокремлення певної групи хворих на ХОЗЛ ІІ ст., які мають підвищений рівень тиску в системі малого кола кровообігу, що відображається на клінічному стані пацієнтів, а саме впливає на рівень задишки. Що стосується імунологічних параметрів при ХОЗЛ ІІ ст., то спостерігається слабка кореляція, але високою є подібність між діагнозом та рівнем CD3+, CD4+ (r = 0,44).
Так, за даними численних досліджень доведено, що перебіг ХОЗЛ характеризується посиленням Т-хелперної імунної відповіді, кількісними та функціональними змінами субпопуляцій Т-клітин [Караулов А.В.,
Ликов В.Ф., 2004; Чучалин А.Г., 2004]. Окремо варто виділити високий кореляційний зв’язок між ХОЗЛ ІІ ст. і кластерами CD8+ та CD16+, що дає підстави для формування групи хворих на ХОЗЛ ІІ ст. з вираженими функціональними та кількісними змінами імунної системи, в яких беруть участь, як цитотоксичні клітини (CD8+), так і натуральні кілери (CD16+).

 Дослідження рентгенологічних ознак легеневої артеріальної гіпертензії на основі даних спіральної комп’ютерної томографії виконане у співставленні з доплерокардіографічними показниками СТЛА. За результатами спіральної комп’ютерної томографії органів грудної клітки хворих на ХОЗЛ ІІ ст. та пацієнтів контрольної групи визначено фактичні діаметри легеневої артерії і аорти, та обчислений індекс, що характеризує відношення діаметра легеневої артерії до діаметра аорти (індекс ЛА/А) за формулою: ЛА / А, де ЛА – діаметр легеневої артерії (у мм), А – діаметр аорти (у мм). У всіх хворих, що були включені у дослідження реєструвалася значима (р<0,01) сильна
двостороння (за Спірменом) кореляція (r=0,838) між індексом ЛА/А та рівнем СТЛА. Крім того такий кореляційний зв’язок є позитивним, тобто, з підвищенням СТЛА відбувалося збільшення параметрів індексу ЛА/А.

Одним із завдань роботи було вивчення ефективності комплексної терапії хворих на ХОЗЛ І-ІІ ст. з додатковим застосуванням комплексних антигомотоксичних препаратів. Було сформовано групу з 30 хворих на ХОЗЛ І ст. (16 чоловіків та 14 жінок, середній вік склав (47,3±8) років) та 30 хворих
 на ХОЗЛ ІІ ст. – 15 чоловіків та 15 жінок, середній вік (48,1±7) років. Хворих розподілили на три групи так, щоб кожна з них мала однакову кількість пацієнтів з ХОЗЛ І та ІІ ст. У першій групі хворим проводилася базисна терапія (контрольна група), пацієнти другої групи отримували додатково до базисної терапії комплексний антигомотоксичний препарат з термічно інактивованих штамів вірусу грипу – Нееl (Німеччина), і пацієнти третьої групи паралельно з базисною терапією отримували комплексний антигомотоксичний препарат з домінуванням фітокомпонентів – Нееl (Німеччина). Режим уведення та дозування комплексних антигомотоксичних препаратів: комплексний антигомотоксичний препарат з термічно інактивованих штамів вірусу грипу: по 1 ампулі (1,1 мл) внутрішньом’язово, один раз на два дні, протягом 10 днів; комплексний антигомотоксичний препарат з домінуванням фітокомпонентів: по 10 крапель тричі на день під язик за 30 хвилин до їжі або через одну годину після. Курс лікування тривав 10 днів.

Поєднання базисної терапії з комплексним антигомотоксичним препаратом з термічно інактивованих штамів вірусу грипу та комплексним антигомотоксичним препаратом з домінуванням фітокомпонентів призводило до покращення функції зовнішнього дихання (ПОШ на 10%-18%, МОШ25, МОШ50 та ОФВ1/ФЖЄЛ на 8-10%) та зростання рівня імуноглобулінів A, M, G. Порівняння ефективності цих лікарських засобів не виявило переваги того чи іншого препарату, доведена лише вірогідна відміна дії комплексного антигомотоксичного препарату з домінуванням фітокомпонентів на зростання рівня імуноглобуліну G при ХОЗЛ І ступеня та комплексного антигомотоксичного препарату з термічно інактивованих штамів вірусу грипу при ХОЗЛ ІІ ст. на рівень імуноглобуліну А.

