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

**ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**СИДОРЕНКО**

**Юлія Володимирівна**

УДК 616.233-002-007.272-036.1+616.36-002-003.8+616.24-002.5]-085

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ЛІКУВАННЯ ТА МЕДИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНИМ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ТЛІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

**Луганськ – 2009**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Луганському державному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**ІВАНОВА Лариса Миколаївна,**

Луганський державний медичний університет,

завідуюча кафедрою пропедевтики

внутрішньої медицини

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**АНОХІНА Галина Анатоліївна**

Національна медична академія післядипломної

освіти ім. П.Л. Шупика (Київ),

професор кафедри гастроентерології, дієтології

та ендоскопії

доктор медичних наук, доцент

**ПОБЕДЬОННА Галина Павлівна**

Луганський державний медичний університет,

завідуюча кафедрою внутрішньої медицини № 3

Захист відбудеться «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р. о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 29.600.01 в Луганському державному медичному університеті (91045, м. Луганськ, кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Луганського державного медичного університету (91045, м. Луганськ, кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1).

Автореферат розісланий «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ І.В. Лоскутова

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** В теперішній час від 60 до 75 % хронічної патології у клініці внутрішніх хвороб має характер сполучених захворювань, з ураженням водночас двох та навіть більше функціональних систем організму (Залевский В.И. и соавт., 2007; Agusti A.G., 2005; van Weel C., Schellevis F.G., 2006). Тому можна вважати перспективним вивчення саме поєднаної патології внутрішніх органів, розповсюдже­ність якої неухильно зростає, а підходи до лікування ще не досконало розроблені, в тому числі у зв’язку з недостатньою відомістю загальних ланок патогенезу таких ко­мор­бід­них хвороб (Іванова Л.М., 2002, 2007; Davingnon J., Ganz P., 2004). У цьому плані нашу увагу привернула сполучена хронічна патологія легень та печінки. На сучасному етапі досить часто зустрічається поєднання хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та туберкульозу легень (ТЛ), що ускладнює діаг­ностику обох захворювань та негативно впливає на подальший їх перебіг, причо­му в патогенетичному плані в таких пацієнтів, як правило, формується синдром взаємного обтяження (Шмелев Е.И., 2007; Чучалін А.Г., 2008; Fairall L.R. е.а., 2005). ХОЗЛ є одним з найбільш розповсюджених хронічних патологічних станів органів дихання неспецифічного характеру (Фещенко Ю.І., 2005). При цьому ХОЗЛ характеризується обмеженням прохідності дихальних шляхів, яке, зазвичай, прогресує і асоціюється з запальною відповіддю легень на дію шкідливих чинників або газів, що знаходяться у повітрі у вигляді дрібнодисперсних частинок, в тому числі, у зв’язку із палінням (Фещенко Ю.І., Яшина Л.А., 2007). Однією з важливих патогенетичних ланок поєднаної патології бронхолегеневого апарату (ХОЗЛ та ТЛ) є суттєві порушення з боку місцевого імунітету дихальних шляхів, що документуються виявленням функціональної недостатності імун­них клітин в бронхо-альвеолярному секреті (Кужко М.М. та співавт., 2008), які часто сполучаються також з наявністю загального (системного) імунодефіциту (Чернушенко К.Ф., 2003, 2004). Виходячи з цього, перспективним питанням сучасної терапевтичної практики є корекція як системного (загального), так і місцевого імунітету хворих на ХОЗЛ на тлі ТЛ (Чернушенко К.Ф., 2007).

Значна увага на сучасному етапі приділяється також вивченню патології пе­чін­ки, яка виникає при хронічних ураженнях системи дихання як туберкульозного так і не­спе­ци­фічного ґенезу, внаслідок наявності спільних ланок патогенезу (Косовська Т.М., 2001; Христич Т.Н, 2006). В клінічному плані у хво­рих на ХОЗЛ та ТЛ най­більш часто діагностується стеатоз печінки (СП) або неал­ко­гольний стеатогепатит (НАСГ), що сприяє порушенню функціонального стану пе­чінки, та поперед усього її антитоксичної функції (Харченко Н.В. та співавт., 2005). Відомо, що важливу роль у розвитку СП та подальшої транс­формації його в НАСГ, відіграють порушення метаболізму жирних кислот (Фадеенко Г.Д., Кравченко Н.А., 2005), що виникають при хронічному білковому де­фіциті, який закономірно спостерігається у хворих на ТЛ та ХОЗЛ (Чуча­лін А.Г., 2008; Hnizdo E. е.а., 2006). Суттєве значення у розвитку патологічних змін в па­рен­хімі печінки при ХОЗЛ та ТЛ має також пошкодження гепатоцитів ток­сичними про­дуктами з хронічного вогнища запалення в легенях (ендотоксемія), не­га­тив­ний вплив тривалого введення хворим гепатотоксичних медикаментів, зокрема анти­біо­ти­ків та протитуберкульозних засобів (Косовська Т.М., 2001), активація процесів лі­по­пероксидації з розвитком оксидативного стресу (Пятночка І.Т. та співавт., 2001) та імун­ного дисбалансу в організмі (Чернушенко К.Ф., 2003, 2004).

Незважаючи на чисельність досліджень, які присвячені лікуванню патології брон­холегеневої системи, в літературі не приділяється належної уваги оптимізації те­рапії хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ на тлі ТЛ, уникаючи поліпрагмазії. То­му на­шу увагу при розробці програми лікування хворих з розглядаємою патологією, привер­нула комбінація лікарських препаратів, які одночасно володіють різ­но­спря­мовани­ми фармакологічними властивостями, позитивно впливають на основні па­тогенетичні ланки цієї спо­лученої патології, та, можливо, взаємно потенціюють дію один одного, у складі флуімуцил-анти­біотику ІТ, фітозасобів з ехінацеї пур­пурової та альфа-лі­по­ну. З метою оптимізації реабілітаційних заходів у пацієнтів з поєднаною хронічною патологією ди­хальної сис­теми та печінки, ми запропо­нували викорис­тання екстракту ехінацеї пур­пу­рової в поєднанні з альфа-ліпоном.

Флуімуцил-антибіотик ІТ (тіамфенікол гліцинат ацетилцистеїнат) – це сучасний комбінований препарат, до складу якого входить N-ацетилцистеїн та тіамфе­нікол. Ацетил­цистеїн володіє вираженою муколітичною, антиоксидантною та де­токсикаційною дією, посилює фагоцитарну активність мононуклеарів, в тому чис­лі альвеолярних макрофагів (Волков И.К., 2002; Фещенко Ю.І., Яшина Л.А., 2003). Тіамфенікол є антибіотиком широкого спектру дії, до якого чут­ливі більшість патогенних мікроорганізмів, що уражають дихальні шляхи, причому цей пре­парат можна застосовувати внутрішньобронхеально (Mazzei T., 2000). Муколі­тичні властивості ацетилцистеїну полегшують проникнення тіамфеніколу в нижні дихальні шляхи та внутрішньопросвітний слиз, що недоступно для антибакте­ріаль­них препаратів, які вводяться іншим шляхом (Фещенко Ю.І., Яшина Л.А., 2003).

Фітозасоби з ехінацеї пурпурової володіють імуномодулюючою, антиоксидантною і протизапальною дією (Гарник Т.П., Фролов В.М., 2007), при цьому полісахариди ехінацеї пурпурової виявляють також і чітко виражену гепатопротекторну активність (Хасина Э.И., 2003). Відомий позитивний ефект екстракту ехінацеї пурпурової при корекції порушень функціонального стану фагоцитуючих клі­тин у хворих на ТЛ (Підгайна О.А., Кадан Л.П., Чернушенко К.Ф., 2003) та іму­нологічних зсувів при ХОЗЛ (Радіонова В.В., Мамчур В.Й., 1998; Радіонова В.В., 2002). Альфа-лі­пон – це препарат, діючою основою якого є -ліпоєва кислота (синоніми – тіоктова кислота, вітамін N), що є одним з найбільш значущих компонентів системи антиокси­дантного захисту організму і грає важливу роль в регуляції енергетичного обміну клітин (Барабой В.А., 2005). Призначення цього препарату є патогенетично обґрунтованим при лікуванні та медичній реабілітації хворих з хронічною па­то­логією печінки (Подымова С.Д., Давлетшина И. В., 2008).

**Зв’язок роботи з науковими програмами, темами.** Робота виконувалась відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент тем НДР: “Вивчення ефек­тивності імунокорегуючих та метаболічно активних препаратів при лікуванні ХОЗЛ, поєднаного з хронічною патологією гепатобіліарної системи, у хворих на ту­беркульоз легень” (№ держреєстрації 0109U002007).

**Мета** дослідження: на підставі клініко-імунологічного та біохімічного обсте­жен­ня хворих на ХОЗЛ, поєднане з НАСГ на тлі ТЛ, патогенетично обґрунтува­ти ра­ціональні підходи до їхнього лікування з використанням комбінації флуімуцил-анти­біо­тику ІТ, альфа-ліпону і екстракту ехінацеї пурпурової та медичної реабілітації із зас­то­суванням альфа-ліпону в комплексі з екстрактом ехінацеї пурпурової.