Детально вивчені клініко-імунологічні особливості дії тималіну та бактеріального імуномодулятора на основі лізату 19 інактивованих мікроорганізмів – Solvay Pharmaceuticals GmbH (Німеччина), в комплексному лікуванні ХОЗЛ ІІ стадії. У дослідження включено 30 хворих на ХОЗЛ ІІ ст., серед них 13 чоловіків та 17 жінок. Середній вік пацієнтів склав (49,1±4) років. Пацієнтів розподілено на три групи по 10 осіб у кожній. У першій групі хворим проводилася тільки базисна терапія ХОЗЛ ІІ ст., пацієнти другої групи отримували додатково до базисної терапії в якості контрольного засобу з імуномодулюючими властивостями препарат із групи тимоміметиків – тималін. Хворі третьої групи отримували базисне лікування в поєднанні з бактеріальним імуномодулятором на основі лізату 19 інактивованих мікроорганізмів.
Режим уведення та дозування препаратів: тималін – по 20 мг 1 раз на день протягом 5 днів. Бактеріальний імуномодулятор на основі лізату
19 інактивованих мікроорганізмів – по 1 інгаляції в кожну ніздрю двічі на день, курс лікування тривав 14 днів.

Важливим критерієм ефективності лікування є регресія клінічної симптоматики захворювання [Фещенко Ю.И., 2002; Фещенко Ю.И., 2005]. Динамічне зниження клінічних симптомів спостерігалося в усіх досліджуваних групах із ХОЗЛ ІІ ст. і мало вірогідні (p<0,05) відмінності від стану пацієнтів на початку лікування та по трьох місяцях. Такі результати обумовлені скороченням тривалості персистування симптомів ХОЗЛ та відсутністю загострень протягом терміну дослідження (3 місяці) у групах, де додатково до базисного лікування проводилася імуномодулююча терапія тималіном та бактеріальним імуномодулятором на основі лізату 19 інактивованих мікроорганізмів. Отримані дані цілковито відповідають даним літератури [Дранник Г.Н. и др., 1994; Караулов А.В. и др., 2001; Чучалин А.Г., 2004], які свідчать, що застосування бактеріального імуномодулятора на основі лізату 19 інактивованих мікроорганізмів сприяє профілактиці гострих респіраторних інфекцій та дає змогу втричі знизити частоту загострень ХОЗЛ та їх тривалість. Отже, додаткове застосування до базисного лікування тималіну та бактеріального імуномодулятора на основі лізату 19 інактивованих мікроорганізмів призводило до зменшення обсягів базисної терапії і виражалося у зменшенні потреби у використанні бета-2-агоністу короткої дії – сальбутамолу майже вдвічі.

Застосування тималіну та бактеріального імуномодулятора на основі лізату 19 інактивованих мікроорганізмів не має окремого від базисного лікування впливу на стан функції зовнішнього дихання. Застосування додатково до базисної терапії тималіну мало регулюючий вплив на співвідношення CD4+/CD8+, а також на рівень IgG. Бактеріальний імуномодулятор на основі лізату 19 інактивованих мікроорганізмів у поєднанні з базисною терапією призводив до
вірогідного (p<0,05) зростання рівня IgА до (7,3±2,3) г/л та фагоцитуючих нейтрофілів – (54±1) % порівняно з групою, де додатково застосовували
тималін і окремо базисне лікування. Результати клінічного дослідження збігаються з даними літератури, які доводять, що при захворюваннях респіраторної системи застосування бактеріального імуномодулятора на основі лізату 19 інактивованих мікроорганізмів призводить до зростання показників як місцевого, так і системного імунітету [Караулов А.В., и др., 2001; Караулов А.В.,
Ликов В.Ф., 2004].

Дослідження антигіпертензивних властивостей та можливого імуносупресивного впливу антагоністів кальцію [Wulff H., et al., 2000;
Jensen B.S., et al., 2002] амлодипіну та лерканідіпіну, за наявності
поєднання хронічного обструктивного захворювання легень ІІ стадії з м'якою есенціальною гіпертензією (ЕГ) [Рекомендації Українського товариства кардіологів, 2004; Чазов Е.И., Чазова И.Е., 2005] та/ або легеневою гіпертензією
І ступеня (ЛГ І ст.) [Фещенко Ю.І. та ін., 2004], проведено за участю 30 хворих. Усі хворі обстежені в стані спокою та в період ремісії ХОЗЛ. Хворих розподілили на дві групи по 15 осіб у кожній. У першій групі хворим проводилася базисна терапія ХОЗЛ, а в якості антигіпертензивного препарату використовували амлодипін. Пацієнти другої групи отримували додатково до базисної терапії антагоніст кальцієвих каналів (АК) лерканідіпін. Режим уведення та дозування антигіпертензивних препаратів: амлодипін – по 10 мг 1 раз на день протягом
4 тижнів; лерканідіпін – по 10 мг 1 раз на день, курс лікування склав 4 тижні. Після систематизації базисного лікування у хворих на ХОЗЛ ІІ ст. у поєднанні з ЕГ І ст. та ЛГ І ст. по чотирьох тижнях лікування відбувалась вірогідно (p<0,05) позитивна динаміка клінічного стану, але скарги на задишку мали стійкий характер, незважаючи на приведення у відповідність базисної терапії ХОЗЛ ІІ ст. Застосування амлодипіну та лераканідіпіну для лікування м’якої есенціальної гіпертензії та легеневої гіпертензії І ст. у хворих на ХОЗЛ ІІ ст. є ефективним. Лерканідіпін має виразніший антигіпертензивний ефект у малому колі кровообігу, ніж амлодипін, на (9±3) мм рт. ст. Незважаючи на цілу низку позитивних ефектів АК відомо, що вони (нітрендіпін та ін.) мають пригнічувальний вплив на К+ та Са (2)+ канали і потенційно мають імуносупресуючі властивості [Wulff H., 2000; Jensen B.S., et al., 2002]. Якщо взяти до уваги те, що перебіг ХОЗЛ, як правило, супроводжується імунодефіцитними станами [Дранник Г.Н. и др., 1994; Ільїнська І.Ф. та ін., 2001; Чучалин А.Г., 2004; Ількович М.М., Кокосов А.Н., 2005], то тривалий прийом антагоністів кальцію з можливими імуносупресивними властивостями може негативно вплинути на перебіг ХОЗЛ. По 4-х тижнях проведеного лікування, яке включало базисні препарати ХОЗЛ та амлодипін або лерканідіпін, нами зафіксовано зростання окремих параметрів клітинного та гуморального імунітету. Ці зміни не мали суттєвих відмінностей при порівнянні з початковими показниками всередині груп та між досліджуваними препаратами після лікування, крім зростання CD16+ у хворих, що додатково до базисної терапії використовували лерканідіпін.

Об’єктивне визначення рівня ендогенної інтоксикації наприкінці дослідження у хворих на ХОЗЛ І-ІІ ст., котрі отримували імунотропну терапію, проведено на основі обчислення ГПІ. Зареєстровано статистично значуще (p<0,05) зниження ГПІ в групах з ХОЗЛ І та ІІ ст. Наприкінці дослідження рівень ГПІ у хворих на ХОЗЛ І ст., незалежно від наявності СП, знаходився в межах норми (0,2-1,2). При ХОЗЛ ІІ ст. без супутньої патології спостерігалось зниження ГПІ до нормальних меж Ме (25%; 75%) = 1,09 (0,96; 1,20), натомість у хворих на ХОЗЛ ІІ ст. із супутньою патологією ГПІ був вищим за норму і знаходився на рівні І ст. ендогенної інтоксикації.