Для реалізації даної мети були поставлені наступні конкретні **задачі**:

1. Встановити клінічні особливості хронічної коморбідної па­то­ло­гії при спо­лу­ченні ХОЗЛ та НАСГ на тлі ТЛ.

2. Дослідити вираженість та характер змін основних показників загального (сис­тем­но­го) та місцевого імунітету дихальних шляхів, зокрема вивчити стан клітинної та гу­мо­ральної ланок системного імунітету, функціональну активність моноцитів, ци­токіновий профіль крові, морфо-цитохімічні та імунологічні показники бронхо-альвеолярного секрету.

3. Проаналізувати біохімічні показники, що характеризують функ­ціо­наль­ний стан пе­чінки, прооксидантні та антиоксидантні властивості крові та рівень енер­ге­тич­но­го метаболізму у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ на тлі ТЛ.

4. Патогенетично обґрунтувати доцільність використання комбінації флуі­му­цил-анти­біотику ІТ, екстракту ехінацеї пурпурової та альфа-ліпону у комп­лекс­но­му лікуванні, а також екстракту ехінацеї пурпурової в комбінації з альфа-лі­по­ном в комплексі реабілітаційних заходів хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ на тлі ТЛ.

5. На підставі отриманих даних скласти конкретні рекомендації щодо під­ви­щен­ня ефек­тивності лікування та медичної реабілітації хворих з ХОЗЛ, поєднаним з НАСГ на тлі ТЛ, та розробити раціональні схеми застосування запропонованих препаратів.

*Об’єкт дослідження* – динаміка клінічних, імуноло­гічних та біохімічних пока­зників у хворих на ХОЗЛ, поєднане з НАСГ на тлі ТЛ, під впливом лікування з використанням флуімуцил-антибіотику ІТ в комбінації з альфа-ліпоном та екстрак­том ехінацеї пурпурової, а також медичної реабілітації цих пацієнтів із засто­су­ван­ням альфа-ліпону та екстракту ехінацеї пурпурової.

*Предмет дослідження* – особливості патогенезу хронічної патології органів ди­хан­ня у сполученні з ураженням печінки (ХОЗЛ, поєднаного з НАСГ на тлі ТЛ), ди­наміка показників системного і місцевого імунітету та біохімічних по­каз­ни­ків; оцін­ка ефективності флуімуцил-антибіотику ІТ в комбінації з метаболічно актив­ним пре­паратом альфа-ліпоном та імуноактивним фітозасобом – екстрактом ехі­на­цеї пурпурової в лікуванні та альфа-ліпону і екстракту ехі­нацеї пурпурової в комп­лек­сі реабілітаційних заходів у пацієнтів з ХОЗЛ, спо­лу­ченим з НАСГ на тлі ТЛ.

*Методи дослідження*:клінічні, імунологічні, імуно­ферментні, біохімічні, інст­рументальні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлені особ­ли­вос­ті патогенезу поєднаного ураження бронхолегеневої системи неспецифічного (ХОЗЛ) та туберкульозного (ТЛ) ґенезу в сполученні з хронічною патологією пе­чін­ки у вигляді НАСГ. Показано, що для цієї коморбідної патології характерна наяв­ність різнопланових зсувів з боку як системного, так і місцевого імунітету, а са­ме зниження кількісних та функціональних показників клітинного імунітету, при­гнічення функціональної активності макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС), накопичення у крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), переважно за рахунок їхньої найбільш патогенної середньомолекулярної фракції, дисбаланс вмісту цитокінів (ЦК) у крові, а також порушення цитоімунологічних показників брон­хо-альвеолярного секрету. При цьому, поряд з розвитком синдрому „мета­бо­ліч­ної” інтоксикації (СМІ), суттєвою активацією ліпопероксидації на тлі приг­ні­чен­ня актив­ності ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ), у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ на тлі ТЛ, відмічено зниження ефективності енер­ге­тич­но­го метаболізму зі зменшенням енергозабезпеченості організму.

Патогенетично обґрунтувано доцільність застосування в комплексі ліку­ван­ня пацієнтів з ХОЗЛ, сполученим з НАСГ на тлі ТЛ, комбінації флуімуцил-анти­біо­тику ІТ, альфа-ліпону та екстракту ехінацеї пурпурової, виходячи з пози­тив­но­го впливу даної комбінації ліків на динаміку клініко-інструментальних, біо­хі­міч­них та імунологічних по­каз­ників. Доведена та патогенетично обґрунтована ефек­тив­ність заходів ме­дич­ної реабілітації у даного контингенту хворих з ви­ко­рис­тан­ням екстракту ехінацеї пур­пурової та альфа-ліпону.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено патогенетично обґрунтований метод лікування ХОЗЛ, сполученого з НАСГ на тлі ТЛ, із зас­то­су­ван­ням комбінації флуімуцил-антибіотику ІТ, екстракту ехінацеї пурпурової та альфа-ліпону. Запропонований раціональний метод терапії вказаної спо­лу­че­ної патології спри­яють досягненню тривалої клінічної ремісії ХОЗЛ, відновленню функ­ціо­наль­ної актив­ності печінки та запобігають подальшому прогресуванню НАСГ під впли­вом ге­па­тотоксичних препаратів, що використовуються в лі­ку­ван­ні ХОЗЛ та ТЛ, а також пок­ращенню кінцевих результатів протитуберкульозного лі­ку­вання у виг­ляді змен­шен­ня термінів загоєння порожнин розпаду легеневої тка­нини і зне­ба­цилення харкотиння.

Запропоновано комплекс лабораторних тестів щодо прогнозування ймо­вір­ності виникнення чергового загострення ХОЗЛ, сполученого з НАСГ на тлі ТЛ, для відбору контингенту хворих з метою подальшого застосування реабі­лі­та­цій­них заходів. Удосконалено заходи щодо медичної реабілітації пацієнтів з ХОЗЛ, спо­лученим з НАСГ на тлі ТЛ, із використанням комбінації альфа-ліпону та імуноактивного фі­то­засобу – екстракту ехінацеї пурпурової.

Отримані результати впроваджені в практику лікувально-профілактичних установ терапевтичного профілю Луганської, Донецької та Івано-Франківської облас­тей. Матеріали дисертації включені до навчального процесу на кафедрах внут­ріш­ніх хвороб та сімейної медицини Київського медичного університету Української асоціації на­род­ної медицини, Донецького національного медичного університету ім. М. Горь­кого, Луганського, Івано-Франківського державних медичних університетів.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачка особисто провела у повному обсязі клінічне обстеження пацієнтів з ХОЗЛ, сполученим з НАСГ на тлі ТЛ, дос­лідження та обґрунтування ефективності запропонованого лікування та ме­ди­ч­ної реабі­літації хворих з хронічною коморбідною патологією органів дихання та пе­чін­ки. Дисертантка безпосередньо брала участь у бронхоскопічному, імуноло­гіч­но­му та біохімічному обстеженні хворих, що знаходилися під спостереженням, здій­снила статистичну обробку отриманих даних та їхній аналіз, сформулювала вис­новки дисертаційної роботи та практичні рекомендації, провела впро­вад­же­ння результатів наукових досліджень у клінічну практику та навчальний процес.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації докладалися та обговорювалися на таких наукових конференціях і симпозіумах: І Міжнародній науково-практичній конференції „Проблеми та перспективи методичних під­ходів до аналізу стану здоров’я” (Луганськ, 2007), ХІІ Конгресі Світової Федерації українських лікарських товариств (Івано-Франківськ, 2008), 4 з’їзді фтизіатрів та пульмонологів України (Київ, 2008), VІІI міждисциплінарній науково-прак­тич­ній конференції «Епіде­міологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій» (Київ, 2008 р.); науково-практичній конференції “Сучас­ні екологічні проблеми України” (Луганськ, 2008), ІІІ Міжнародній науково-прак­тичній конференції „Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров’я” (Луганськ, 2009), науково-практичній конференції „Щорічні тера­певтичні читання: сучасна терапія та її узагальнююча роль в клініці внутрішніх хвороб” (Харків, 2009), на засіданнях асоціацій терапевтів, пульмонологів та фтизіатрів Луганської області (Луганськ, 2004-2008).

**Публікації.** Результати дисертації опубліковані у 18 статтях, усі у фа­хо­вих виданнях, затверджених ВАК України (з них 12 одноосібних); 6 тезах до­по­ві­дей на науково-практичних конференціях та симпозіумах; за темою дисертаційної ро­бо­ти отримано 3 патента України на корисні моделі, 2 свідоцтва на рацпро­по­зи­ції, видано 1 інформаційний лист.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 218 сторінках машинопису, в тому числі основний текст на 150 сторінках і вклю­чає вступ, огляд літератури, 4 розділи власних досліджень, аналіз і уза­галь­нен­ня отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації. Список ви­ко­рис­таних джерел включає 290 робіт кирилицею та 132 латиницею. Дисертація ілюстрована 42 таблицями, 56 рисунками.

# ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Під спостереженням знаходилось 108 хворих на ХОЗЛ, поєднане з НАСГ на тлі ТЛ, віком від 20 до 59 років, в тому чис­лі 77 (71,3%) чоловіків та 31 (28,7%) жінок. I стадія ХОЗЛ встановлена у 29 па­цієнтів (26,8%), II – у 69 (63,9%) і ІІІ – у 10 (9,3%) обстежених хворих. Діагноз ХОЗЛ та ступінь тяжкості його перебігу встановлювалися згідно з Наказом МОЗ Украї­ни № 128 від 19.03.2007 р. на підставі скарг, анамнестичних, клінічних, рент­ге­но­ло­гічних да­них і результатів спірографії. При цьому І стадія (легкий ступінь) ХОЗЛ діаг­нос­ту­валась при об’ємі форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) - ≥80% на­леж­них, ІІ стадія (помірний ступінь) при ОФВ1≥50%, але <80% від належних, ІІІ ста­дія (тяжкий ступінь) при ОФВ1 <50% від належних.

НАСГ діагностували за допомогою комплексного клініко-лабораторного та со­но­графічного обстеження згідно з Наказом МОЗ України № 271 (2005). Кри­те­ріями встановлення НАСГ були: гепатомегалія; гіпер- та дисліпідемія; по­мір­не підвищення активності сироваткових амінотрансфераз, при цьому коефіцієнт де Рітіса (АсАТ/АлАТ) був < 1; наявність ознак жирової інфільтрації пе­чінки при сонографічному дос­лід­женні. Всі хворі підлягали обстеженню на наяв­ність в кро­ві маркерів вірусів гепа­ти­тів В та С – НВsAg та НВеАg - радіоімунним методом, анти-НВс, анти-НВе та анти-НСV за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА); при позитивних результатах вони виключалися з подальшого дослідження. Для визначення морфо­ло­гіч­ного (сонографічного) стану печінки здійснювали УЗД органів черевної порож­нини з використанням апарату “Aloka SSD-630” (Японія) та абдомінальних датчиків.

За даними комплексного клініко-мікробіологічного, рентгенологі­чного та інст­ру­ментального дослідження у всіх пацієнтів встановлений також вперше діаг­нос­то­ва­ний ТЛ, та вони віднесені до І категорії диспансерного спостереження згідно існуючих на­казів МОЗ України. Для детальної характеристики стану дихальних шля­хів та за­бо­ру бронхо-альвеолярного секрету хворим проводилось фібро­брон­хо­ско­пічне обсте­ження за допомогою апарату „ЛОМО” (Спб, РФ) та виконувалось спі­ро­гра­фіч­не дос­лід­жен­ня на мікропроцесорному портативному спірографі СМП-21/01-„Р-Д” (НПП „Мо­ни­тор”, Ростов-на-Дону, РФ).

Всіх хворих було поділено на дві групи, рандомізовані за віком, статтю та ха­рак­тером перебігу поєднаної патології бронхолегеневої системи та печінки: основ­ну (56 осіб) та зіставлення (52 пацієнти). Пацієнти в обох групах отримували комп­лекс лі­ку­вальних заходів: бронходілятатори – комбівент або беродуал по 2 інга­ля­цій­ні до­зи 3 рази на добу (згідно Наказу МОЗ України № 128 (2007) „Про зат­вер­джен­ня клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Пуль­монологія”), гепатопротектори - ессенціале Н та карсіл або силібор, а також про­ти­ту­беркульозні препарати згідно Наказу МОЗ України № 385 (2006) „Про зат­вердження Інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз”: стан­дарт­ни­ми режимами хіміотерапії за 1 клінічною категорією. Протитуберкульозні пре­па­ра­ти (ізоніазид, стрептоміцин, рифампіцин, етамбутол, піразинамід) призначалися в ре­ко­мендованих добових дозах. Пацієнтам основної групи додатково проводили курс внутрішньобро­нхеального введення флуімуцил-антибіотику ІТ по 500 мг на до­бу 3 рази на тиждень, всього 10 введень. Одночасно цим хворим призначали усе­ре­дину альфа-ліпон по 0,9 г одноразово вранці впродовж 2-3 місяців та фітозасіб – 40% екстракт ехінацеї пурпурової рідкий спиртовий по 30 крапель 3 рази на добу впро­довж 15-20 днів поспіль. В періоді медичної реабілітації всі хворі отримували флуі­муцил по 1 таблетці (600 мг) в день впродовж всього періоду диспансерного спос­тереження, ізоніазид та піразинамід в добових дозах протягом 6 місяців, гепатопротектори – карсіл або силібор впродовж того ж періоду. Основній групі хворих додатково призначали екстракт ехінацеї пурпурової по 30 крапель 3 рази на добу протягом 15 діб поспіль та альфа-ліпон по 0,9 г на добу впродовж 2 місяців поспіль, з повторним курсом введення даних препаратів в осінньо-зимовий період.

До комплексу лабораторного обстеження, крім загальноприйнятих дос­лі­джень, вхо­дило вивчення функціонального стану печінки уніфікованими методами: виз­на­ча­ли рівень білірубіну сироватки, активність сироваткових амі­но­транс­фе­раз (АлАТ і АсАТ), екскреторних ферментів - лужної фосфатази (ЛФ), гама-глу­та­міл­транс­пеп­ти­да­зи (ГГТП), показник тимо­лової проби, рівень холестерину, β-лі­по­про­теї­дів, білку та біл­кових фракцій у сироватці крові. Вивчали загальну активність клю­чо­во­го фер­мен­ту анаеробного гліколізу – лактатдегідрогенази (ЛДГ) – КФ (1.1.1.27) у кро­ві, а також її ізо­фер­ментний спектр (ЛДГ1-5) методом електрофорезу в ага­роз­но­му ге­лі на при­строї ПЕФ-3. При цьому обчис­лювали рівень анодних «аеробних» фрак­цій ЛДГ1+2, про­міжної (ЛДГ3) та катодних «анаеробних» фракцій ЛДГ4+5. Па­цієн­там про­во­ди­лось визначення загального рівня холестерину (ХС), холестерину лі­по­про­теїнів низь­кої щільності (ХС ЛПНЩ), холес­те­рину ліпопротеїнів дуже низької щіль­ності (ХС ЛПДНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), триг­ліце­ри­дів (ТГ). Ліпіди досліджувались на авто­ана­лі­за­торі «Corona» (LKB, Шве­ція) з ви­ко­рис­тан­ням ферментативних наборів фір­ми «Boehringer Mannheim» (Німеччина).

При аналізі стану загального (системного) імунітету проводили вивчення кіль­кос­ті Т- (CD3+), В-лімфоци­тів (CD22+), субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4+) та Т-супресорів/кілерів (CD8+) у цитотоксичному тесті з комерційними мо­но­кло­наль­ни­ми антитілами класів CD3+,CD4+,CD8+,CD22+ виробництва НВЦ «Мед­Био­Спектр» (РФ – Москва). Обчислювали імунорегулято­рний індекс як спів­від­ношення CD4/CD8. Функ­ціональну активність Т-клітин оцінювали в реак­ції бласт­трансформації лім­фо­ци­тів (РБТЛ) при їх постановці мікрометодом з використанням в якос­ті не­спе­ци­фіч­но­го мітогену ФГА. Концентрацію циркулюючих імунних комп­лек­сів (ЦІК) вивчали ме­тодом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з мо­ле­ку­ляр­ною масою 6000 дальтон; молекулярний склад ЦІК – шляхом дифе­рен­ці­йо­ваної пре­ципітації в 2%, 3,5% і 6% розчинах ПЕГ (Фролов В.М. та співавт.,1990). Вва­жа­ли, що за рівнем ЦІК, особливо найбільш патогенних (середньо­мо­ле­ку­ляр­ної та дрібномолекуля­рної фрак­цій), можна судити про вираженість синдрому іму­но­ток­си­ко­зу (Векслер Х.М., 1990). Фагоцитарну активність моноцитів (ФАМ) дос­ліджували ори­гінальним ча­шеч­ко­вим методом (Фролов В.М. та співавт., 1989). При цьому аналізували наступні по­каз­ники ФАМ: фагоцитарне число (ФЧ), фа­го­ци­тарний індекс (ФІ) та індекс пе­ре­трав­лення (ІП). В якості об’єкту фагоцитозу вико­рис­то­ву­ва­ли живу добову культуру Staph. aureus (штам 505). Рівень ЦК у крові – ІL-1β, ФНПα, ІL-2, ІL-4 та ІL-6 виз­на­ча­ли з вико­рис­­тан­ням сертифікованих в Україні тест-систем виробництва ТОВ „Про­теї­новий кон­тур” - РrоСоn (РФ-СПб), а саме РrоСоn ІL-1β, РrоСоn TNFα, РrоСоn ІL-2, РrоСоn ІL-4, РrоСоn ІL-6. Дос­лід­жен­ня проводили на імуно­фер­мент­но­му ана­лі­за­то­рі PR 1200 ви­ро­бництва фірми Sa­no­fi Diagnostics Pasteur (Франція) з ви­ко­рис­тан­ням інст­рук­ції виробника.