На підставі проведеного лікування та кластерного аналізу доведено, що найбільш ефективними при першому клініко-імунологічному варіанті перебігу ХОЗЛ (при ХОЗЛ І ст.) є комплексний антигомотоксичний препарат з домінуванням фітокомпонентів та комплексний антигомотоксичний препарат з термічно інактивованих штамів вірусу грипу. Застосування наряду з базисним лікуванням комплексного антигомотоксичного препарату з домінуванням фітокомпонентів та комплексного антигомотоксичного препарату з термічно інактивованих штамів вірусу грипу у хворих на ХОЗЛ І ст. має нормалізуючий вплив на показники як клітинної (CD3+, CD4+, CD8+), так і гуморальної
ланки (Ig М) системи імунітету. У першій підгрупі другого клініко-імунологічного варіанту перебігу ХОЗЛ ІІ ст. у хворих є ефективним бактеріальний імуномодулятор на основі лізату 19 інактивованих мікроорганізмів за умови невиразних функціональних порушень у системі імунітету. У другій підгрупі доцільним є застосування тималіну, зважаючи на більш значимі функціональні та кількісні зміни імунної системи.

Як підсумок можна зазначити, що додаткова діагностика клініко-імунологічних варіантів перебігу ХОЗЛ І-ІІ ст. з наступним проведенням корекції виявлених порушень, наряду із систематизацією базисного лікування у хворих на ХОЗЛ І-ІІ ст., призводить до більш динамічної регресії клінічної симптоматики, покращення основних показників ФЗД та стану імунітету й дозволяє зменшити обсяг базисного лікування. А застосування доплерокардіографічних та сучасних рентгенологічних методів дослідження (спіральної комп’ютерної томографії) у хворих на ХОЗЛ, за умови поєднання з легеневою гіпертензією, дозволяє стати на шлях предіктивної медицини, вчасно провести діагностику й призначити адекватне лікування на ранніх стадіях захворювання та певною мірою запобігти виникненню ускладнень і подальшого прогресування.

Таким чином, проведене дослідження доводить, що при ХОЗЛ І-ІІ ст. існує кілька клініко-імунологічних варіантів перебігу. У перший клініко-імунологічний варіант перебігу увійшли хворі на ХОЗЛ І ст. Варто зазначити, що у хворих на ХОЗЛ І ст. наявність супутньої патології не має вірогідного впливу на клінічний стан та дані імунної системи. Дослідження системи імунітету та призначення імуномоделюючої терапії у цих хворих є не обов’язковим.

 ХОЗЛ ІІ ст. за клініко-імунологічними показниками складається з двох різних підгруп. У першій підгрупі ХОЗЛ ІІ ст. пов’язане зі зниженим рівнем CD3+ та CD4+, а у другій підгрупі виразні функціональні та кількісні зміни у системі імунітету (зниження CD8+, CD16+) пов’язані як зі ступенем ХОЗЛ, так і з наявністю супутньої патології, а саме – підвищенням СТЛА. Диференційоване використання імуномоделюючої терапії при ХОЗЛ ІІ ст. залежить від тяжкості перебігу та наявності супутньої патології з обов’язковим контролем стану імунної системи.

Застосування амлодипіну та лераканідіпіну для лікування ЛГ І ст. та м’якої ЕГ у хворих на ХОЗЛ ІІ ст. є ефективним (з незначною перевагою лерканідіпіну) і не має імуносупресивного впливу у цій категорії хворих. У хворих на ХОЗЛ ІІ ст. з діагностованою ЛГ спостерігається значима (р<0,01) двостороння (за Спірменом) кореляція (r = 0,838) між індексом відношення діаметра легеневої артерії до діаметра аорти (індекс ЛА/А) та рівнем СТЛА. Крім того, такий кореляційний зв’язок є позитивним, тобто з підвищенням СТЛА у хворих відбувалося збільшення параметрів індексу ЛА/А до 1,08±0,07. У всіх досліджуваних пацієнтів із ХОЗЛ ІІ ст., що мали підвищений тиск у легеневій артерії, рівень СТЛА не перевищував 50 мм рт. ст. і відповідав ЛГ І ступеня.

**ВИСНОВКИ**

За результатами дисертаційної роботи виявлено клініко-імунологічні варіанти перебігу хронічного обструктивного захворювання легень І-ІІ стадії, на їх основі розроблено диференційовані схеми для оптимізації терапії; вивчена антигіпертензивна активність та можливі імуносупресивні властивості антагоністів кальцію дигідроперідинового ряду амлодипіну та лерканідіпіну.