Для аналізу стану місцевого імунітету дихальних шляхів проводили дослідження бронхо-альвеолярного секрету (БАС), в якому вивчали кількість клітин (бронхіального епітелію, альвеолярних макрофагів – АМ, нейт­рофільних грануло­ци­тів – Нф, лімфоцитів – Лф), їх відносний вміст, життєздатність епітеліоцитів та АМ, а також функціональний стан АМ. Цитохімічні показники функціо­нальної актив­ності АМ визначали в тесті з нітросинім тетразолієм (НСТ), розрахо­вуючи се­ред­ній цитохімічний коефіцієнт (СЦК) по L. Kaplow.

Для оцінки вираженості СМІ дос­лі­д­жу­вали концентрацію „середніх мо­ле­кул” (СМ) у сироватці крові (Нико­лай­чик В.В. и соавт., 1991). Стан лі­по­пе­рок­си­да­ції ана­лі­зували за вмістом у крові кін­це­вого продукту перекисного окислення лі­пі­дів (ПОЛ) – ма­ло­нового діаль­де­гі­ду (МДА) і проміжних - дієнових кон’югат (ДК) та по­каз­ника пе­ре­кис­ного гемо­лі­зу ерит­роцитів (ПГЕ). Функціональний стан фер­ментної лан­ки сис­теми АОЗ вив­ча­ли виходячи з активності каталази (КТ) та су­пер­оксид­дис­му­тази (СОД). При цьому обчис­лю­ва­ли інтегральний індекс Ф, що ві­доб­ра­жає спів­від­но­шен­ня ПОЛ та АОЗ, за фор­му­лою: Ф=СОД\*КТ/МДА (Чеварі С. та співавт., 1991). Оцінку по­казників енер­ге­тич­ного метаболізму проводили за рів­нем аде­ні­но­вих сполук в ге­мо­лі­за­ті від­ми­тої сус­пензії еритроцитів хворих ме­то­дом тон­ко­ша­ро­вої хроматографії з виз­на­чен­ням вмісту АТФ, АДФ і АМФ (Рубин В.И. и соавт., 1992).

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на пер­сональному комп’ютері AMD Athlon 3600+ за допомогою одно- і бага­то­фак­тор­ного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Exel та Statistica). При статистичній обробці матеріалу обчис­лювали середню арифметичну (М) та її помилку (m). При вивченні мож­ли­во­го взаємо­зв'язку між двома ви­бірками для оцінки ступеня її сили визначали кое­фі­цієнт лі­ній­ної коре­ляції (r). Достовірність відмінностей середніх величин двох ви­борок оці­ню­вали на підставі критерію (t) Ст’юдента з урахуванням його пара­мет­рів, прий­ня­тих у медико-біологічних дослідженнях.

**Отримані результати та їх обговорення.** Клінічна картина ХОЗЛ, спо­лу­че­но­го з НАСГ на тлі ТЛ, в обох групах спостереження характеризувалася поперед усього наяв­ністю чітко виражених інтоксикаційного та астено-невротичного синд­ро­мів. При цьому пе­ре­важна більшість пацієнтів скаржилися на виражену загальну слаб­кість (100%), під­вищену стомлюваність та зниження працездатності (100%), схуд­не­ння (97,2%), „про­фузну” нічну пітливість (83,3%), підвищення температури ті­ла, пе­ре­важно у дру­гій половині дня (73,1%), зниження апетиту (94,4%), по­верх­не­вий сон (75,9%), дратівливість (68,5%), дифузний головний біль (97,2%). У більшості обсте­жених відмічені також скарги з боку бронхолегеневої системи: ка­шель з виді­лен­ням сли­зо­во­го або слизово-гнійного харкотиння (85,2%), рідко – су­хий (14,8%), за­диш­ка змі­ша­ного експіраторно-інспіраторного характеру (100%), іно­ді не­інтен­сив­ний пос­тій­ний біль у міжлопатковій ділянці та/або латеральних від­ді­лах грудної кліт­ки (18,5%). При аускультації легень виявлено жорстке дихання (98,1%), ло­кальні дріб­но- і се­редньо­каліберні вологі (74,1%) та сухі хрипи (91,7%) різ­ні за темб­ром й інтен­сивністю над майже всією поверхнею грудної кліт­ки. У час­ти­ни хво­рих пер­ку­тор­но визначали притуплення легеневого звуку над ді­лян­ка­ми ту­бер­ку­льоз­но­го ура­ження (24,1%), майже у третини (29,6%) пацієнтів – коробковий звук у ниж­­ньо­­лате­раль­них відділах. Зі скарг, що мали безпосереднє відношення до па­то­ло­гії печінки, обс­те­же­ні відзначали помірну тяжкість у правому підребер’ї (58,3%), гір­ко­ту або ме­та­ле­вий присмак у роті (43,5%), нудоту (38,9%). При об’єк­тив­ному обстеженні у хво­рих вияв­ляли субіктеричність склер (31,5%), те­ле­ангі­екта­зії в неве­ли­кій кількості або роз­ширення дрібних венозних судин та капілярів зде­біль­шого на шкірі бокових по­вер­хонь тулуба (59,3%), інколи також на обличчі, паль­мар­ну еритему (79,6%), мар­муровість долонь та передпліч (76,8%), матовість ніг­тьо­вих лож (57,4%). У пе­ре­важ­ної більшості хворих відмічалася обкладеність язи­ка щіль­ним білим або брудним жов­туватим нальотом. У всіх пацієнтів мало місце по­мір­но виражене збільшення пе­чін­ки, яка виступала на 2-4 см з-під ребе­рного краю, край печінки був частіше тупий, заокруглений, у 53,6% хво­рих – чутливий при пальпації.

При бронхоскопічному дослідженні у всіх обстежених хворих виявлено не­спе­ци­фічний ендобронхіт, причому дифузне ураження слизової оболонки бронхів зуст­рі­чалось у 81,5% обстежених, тобто в середньому в 4,4 рази частіше ніж обме­же­не (18,5 %). Гнійний характер запального процесу у бронхах спостерігався час­ті­ше (63,9%) ніж катарально-гнійний (21,3 %) або катаральний (14,8 %). Атро­фіч­ний не­спе­цифічний ендобронхіт виявлений у 16,7% пацієнтів. Туберкульоз брон­хів вста­нов­лений у 33,3% па­цієнтів, туберкульоз гортані - у 20,4% обстежених. За да­ни­ми сонографічного дослідження органів че­ревної порожнини, в обстежених хво­рих виявлено збіль­ше­н­ня роз­мірів печінки (100%), її гіперехогенність (100%) та нерівномірна луно­щіль­ність (73,1%), в окремих ви­падках розширення вну­тріш­ньо­печінкових жовч­них про­токів (13,9%). У 47,2 % хворих від­мічались ознаки хро­ніч­ного запа­лен­ня під­шлун­кової за­ло­зи: неоднорідність її лу­но­структури, під­ви­ще­на гідро­філь­ність та не­чіт­кість контуру, іноді роз­ширення протоки залози). У 66,7 % обсте­же­них вияв­ле­но пато­ло­гічні зміни з боку жовчного мі­хура (ЖМ) у вигляді пот­овщення сті­нок до 3 мм та біль­ше, деформації ЖМ перетинками та наяв­ності кон­цент­ро­ва­ної жовчі (дет­ри­ту) у його порожнині.

При біохімічному обстеженні хворих з ХОЗЛ, сполученим з НАСГ на тлі ТЛ, встановлені зсуви з боку показників, що характеризують функціональну акти­вність печінки: вміст загального білірубіну в сироватці крові був підвищений в се­ре­дньому в 1,4 ра­зи відносно норми (Р<0,05), переважно за рахунок фракції зв'я­за­но­го (пря­мо­го) бі­лі­рубіну, активність АлАТ у сироватці була вище норми в середньому в 2,8 ра­зи (1,57±0,06 мкмоль/л∙год; Р<0,01) в основній групі та в 2,77 рази в групі зіс­тав­лен­ня (1,55±0,05 мкмоль/л∙год; Р<0,01); АсАТ – відповідно в 2,5 рази (1,13±0,09 мкмоль/л∙год; Р<0,01) та 2,45 рази (1,1±0,08 мкмоль/л∙год; Р<0,01).Відмічено під­ви­щен­ня по­каз­ни­ка ти­мо­лової проби в основній групі в 1,7 рази (6,8±0,3 од.; P<0,05) та в групі зіставлення – в 1,64 рази (6,6±0,2 од.; P<0,05). У пере­важ­ної біль­шості хво­рих (57,4%) відмічались також лабораторні ознаки помірно ви­ра­женого синд­рому внут­ріш­ньо­печінкового холе­ста­зу, що проявлялось підвищенням актив­но­сті екскре­тор­них фер­мен­тів у сиро­ват­ці кро­ві: ЛФ в середньому в 1,5 рази (P<0,05) та ГГТП в 1,4 ра­зи (Р<0,05), концентрації хо­лестерину – в 1,8 рази (Р<0,01) та вмісту -лі­по­про­теї­дів – в 1,9 ра­зи (Р<0,01). Вод­но­час активність ЛДГзаг у сироватці крові хворих була під­ви­щена в середньому в 1,3 рази (Р<0,05) і становила 2,69±0,08 мкмоль/л·с в основ­ній групі та 2,66±0,09 мкмоль/л·с в групі зі­ставлення. Ана­ліз ізоферментного спектра ЛДГ (КФ 1.1.1.27) за­свідчив наявність знач­ного під­ви­щен­ня у крові хворих як абсо­лют­ного, так і від­но­сного вмісту фракції ЛДГ3 в середньому в 2,58 рази в основ­ній гру­пі та 2,62 рази в гру­пі зіс­тав­лен­ня та су­ми ізоферментів ЛДГ4+5 до 19,9±1,5 % (Р<0,01) та 19,6±1,6 % (Р<0,01) відповідно, при суттєвому зменшенні активності „аеробних” фракцій ЛДГ1+2. Вод­но­час ліпідний спектр крові у хворих ха­рак­те­ри­зу­вав­ся підвищенням рів­ня атерогенних фрак­цій лі­пі­дів (ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ) на тлі зни­жен­ня вміс­ту анти­ате­ро­ген­них (ХС ЛПВЩ) до (0,71±0,05) ммоль/л (Р<0,05) в основній гру­пі та до (0,74±0,06) ммоль/л в групі зіставлення (Р<0,05).