1. Перший клініко-імунологічний варіант перебігу охоплює хворих на
ХОЗЛ І ст. і характеризується дисбалансом CD4+ / CD8+ та зниженим рівнем (порівнянно зі здоровими особами) CD20+. Наявність супутньої патології у хворих на ХОЗЛ І ст. не має вірогідного впливу на рівень гематологічного показника інтоксикації та не призводить до зміни за межі норми показників як клітинної, так і гуморальної ланки системи імунітету.
2. ХОЗЛ ІІ ст. за клініко-імунологічними параметрами складається з двох різних підгруп. У першій підгрупі ХОЗЛ ІІ ст. пов’язане зі зниженим рівнем CD3+ та CD4+. У другій підгрупі виразні функціональні та кількісні зміни системи імунітету, які особливо стосуються рівня CD8+ і CD16+, а також значний рівень скарг на задишку, мають достовірний зв’язок як зі ступенем ХОЗЛ, так і з наявністю супутньої патології, а саме – підвищенням систолічного тиску в легеневій артерії.
3. У пацієнтів з ХОЗЛ ІІ ст., які мали супутню патологію, гематологічний показник інтоксикації Ме (25%; 75%) = 1,99 (1,93; 2,0) був вірогідно (p<0,05) вищим у порівнянні з хворими без супутньої патології (гематологічний показник інтоксикації Ме (25%; 75%) = 1,78 (1,93; 2,0)) і дорівнював ІІ ст. ендогенної інтоксикації. Поєднання ХОЗЛ ІІ ст. із супутньою патологією характеризується зниженням кількості і функції Т-хелперів (СD4+) та Т-супресорів (СD8+), відносним збільшенням CD8+ та зниженим імунорегуляторним індексом, як у порівнянні зі здоровими особами, так і з хворими на ХОЗЛ ІІ ст. без супутньої патології.
4. У пацієнтів із ХОЗЛ ІІ ст., що мали поєднання з легеневою гіпертензією І ст. спостерігається сильний (r=0,838) позитивний кореляційний зв’язок між індексом відношення діаметра легеневої артерії до діаметра аорти (індексом ЛА/А) та рівнем систолічного тиску в легеневій артерії. Значення індексу ЛА/А – 1,08±0,07 при систолічному тиску в легеневій артерії від 41 мм рт. ст. до
50 мм рт. ст. має діагностичну чутливість 46 %, специфічність 96 %, прогностична цінність позитивного результату 96 %, прогностичну цінність негативного результату 51% та відношення правдоподібності для позитивного результату 11,5 є вірогідно (р<0,01) вищим порівняно із хворими на ХОЗЛ ІІ ст., рівень систолічного тиску в легеневій артерії в яких був ≤40 мм рт. ст. (індекс ЛА/А – 0,92±0,14), та відповідно здоровими особами, де індекс ЛА/А
становив 0,69±0,135, а систолічний тиск в легеневій артерії ≤30 мм рт. ст.
5. Застосування амлодипіну та лерканідіпіну для лікування м’якої есенціальної гіпертензії та легеневої гіпертензії І ст. хворими на ХОЗЛ ІІ ст. є ефективним. Лерканідіпін має більш виразний антигіпертензивний ефект у малому колі кровообігу, ніж амлодипін, на (9±3) мм рт. ст., а чотирьохтижневий курс терапії базисними препаратами та антагоністами кальцію дигідропіридинового ряду амлодипіном і лерканідіпіном не мав імуносупресивного впливу в окресленій категорії хворих.
6. При першому клініко-імунологічному варіанті перебігу ХОЗЛ
(при ХОЗЛ І ст.) найбільш ефективними є комплексний антигомотоксичний препарат з домінуванням фітокомпонентів та комплексний антигомотоксичний препарат з термічно інактивованих штамів вірусу грипу. Їх застосування наряду з базисним лікуванням, має нормалізуючий вплив на показники як клітинної (CD3+, CD4+, CD8+), так і гуморальної ланки (Ig М) системи імунітету.
7. У першій підгрупі другого клініко-імунологічного варіанту перебігу
ХОЗЛ ІІ ст. у хворих є ефективним бактеріальний імуномодулятор на основі лізату
19 інактивованих мікроорганізмів за умови невиразних функціональних порушень у системі імунітету. У другій підгрупі доцільним є застосування тималіну, зважаючи на більш значимі функціональні та кількісні зміни імунної системи.
8. Оптимізація лікування хворих на ХОЗЛ І-ІІ ст. із застосуванням комплексного антигомотоксичного препарату з домінуванням фітокомпонентів, комплексного антигомотоксичного препарату на основі термічно інактивованих штамів вірусу грипу, бактеріального імуномодулятора на основі лізату
19 інактивованих мікроорганізмів та тималіну, в залежності від верифікованих клініко-імунологічних варіантів перебігу, дозволяє скоротити строки перебування у стаціонарі на (3,61±0,6) дні, зменшити обсяг базисного лікування (використання бронхолітиків короткої дії на (44,4±5,83) % у хворих на ХОЗЛ ІІ ст.) і призводить до більш швидкої регресії клінічної симптоматики та вірогідної нормалізації відповідних показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для оптимізації лікування хворих на ХОЗЛ І ст. доцільним є комбінування базисної терапії і комплексного антигомотоксичного препарату з термічно інактивованих штамів вірусу грипу по 1 ампулі (1,1 мл) внутрішньом’язово один раз на два дні протягом 10 днів та комплексного антигомотоксичного препарату з домінуванням фітокомпонентів: по 10 крапель тричі на день під язик за 30 хвилин до їжі або через одну годину після її прийому, тривалість складає 10 днів.
2. Хворим на ХОЗЛ ІІ ст. за умови відсутності супутньої патології, а також зниженому рівні CD3+ та CD4+, рекомендується використовувати бактеріальний імуномодулятор на основі лізату 19 інактивованих мікроорганізмів –
по 1 інгаляції в кожну ніздрю двічі на день, курс лікування складає 14 днів. За наявності поєднання ХОЗЛ ІІ ст. із серцево-судинною патологією (легеневою гіпертензією І ст., м’якою есенціальною гіпертензією), а також пригнічення клітинної ланки системи імунітету, препаратом вибору є тималін – по 20 мг внутрішньом’язово 1 раз на день протягом 5 днів.
3. Для додаткової діагностики підвищеного тиску в системі малого кола кровообігу у хворих на ХОЗЛ ІІ ст., наряду з доплерокардіографічними методиками, доцільно використовувати спіральну комп’ютерну томографію з визначенням індексу відношення діаметра легеневої артерії до діаметра аорти (індекс ЛА/А) за формулою: ЛА / А, де ЛА – діаметр легеневої артерії (у мм),
А – діаметр аорти (у мм).
4. Високоефективним є застосування у хворих на ХОЗЛ ІІ ст. анигіпертензивного препарату з групи антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду – лерканідіпіну (перорально) по 10 мг 1 раз на добу для лікування м’якої есенціальної гіпертензії та корекції підвищеного тиску в легеневій артерії (у межах легеневої гіпертензії І ст.).