До початку проведення лікування в обстежених хворих відмічалась Т-лім­фо­пенія, при цьому кратність зниження відносної кількості Т-клітин (СD3+) скла­да­ла 1,36 рази в основній групі (Р<0,01) та 1,39 рази в групі зіставлення (Р<0,01); кіль­кість СD4+-лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів) була знижена в се­ре­дньому до (35,2±1,6) % в основній групі та до (35,6±1,8) % в групі зіставлення (Р<0,01), при цьо­му іму­но­ре­гу­ляторний індекс СD4/СD8 до­рів­нював 1,78±0,03 в основній групі та 1,76±0,02 в групі зіставлення, що було вірогідно нижче норми (Р<0,05). Вира­же­не зниження по­казника РБТЛ з ФГА – в середньому в 1,65 рази в основній гру­пі па­цієн­тів (39,7±1,7 %; Р<0,01) та 1,68 рази в групі зіставлення (38,9±1,6 %; Р<0,01) свід­чило про суттєве зменшення функціональної активності Т-клітин. Вод­ночас у обсте­же­них хворих мало місце пригнічення функціонального стану МФС, що прояв­лялось зни­женням показників ФАМ: ФІ в середньому в 1,86 рази в основ­ній гру­пі та 1,8 ра­зи в групі зіставлення (Р<0,01), ФЧ – в 1,78 рази та 1,81 ра­зи, по гру­пах спос­те­ре­жен­ня (Р<0,01), ІП – в 2,13 рази та 2,19 рази відповідно (Р<0,01).

У пацієнтів з ХОЗЛ, сполученим з НАСГ на тлі ТЛ, в цей період обстеження вияв­лено дисбаланс ЦП крові у вигляді суттєвого підвищення концентрації про­за­паль­них ЦК: ІL-1β в середньому в 2,4 рази (Р<0,01), ІL-2 в 3,2 рази (Р<0,001), ІL-6 – у 3,9 рази (Р<0,01), ФНПα в 2,8 рази (Р<0,01) на тлі відносної недостатності про­ти­за­паль­ного ЦК – ІL-4, вміст якого у крові збільшився лише до (56,4±2,5) пг/мл в основ­ній групі та (54,8±2,2) пг/мл в групі зіставлення, що було більше норми в серед­ньому в 1,2 рази та 1,16 рази відповідно (Р<0,05). Виходячи з цього, коефіцієнти, що відо­бра­жають спів­відношення ЦК з прозапальною й проти­за­паль­ною активністю, були сут­тєво збіль­шені: індекс ІL-2/ІL-4 в середньому в 3,5 рази (Р<0,01), ІL-1β/ІL-4 –у 2 рази (Р<0,01), ФНПα/ІL-4 – у 2,4 рази (Р<0,01) та ІL-6/ІL-4 – у 3,3 рази (Р<0,01).

# **У переважної більшості обстежених хворих рівень ЦІК у сироватці крові був під­вищений – в основній групі в середньому в 1,78 рази відносно норми (Р<0,01) до 3,34±0,14 г/л, в групі зіставлення - в 1,77 рази (3,32±0,13 г/л; Р<0,01), при цьому підвищення концентрації ЦІК відбувалося здебільшого за ра­ху­нок найбільш па­тогенних середньомолекулярних (11S-19S) та дрібно­мо­ле­ку­ляр­них (<11S) ЦІК. Так, абсолютний вміст середньомолекулярної фракції (11S-19S) в основній групі був вище норми в середньому в 2,3 рази (1,29±0,08 г/л; Р<0,01) та в групі зіс­тав­лен­ня - в 2,23 рази (1,27±0,06 г/л; Р<0,01); дріб­но­мо­ле­ку­ляр­них ЦІК – в 1,98 рази (0,93±0,06) г/л та 1,96 рази (0,92±0,05 г/л) від­по­відно (Р<0,01). Це свідчило про наяв­ність в обстежених хворих вираженого синдрому імуно­ток­си­козу.**

При цитологічному дослідженні в БАС пацієнтів обох груп до початку ліку­ван­ня виявлялося збільшення загального вмісту клітин, переважно за рахунок під­ви­щен­ня абсо­лют­но­го числа клітин бронхіального епітелію, AM, Нф та Лф. Дійсно, кіль­кість клі­тин брон­хіального епітелію була вище норми в 4,4 рази (Р<0,01) в основній гру­пі та в 4,36 ра­зи (Р<0,01) – в групі зіставлення, АМ - в 2,5 рази (Р<0,05) та 2,48 ра­зи (Р<0,05) від­по­відно, вміст Нф підвищився в основній групі в 18,9 рази (Р<0,001) та в гру­пі зіставлення в 18,7 рази (Р<0,001), Лф - в 11,8 рази (Р<0,001) та 11,6 рази (Р<0,001) від­по­від­но. Слід зауважити, що збільшення абсолютної кількості клі­тин­них еле­мен­тів БАС суп­роводжувалося їх вираженою диспропорцією за рахунок знач­ного зро­стан­ня від­нос­ного вмісту Нф та Лф на тлі суттєвого зменшення відсотку епі­те­ліаль­них клі­тин та АМ. При ХОЗЛ, поєднаному з НАСГ на тлі ТЛ, за­реєст­ро­ва­но та­кож зни­жен­ня жит­тє­здат­ності епітеліоцитів БАС в середньому в 1,31 рази в основній гру­пі (Р<0,05) і в 1,27 ра­зи в гру­пі зіс­тавлення; та AM в 1,47 рази (Р<0,05) і 1,45 рази (Р<0,05) від­по­від­но. Крім того, був зни­же­ним відсоток AM, здатних відновлювати ніт­ро­синій тет­ра­зо­лій в НСТ-тес­ті, – в 1,4 ра­зи в основній групі (Р<0,05) та 1,3 рази в гру­пі зіс­тав­лення (Р<0,05). Одночасно вияв­лені значні порушення фа­го­цитарної актив­но­сті АМ в БАС, зок­ре­ма ФІ був мен­шим за норму в основній групі в 1,6 рази (Р<0,05) та в гру­пі зістав­лен­ня – в 1,5 рази (Р<0,05), ФЧ - в 1,84 рази (Р<0,01) та в 1,8 рази (Р<0,01) відповідно.