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Бойко Д.М., Кайдашев І.П., Горбатенко В.В. Використання антигомотоксичних препаратів у комплексній терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень І-ІІ стадії // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – №1. – С. 27-32. (Здобувачем проведено підбір та обстеження хворих).
2. Бойко Д.М., Кайдашев І.П., Бойко М.Г. Роль Тималіну та ІРС-19 в комплексному лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень // Світ медицини та біології. – 2006. – №4. – С. 59-64. (Здобувачем проведено підбір та обстеження хворих).
3. Бойко Д.М. Сучасні погляди на терапію хронічних обструктивних захворювань легень у поєднанні з есенціальною гіпертонічною хворобою // Практична медицина. – 2006. – Т. 12. – №5. – С. 32-38.
4. Бойко М.Г., Бойко Д.М. Актуальні питання діагностики та лікування хворих на патологію органів дихання в практиці лікаря сімейної практики. //
Практична медицина. – 2006. – №3. – Том 12. – С. 105-108. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та написання роботи).
5. Бойко Д.М., Бойко М.Г., Гопко М.А., Бойко О.С., Григор’єв О.Л. Порівняльний аналіз доплерокардіографії та спіральної комп’ютерної томографії грудної клітки в діагностиці гемодинаміки малого кола кровообігу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Світ медицини та біології. – 2007. –
№2. – С. 40-46. (Здобувачем проведено підбір і обстеження хворих, статистичний аналіз та написання роботи).
6. Бойко Д.М. Кластерний аналіз клініко-імунологічних варіантів
перебігу хронічного обструктивного захворювання легень І-ІІ стадії //
Вісник УМСА «Актуальні проблеми сучасної медицини». – 2007. – Т.7. –
№3. – С. 86-91.
7. Бойко Д.М. Сучасні аспекти діагностики та лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в поєднанні з есенціальною гіпертонічною хворобою // Вісник УМСА «Актуальні проблеми сучасної медицини». – 2006. – Т.6. - №4. – С. 128-129.
8. Бойко Н.Г., Бойко Д.Н., Бойко О.С. Алгоритм диагностики заболеваний легких – одна из главных задач врача общей практики – семейной медицины //
Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання внутрішньої медицини в практиці сімейного лікаря». – Харків, 2006. – С. 11-12. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та написання роботи).

**АНОТАЦІЯ**

Бойко Д.М. Індивідуалізація комплексної терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень І-ІІ стадії в залежності від клініко - імунологічних варіантів перебігу. – Рукопис.

 *Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук*
*за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія. – Державна установа “Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України”, Київ, 2008.*

У дисертаційній роботі за результатами проведеного клінічного дослідження на основі кластерного аналізу були визначені клініко-
імунологічні варіанти перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) І-ІІ ст. Ураховуючи дані дослідження, були розроблені диференційовані схеми оптимізації базисного лікування хворих на ХОЗЛ І-ІІ ст.

Високоефективним є використання у хворих на ХОЗЛ ІІ ст. анигіпертензивного препарату з групи антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду – лерканідіпіну для лікування м’якої есенціальної гіпертензії та легеневої гіпертензії І ст. Чотирьохтижневий курс терапії базисними препаратами та антагоністами кальцію амлодипіном і лерканідіпіном не мав імуносупресивного впливу в такій категорії хворих.

Науково обґрунтована методика діагностики легеневої гіпертензії з застосуванням доплерокардіографії та спіральної комп’ютерної томографії.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, клініко-імунологічні варіанти перебігу, легенева гіпертензія.

ANNOTATION

Boyko D.M. Individualization of the combined therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease I-II stage depending on clinic-immunological variants of current. Manuscript.

*Thesis for acquiring of scientific grade of candidate of medical sciences*
*for specialty 14.01.27 – pulmonology. State organization “Institute of phthisiology and pulmonology, named after F.G. Yanovskiy AMS of Ukraine”, Kyiv, 2008.*

In dissertational work as a result of the lead clinical research, on a basis cluster analysis, have been revealed clinic-immunological variants of current chronic obstructive pulmonary disease (COPD) І - ІІ st. Taking into account results of research the differentiated circuits of optimization of basic treatment patients with COPD І-ІІ st.

Highly effective there is use at patients COPD ІІ st. an item for treatment mild essential hypertension and pulmonary hypertension І st. an item antihypertensive drug from group of calcium chanal bloccers dihydropyridine lines - lercanidipine. Four week rate of therapy by basic preparations and antagonists of calcium amlodipine and lercanidipine had no immunosuppression influence at the given category of patients.

The technique of diagnostics pulmonary hypertension with use Doppler echocardiography and a spiral computer tomography is scientifically proved.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, clinic-immunological variants of current, pulmonary hypertension.

**АННОТАЦИЯ**

Бойко Д.Н. Индивидуализация комплексной терапии больных с хроническим обструктивным заболеванием легких І-ІІ стадии в зависимости от клинико-иммунологических вариантов течения. – Рукопись.