# **При вивченні показників енергетичного метаболізму встановлено, що в обох групах хворих вміст у крові найбільш важливої макроергічної сполуки – АТФ був істо­тно знижений – в середньому в 2,05 рази (Р<0,01) в основній групі та 2,07 рази (Р<0,01) – в групі зіставлення. Рівень АДФ і, особливо АМФ, в крові обстежених, нав­паки, був достовірно вищим щодо референтної норми. Внаслідок вка­заних зсувів з боку концентрацій АТФ, АДФ та АМФ в крові хворих на ХОЗЛ, спо­лу­чене з НАСГ на тлі ТЛ, інтегральний коефіцієнт ЕЗЕ був істотно зни­же­ним: в осно­вній групі в середньому в 2,92 рази (Р<0,01), тобто до 0,78±0,05; та в гру­пі зіста­влення – в 2,82 рази (Р<0,01), дорівнюючи 0,81±0,06, що свідчить про змен­шен­ня енергозабезпеченості органів і тканин обстежених хворих і падінні при хронічній поєднаній патології ди­хальної системи та печінки за­галь­ного енер­ге­тичного потенціалу організму. Про високу інтенсивність ендогенної інток­си­ка­ції та роз­виток клініко-біохімічного СМІ у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ на тлі ТЛ, свід­чило підвищення вмісту СМ у сироватці крові в основній групі в середньому в 4,8 рази (2,52±0,17 г/л; Р<0,001) та в групі зіставлення – в 4,7 рази (2,46±0,16 г/л; Р<0,001). Водночас виявлено збільшення концентрації у крові хворих про­дук­тів ПОЛ – МДА та ДК, а також показ­ника ПГЕ. Так, вміст МДА у крові па­цієн­тів основної групи був у 2,61 рази ви­ще за норму (8,6±0,27 мкмоль/л; Р<0,01) та в гру­пі зіс­тавлення – в 2,64 рази (8,7±0,22 мкмоль/л; Р<0,01). Рівень ДК у кро­ві обстежених був під­ви­ще­ним у се­ре­д­ньому в 2,84 рази в основній групі (Р<0,01) та 2,93 рази в групі зіставлення (Р<0,01). Показник ПГЕ до початку лікування у хворих основ­ної групи був вище норми в се­ред­ньому в 2,9 рази (10,1±0,48 %; Р<0,01) та в групі зіс­тав­лення – в 3,1 рази (10,7±0,32 %; P<0,01). Водночас в обстежених хворих вста­нов­ле­но пригнічення актив­ності ферментної лан­ки системи АОЗ. Так, активність СОД в осно­вній групі була ниж­че норми в серед­ньому в 2,08 рази (14,0±1,1 МО/мгHb; P<0,001) та в групі зіставлення – в 2,11 рази (14,2±1,3 МО/мгHb; P<0,001) на тлі різ­но­спря­мованих зсувів з боку актив­ності КТ. Дійсно, у 19,6% пацієнтів основної групи та 19,2% групи зіставлення актив­ність цього ферменту була вище норми, у 10,7% хво­рих основ­ної групи та 9,6% групи зіставлення активність КТ від­по­ві­да­ла ме­жам норми, але у пере­важ­ної більшості хво­рих, тобто у 69,7 % та 71,2% від­по­від­но активність КТ була вірогідно ниж­че норми. Тому узагальнений показник актив­ності КТ був нижче нор­ми в 1,63 раз­и в основній групі (240±9,8 МО мг/Hb; P<0,01) та в 1,6 рази в групі зіставлення (245±10,3 МО мг/Hb; P<0,01). Виходячи з цього, закономірним було зниження інте­грального показника Ф, що відображає спів­відношення між про- та анти­окси­дант­ними властивостями крові, до 390,7±15 в основній групі (P<0,001) та 399,9±17 в групі зіставлення (P<0,001).**

Вивчення динаміки клінічного перебігу коморбідної хвороби легень та печінки довело позитивний вплив включення комбінації флуімуцил антибіотику ІТ, альфа-ліпону та екстракту ехінацеї пурпурової до комплексу лікувальних заходів у пацієнтів з ХОЗЛ, сполученим з НАСГ, на тлі ТЛ. Так, у переважної більшості пацієнтів основної групи протягом 3-4 тижнів знижувалася температура тіла, зменшувалася інтенсивність кашлю і кіль­кість харкотиння, зникали астено-невротичні явища. Че­рез 1 місяць у 75,0% хворих основної групи та лише в 44,2% пацієнтів групи зістав­лення (Р<0,05) нормалізувалась температура тіла, значно зменшився кашель, пацієн­ти прибавляли в масі. Наприкінці 2-го місяця лікування така позитивна динаміка від­мічалась в 98,2% хворих основної групи та 82,7 % хворих групи зіставлення. В основ­ній групі, у якій застосовували запропоновану комбінацію препаратів, клінічні прояви хвороби зазнавали суттєвого регресу вірогідно швидше - у середньому через (1,04±0,12) міс., ніж у групі зіставлення - через (1,7±0,1) міс. (Р<0,05). Водночас у 26,9 % хворих групи зіставлення спостерігалися повторні загострення ХОЗЛ в періоді проведення основного курсу протитуберкульозної терапії. У більшості хворих (78,6%) основної групи під впливом комплексного лікування з включенням запропоно­ваної комбінації препаратів зникали тяжкість у правому підребер’ї, гіркота у роті, змен­шились розміри печінки. У частини пацієнтів (19,6%) основної групи зберігалась симптоматика ураження печінки, що була виявлена до початку лікування, але по­дальшого прогресування патологічного процесу під час тривалого лікування гепато­токсич­ними протитуберкульозними засобами не відбувалось, і лише у 1,8% хворих основної групи спостерігалось загострення НАСГ, яке потребувало тимчасового при­пинення лікування протитуберкульозними препаратами. У хворих групи зіставлен­ня на момент завершення основного курсу лікування ХОЗЛ, сполученого з НАСГ на тлі ТЛ, в 23,1% випадків виявлялося загострення та в 3,8% навіть прогресування па­то­логічного процесу в печінці, що проявлялось підвищенням рівня прямого біліру­бі­ну у крові, зростанням активності сироваткових амінотрансфераз та показника тимо­ло­вої проби; в клінічному плані спостерігалось збільшення гепатомегалії та збере­жен­ня чутливості печінкового краю при пальпації, наявність субіктеричності склер.

Встановлено, що кінцева ефективність комплексного лікування ТЛ у хворих основ­ної групи була суттєво вищою, ніж у пацієнтів групи зіставлення, зокрема не­га­тивація мокротиння спостерігалась у 53 хворих (94,6%) основної групи, що в 1,26 ра­зи більше, ніж в групі зіставлення – 39 осіб (75,0%), загоєння порожнин розпаду в леге­нях від­булось у 45 пацієнтів (80,4%) основної групи, і тільки 27 (51,9%) групи зіста­влення (Р<0,05). Середній термін припинення бактеріовиділення у хворих основної групи скла­дав (1,9±0,08) міс, у групі зіставлення - (2,6±0,1) міс. При цьому порож­нини дест­рукції легеневої тканини загоювались в середньому впродовж (3,9±0,1) міс. в основній групі та (5,8±0,2) міс. в групі зіставлення. Отже, у хворих основної групи відмічено скорочення термінів знебацилення в 1,37 рази (Р<0,05) та рубцювання порожнин розпаду в 1,49 рази (Р<0,05) стосовно групи зіставлення.

Проведене лікування у пацієнтів основної групи сприяло в більшості випадків відновленню показників клітинної ланки імунітету, а саме забезпечувало нормалізацію як загальної кількості імунокомпетентних клітин у периферійній крові хворих, так і співвідношення між основними регуляторними субпопуляціями СD4/СD8 (2,04±0,02; Р>0,05), а також забезпечувало відновлення функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ з ФГА (63,3±2,2 %; Р>0,05). В основній групі хворих також відмічалась чітко виражена позитивна динаміка показників ФАМ, які в цей період обстеження відповідали нижній межі норми (ФІ - 25,6±2,1%; ФЧ - 3,9±0,04; ІП - 23,9±1,2%; Р>0,05). Рівень ЦІК в сироватці крові пацієнтів основної групи наприкінці лікування знизився до верхньої межі норми (1,92±0,06 г/л; Р>0,05) та в більшості випадків відбулась нормалізація їх молекулярного складу. Водночас запропонована комбінація препаратів сприяла ліквідації дисбалансу цитокінового профілю крові: вміст ІL-1β складав 21,2±1,4 пг/мл (Р>0,05); ФНПα - 42,7±2,1 пг/мл (Р>0,05); ІL-6 - 28,7±1,8 пг/мл (Р>0,05); ІL-4 - 49,6±1,8 пг/мл (Р>0,05). Під впливом комплексної терапії, що проводилася, у хворих основної групи відмічена виражена позитивна динаміка морфологічних та цитохімічних показників БАС. Так, загальна кількість клітин у БАС пацієнтів основної групи знизилася відносно вихідного показни­ка в середньому в 3,4 рази (Р<0,05) та складала (6,82±0,28)×105/мл, кількість клітин бронхіального епітелію (45,56±1,87) %, АМ (43,54±1,64) % та Лф (8,89±0,53) % зни­зилась до меж норми (Р>0,05). У пацієнтів групи зіставлення вивчені імунологічні показники під впливом загальноприйнятої терапії також покращились, але залиша­лись вірогідно від’ємними від норми та показників пацієнтів основної групи (Р<0,05).

У переважної більшості хворих основної групи концентрація продуктів ПОЛ – МДА (3,5±0,22 мкмоль/л; Р>0,1) і ДК (7,1±0,2 мкмоль/л; Р>0,05) у крові та показника ПГЕ (4,4±0,3 %; Р>0,05) нормалізувалися, тоді як у групі зіставлення, незважаючи на деяку позитивну динаміку даних показників, їхній рівень залишався вірогідно вище норми та відповідних показників у основній групі, що свідчило про збереження у пацієнтів з групи зіставлення підвищеного рівня ліпопероксидації: МДА (5,8±0,28 мкмоль/л; Р<0,05) і ДК (10,2±0,3 мкмоль/л; Р<0,05) та ПГЕ (8,5±0,25 %; Р<0,05). Після завершення лікування у переважної більшості пацієнтів основної групи відбулось також відновлення антиоксидантних властивостей крові, а саме активність СОД та КТ підвищилася до нижньої межі норми (Р>0,05), але у хворих групи зіставлення активність ферментативної ланки системи АОЗ залишалася вірогідно нижче як стосовно норми, так і відносно показників основної групи (СОД - 19,3±1,5 МО/мгHb; Р<0,05 та КТ - 314±10,5 МО/мгHb; Р<0,05).