 *Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук*
*по специальности 14.01.27 – пульмонология. – Государственное учреждение “Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины”, Киев, 2008.*

В диссертационной работе по результатам проведенного клинического исследования на основе кластерного анализа были определены клинико-иммунологические варианты течения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) І-ІІ ст.

Всего обследовано 173 пациента, из них 30 больных ХОЗЛ І ст. и 114 – ХОЗЛ ІІ ст., а также 29 больных, которые не болеют ХОЗЛ и не имеют сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Среди обследованных
88 мужчин и 85 женщин. Средний возраст пациентов составил (48±8,5) лет.

Кластерный анализ основных параметров больных ХОЗЛ І-ІІ ст. позволил выделить клинико-иммунологический вариант течения ХОЗЛ І ст.,
который характеризуется дисбалансом CD4+/CD8+ и показателями CD20+. При ХОЗЛ ІІ ст. сформировалось две подгруппы, которые имеют разные клинико-иммунологические варианты течения: течение ХОЗЛ в первой подгруппе связано с уровнем CD3+ и CD4+ и отражает функциональные изменения клеточного иммунитета, вторая подгруппа имеет значимую корреляционную связь с кластерами CD8+ и CD16+, которые указывают на глубокие морфологические изменения системы иммунитета. Высокая корреляционная связь (по Пирсону) между кластерами Одышка, Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) и ХОЗЛ ІІ ст. дает основание для выделения определенной группы больных ХОЗЛ ІІ ст., которые имеют повышенный уровень давления в системе малого круга кровообращения, что сказывается на клиническом состоянии пациентов, а именно влияет на уровень одышки. Уровень СДЛА у данной категории больных находился в пределах легочной гипертензии (ЛГ) І ст.

Учитывая данные исследования были разработаны дифференцированные схемы оптимизации базисного лечения больных c ХОЗЛ І-ІІ ст.

Кластерный анализ параметров больных ХОЗЛ І-ІІ ст. после проведенного лечения свидетельствует о выраженной эффективности комплексного антигомотоксического препарата с доминированием фитокомпонентов и комплексного антигомотоксического препарата из термически инактивированных штаммов вируса гриппа как при ХОЗЛ І ст., так и при ХОЗЛ ІІ ст., но при
ХОЗЛ І ст. данные препараты более эффективны. На ранних этапах формирования ХОЗЛ ІІ ст. при условии функциональных нарушений системы иммунитета более выраженную активность имеет бактериальный иммуномодулятор на основе лизата 19 инактивированных микроорганизмов, а при глубоких функциональных изменениях иммунитета у больных ХОЗЛ ІІ ст., более значимую эффективность выявил тималин.

Высокоэффективным является использование у больных ХОЗЛ ІІ ст. для лечения мягкой эссенциальной гипертензии (ЭГ) и ЛГ І ст. антигипертензивного препарата из группы антагонистов кальция дигидропиридинового ряда – лерканидипина. Четырехнедельный курс терапии базисными препаратами и антагонистами кальция амлодипином и лерканидипином не имел иммуносупресивного влияния в данной категории больных.

Для дополнительной диагностики повышенного давления в легочной артерии у больных ХОЗЛ ІІ ст. на основании данных доплерокардиографии и спиральной компьютерной томографии разработан индекс отношения диаметра легочной артерии к диаметру аорты (индекс ЛА/А). У пациентов с ХОЗЛ ІІ ст., которые имели сочетание с ЛГ І ст., отмечается сильная (r=0,838) позитивная корреляционная связь между индексом ЛА/А и уровнем СДЛА,
а значение индекса ЛА/А – 1,08±0,07, которое имеет диагностическую чувствительность 46%, специфичность 96%, прогностическую ценность позитивного результата 96%, прогностическую ценность негативного результата 51% и отношение правдоподобия для позитивного результата 11,5 при СДЛА 41-50 мм рт. ст. достоверно (р<0,01) выше в сравнении с пациентами, у которых уровень СДЛА был ≤40 мм рт. ст. (индекс ЛА/А – 0,92±0,14).

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, клинико-иммунологические варианты течения, легочная гипертензия.

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