Повторне біохімічне дослідження після завершення лікування дозволило встановити чітко виражену позитивну динаміку показників енергетичного метаболізму у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, на тлі ТЛ основної групи, що характеризувалася суттєвим підвищенням рівня АТФ в крові і зменшенням вираженості дисбалансу між рештою компонентів аденілової системи – АДФ і АМФ, нормалізацією показника ЕЗЕ (2,17±0,05; Р>0,05). В групі зіставлення, яка одержувала лише загальноприйняту терапію, позитивні зсуви з боку показників аденілової системи були суттєво менш виражені, ніж в основній групі, тому вміст аденінових нуклеотидів у крові та показник ЕЗЕ (1,26±0,04; Р<0,01) залишались вірогідно від’ємним як стосовно норми, так і відносно значень даних показників в основній групі. Під впливом проведеної терапії у хворих основної групи спостерігалося суттєве покращення стану ліпідного обміну, що проявлялося вірогідним зниженням рівня ХС – до 5,12±0,28 ммоль/л (Р<0,05), ТГ – до 2,11±0,15 ммоль/л (Р<0,05), ХС ЛПНЩ – до 3,05±0,18 ммоль/л (Р<0,05) на тлі підви­щен­ня вмісту ХС ЛПВЩ до 1,12±0,11 ммоль/л (Р<0,05). В групі зіставлення показники ліпідного обміну мали суттєво меншу тенденцію до поліпшення та залишались відмінними від норми (Р<0,05).

Після завершення основного курсу лікування, в періоді диспансерного нагля­ду з метою прогнозування можливості загострення ХОЗЛ, сполученого з НАСГ на тлі ТЛ, було проведено комплексне клінічне та лабораторно-інструментальне дослід­жен­ня з використанням найбільш інформативних та доступних у щоденній клі­ніч­ній практиці показників. У більшості хворих (63,9%) в цей період обстежен­ня зберігалися кашель з виділенням невеликої кількості харкотиння, задишка при фі­зич­ному навантаженні, поодинокі сухі хрипи, скарги на тяжкість у правому підре­бер’ї, а також на загальну слабкість, зниження працездатності та емоційного то­ну­су. У цих пацієнтів виявлялося зниження ОФВ1 на 10 % та більше відносно попе­ред­нього обстеження, підвищення фракції середньомолекулярних ЦІК до 1,4 г/л та вище, збільшен­ня кон­центрації СМ до 1,7 г/л та більше. Це свідчило про ймовірність розвитку чер­го­во­го загострення ХОЗЛ в сполученні з НАСГ, що потребує проведення профі­лак­тич­них реабілітаційних заходів у таких пацієнтів. Цих хворих було поділе­но на дві під­групи: першу (35 осіб), яка в періоді диспансерного нагляду отримува­ла в комплексі медичної реабілітації екстракт ехінацеї пурпурової та альфа-лі­пон та другу (34 особи), які вживали лише загальноприйняті засоби. Встановлено, що застосуван­ня ком­бінації ехінацеї пурпурової та альфа-ліпону у переважної біль­шості хворих (91,4 %) першої підгрупи забезпечувало практично повну нормалі­зацію функціо­наль­них проб печінки, ліквідацію СМІ, а також відновлення співвід­ношення про- та антиоксидантних властивостей крові, суттєво покращувало іму­нологічні по­каз­ни­ки, а саме сприяло зниженню концентрації ЦІК у крові та лікві­дації дисбалансу ЦК. У 94,3% пацієнтів цієї підгрупи тривалість досягнутої клініко-ла­бо­ра­тор­ної ре­мі­сії складала 1 рік та більше (тривалість диспансерного нагляду); протягом цьо­го пе­ріоду вивчені імунологічні та біохімічні показники бу­ли близькі до нор­маль­них зна­чень, загострення ХОЗЛ, сполученого з НАСГ, на тлі ТЛ не було від­мі­че­но. У дру­гій підгрупі тривалість клініко-біохімічної ремісії про­тягом 1 року від­мі­че­но у 52,9 % хворих, тобто в 1,78 рази менше (Р<0,05). У 29,4 % хворих другої під­групи три­ва­лість ремісії складала від 6 до 8 міс., у 17,6 % осіб – менш 6 міс.

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати патогенетично доцільним та клінічно перспективним включення флуімуцил-антибіотику ІТ в комбінації з альфа-ліпоном та екстрактом ехінацеї пурпурової до комплексу лікування та екстракту ехінацеї пурпурової і альфа-ліпону – до реабілітаційних заходів у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, на тлі ТЛ.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та вирішення актуальної нау­ко­вої задачі в галузі медицини, а саме внутрішніх хвороб, - встановлення особ­ли­вос­тей клінічного перебігу сполученої патології - ХОЗЛ в поєднанні з НАСГ на тлі ТЛ, пог­либ­лення уявлень щодо спільних ланок патогенезу цих захворювань, в то­му чис­лі функціонального стану бронхолегеневої системи та печінки, ролі мета­бо­лічних та іму­нологічних порушень у розвитку даної коморбідної патології. До­ве­дена ефек­тив­ність комбінації флуімуцил-антибіотику ІТ, альфа-ліпону та екстракту ехінацеї пур­пу­рової в лікуванні та медичній реабілітації хворих з цією поєднаною патологією.

1. Клінічна картина ХОЗЛ у сполученні з НАСГ на тлі ТЛ в період заго­стрен­ня патологічного процесу характеризувалася поєднанням інтокси­ка­цій­ного, астено-невротичного, бронхолегеневого та гепато­мега­ліч­но­го синд­ро­мів. I стадія ХОЗЛ встановлена у 29 па­цієнтів (26,8%), II – у 69 (63,9%) і ІІІ – у 10 (9,3%) обстежених хворих; Ι ступінь стеатозу печінки (за сонографічними ознаками) спостерігався у 27 пацієнтів (25,0 %), ΙΙ – у 48 (44,4 %) та ΙΙΙ – у 33 хворих (30,6%).
2. У пацієнтів зі сполученою хронічною патологією легень та печінки у вигляді ХОЗЛ у поєднанні з НАСГ на тлі ТЛ, виявлений вторинний імуноде­фі­цит­ний стан, що проявлявся вираженими пору­шеннями з бо­ку Т-клітинної ланки імунітету, при­гніченням функціональної актив­ності МФС, нако­пи­ченням у крові найбільш патогенних середньо- та дрібно­мо­ле­кулярних фракцій ЦІК, порушенням цитокінового профілю крові.
3. У хворих з загостренням ХОЗЛ у поєднанні з НАСГ на тлі ТЛ виявлені порушення мукозального імунітету БАС, які полягали у збільшенні цитозу та вираженій диспропорції клітинних елементів за рахунок значного зростання відносного вмісту нейтрофілів на тлі суттєвого змен­шен­ня відсотку епітеліальних клітин та АМ і деякого підвищення лімфоцитів, зниженні життєздатності епіте­ліо­ци­тів, AM у БАС та змен­шенням відсотку AM, здатних відновлювати НСТ на тлі значного пригнічення фагоцитарної актив­ності АМ у БАС.
4. У пацієнтів з ХОЗЛ у сполученні з НАСГ на тлі ТЛ виявлено порушення функ­ціонального стану печінки: гіпербілірубінемія переважно за рахунок фрак­ції пря­мо­го білірубіну, збільшення активності АлАТ в середньому в 2,8 рази та АсАТ - в 2,5 рази, показника тимолової проби - в 1,7 рази. У 57,4% хворих реєст­ру­вався помірно ви­ражений синдром внутрішньо­печінкового холестазу, який ха­рак­теризувався в ла­бо­ра­торному плані підвищенням актив­нос­ті екскреторних фер­ментів - ЛФ - в 1,5 рази та ГГТП - в 1,4 рази, вмісту холестерину в крові у 1,8 ра­зи та β-ліпопротеїдів - в 1,9 рази. Поряд з цим виявлено зниження енерго­за­без­пе­ченості організму хворих у вигляді зни­жен­ня вмісту АТФ у крові, падіння ЕЗЕ, зсувів з боку ізоферментних фракцій ЛДГ: під­вищення ЛДГ3 в 2,61 рази та суми „печінкових” фракцій ЛДГ4+5 в середньому в 3,2 рази при суттєвому змен­шен­ні рівня „аеробних” фракцій ЛДГ1+2.
5. При ХОЗЛ у сполученні з НАСГ на тлі ТЛ відмічалися дисліпідемія, збіль­шення вмісту у крові СМ у середньому в 4,75 рази, тобто наявність ви­ра­же­ного СМІ, інтенсифікація процесів ліпопероксидації та накопичення в крові про­дук­тів ПОЛ (вміст МДА підвищений в середньому в 2,6 рази та ДК – в 2,9 рази) на тлі пригнічення активності ферментів системи АОЗ: кратність зниження актив­нос­ті СОД становила 2,1 рази та КТ – 1,6 рази стосовно норми.
6. Включення комбінації флуімуцил-антибіотику ІТ, альфа-ліпону та ЕЕП до комплексу лікування хворих з загостренням ХОЗЛ у сполученні з НАСГ на тлі ТЛ сприяло зниженню та навіть ліквідації проявів інтоксикаційного, астено-невро­тич­но­го та бронхолегеневого синд­ро­мів і ознак ураження печінки. Спостерігалось та­кож ві­ро­гідне поліпшення спі­ро­графічних та сонографічних даних, імунологічних по­каз­ни­ків: ліквідація Т-лім­фопенії, відновлення функціо­нальної активності Т-клі­тин, під­ви­щення по­казників ФАМ, зниження рівня ЦІК у крові та нор­ма­лі­за­ція їх мо­ле­ку­ляр­ного складу, ліквідація дисбалансу ЦК та відновлення по­каз­ників міс­це­во­го іму­ні­тету дихальних шля­хів, а також позитивна динаміка біо­хімічних по­каз­ни­ків (нор­ма­лізація „печінко­вих” проб, фракційного складу лі­підів крові, зниження вміс­ту СМ, відновлення балансу ПОЛ-АОЗ, зникнення порушень енергетичного мета­болізму).
7. Проведення медичної реабілітації за допомогою альфа-ліпону та ЕЕП в пе­ріо­ді диспансерного нагляду у 91,4 % хворих забезпечувало позитивну динаміку біо­хімічних показників крові, які характеризують функціо­наль­ний стан печінки, лік­ві­дацію СМІ, нормалізацію співвідно­шення ПОЛ-АОЗ, суттєво поліпшує іму­но­ло­гічні показники – сприяє зниженню кон­центрації ЦІК у крові, ліквідації дис­ба­лан­су ЦК. У 94,3% пацієнтів, які вживали альфа-ліпон та ЕЕП, тривалість до­сяг­ну­тої клініко-ла­бо­раторної ремісії складала 1 рік та більше; протягом цього періоду вив­чені імуноло­гічні та біохімічні показники були близькі до нормальних значень, за­гост­рення ХОЗЛ у сполученні з НАСГ на тлі ТЛ не було відмічено. У другій під­групі при застосуванні лише загальноприйнятих засобів тривалість клініко-біо­хі­міч­ної ремісії протягом 1 року відмічено у 52,9 % хворих, тобто в 1,7 рази менше.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для своєчасної діагностики та прогнозування можливості загострення ХОЗЛ, сполученого з НАСГ на тлі ТЛ, в періоді диспансерного нагляду хворих показано визначення ОФВ1, концентрації СМ, фракції середньомолекулярних ЦІК як найбільш доступних та інформативних для використання у щоденній клінічній праці. При зниженні ОФВ1 на 10 % та більше відносно попереднього обстеження, рівні СМ в крові 1,7 г/л та більш, концентрації середньомолекулярних ЦІК – 1,4 г/л та більше з ймовірністю (86,1±5,4) % прогнозують розвиток чергового загострення ХОЗЛ, поєднаного з НАСГ на тлі ТЛ, що потребує проведення профілактичних реабілітаційних заходів.
2. Хворим з загостренням ХОЗЛ, сполученого з НАСГ на тлі ТЛ, з метою оптимізації лікування та досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії даної коморбідної патології, доцільно включати до лікувального комплексу курс внутрішньоброн­хеаль­но­го введення флуімуцил-антибіотику ІТ по 500 мг на добу 3 рази на тиждень, всьо­го 10 введень та водночас призначати альфа-ліпон усередину по 0,9 г (3 таблетки) 1 раз на добу вранці впродовж 2-3 місяців та фітозасоб з ехінацеї пурпурової у виг­ляді 40% рід­кого екстракту по 30 крапель 3 рази на добу впродовж 15-20 днів поспіль.
3. Під час проведення диспансерного нагляду за пацієнтами з ХОЗЛ, сполученим з НАСГ на тлі ТЛ, після завершення основного курсу лікування з метою ліквідації залишкових явищ загострення патологічного процесу в органах дихання та забезпечення досягнення стійкої і тривалої ремісії захворювання, доцільно призначати курси введення екстракту ехінацеї пурпурової по 30 крапель 3 рази на добу протягом 15 діб поспіль та альфа-ліпону по 0,9 г впродовж 2 місяців, з повторним призначенням даних препаратів в осінньо-зимовий період при високій ймовірності загострення ХОЗЛ, сполученого з НАСГ, на тлі ТЛ.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,**

**ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Сидоренко Ю.В. Активність системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з неалкогольним стеатогепатитом, на тлі туберкульозу легень / Ю.В. Сидоренко // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2007. - № 5. – С. 56-61.
2. Сидоренко Ю.В. Морфологічні та цитохімічні показники бронхо-аль­веолярного секрету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень / Ю.В. Сидоренко // Український морфологічний альманах. – 2008. – Т.6, № 4. – С. 82-87.
3. Сидоренко Ю.В. Стан ліпопероксидації у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберку­льозу легень / Ю.В. Сидоренко // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 5. – С. 143-146.
4. Іванова Л.М. Клініко-біохімічна характеристика неалкогольного стеатогепатиту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в сполученні з туберку­льозом органів дихання / Л.М. Іванова, Ю.В.Сидоренко // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 6. – С. 38-41. *(Особисто здобувачкою було проведено клінічне та біохімічне обстеження хворих, статистичне обробка даних).*
5. Сидоренко Ю.В. Цитокіновий профіль крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, сполучене з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень / Ю.В. Сидоренко // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 6. – С. 139-142.
6. Сидоренко Ю.В. Динаміка показників ліпопероксидації у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень, при застосуванні флуімуцил-антибіотику ІТ, альфа-ліпону та екстракту ехінацеї пурпурової / Ю.В. Сидоренко // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 1. – С. 159-163.
7. Сидоренко Ю.В. Динаміка морфологічних та цитохімічних показників бронхо-альвеолярного секрету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, сполучене з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень, при застосуванні флуімуцил-антибіотику ІТ, ехінацеї пурпурової та альфа-ліпону / Ю.В. Си­доренко // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 85-90.
8. Сидоренко Ю.В. Стан клітинної ланки імунітету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, сполучене з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень, при застосуванні комбінації екстракту ехінацеї пурпурової, флуімуцил-антибіотику ІТ та альфа-ліпону / Ю.В. Сидоренко // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 2. – С. 157-162.
9. Іванова Л.М. Стан бронхіальної прохідності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень, при застосуванні флуімуцил-антибіотику ІТ, альфа-ліпону та ехінацеї пурпурової / Л.М.Іванова, Ю.В.Сидоренко, В.Ф.Хапіліна // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 47-51. *(Особисто здобувачкою було проведено клінічне обстеження хворих та аналіз ефек­тивності проведеного лі­ку­ван­ня).*
10. Сидоренко Ю.В. Активність ферментної ланки системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, сполучене з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень, при застосуванні альфа-ліпону та ехінацеї пурпурової в періоді медичної реабілітації / Ю.В.Сидоренко, Л.М.Іванова // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 3. – С. 150-153. *(Особисто здобувачкою було проведено клінічне та біохімічне обстеження хворих, статистична обробка даних).*
11. Гріцова Н.А. Ефективність вітчизняного препарату артішоку - артіхолу в комбінації з альфа-ліпоном та вітаміном Е (α-токоферолом) у лікуванні стеатозу печінки у хворих з туберкульозом легенів / Н.А. Гріцова, Ю.В. Сидоренко // Проблеми екологічної та медичної генетики i клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Xapків, 2006. - Вип. 6 (74-75). – С. 327-336. *(Особисто здобувачкою було проведено клініко-біохімічне обстеження хворих та аналіз ефек­тивності проведеного лі­ку­ван­ня).*
12. Сидоренко Ю.В. Вплив флуімуцил-антибіотику ІТ в комбінації з альфа-ліпоном та екстрактом ехінацеї пурпурової на динаміку аденінових нуклеотидів у хворих на ХОЗЛ, сполучене з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень / Ю.В. Сидоренко // Проблеми екологічної та медичної генетики i клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Xapків, 2008. - Вип. 5-6 (86-87). – С. 320-333.
13. Сидоренко Ю.В. Динаміка концентрації циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у хворих на ХОЗЛ, сполучене з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень, при застосуванні комбінації флуімуцил-антибіотику ІТ, альфа-ліпону та екстракту ехінацеї пурпурової/ Ю.В. Сидоренко // Проблеми екологічної та медичної генетики i клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Xapків, 2009. - Вип. 1-2 (88-89). – С. 239-253.
14. Сидоренко Ю.В. Активність ключового ферменту анаеробного гліколізу лактатдегідрогенази (КФ.1.1.1.27) та його ізоферментний спектр у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень, при лікуванні флуімуцил-антибіотиком ІТ, альфа-ліпоном та екстрактом ехінацеї пурпурової / Ю.В. Сидоренко // Проблеми екологічної та медичної генетики i клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2009. - Вип. 3 (90). – С. 123-137.
15. Сидоренко Ю.В. Показники функції зовнішнього дихання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень / Ю.В.Сидоренко, Л.М.Іванова, В.Ф.Хапіліна // Проблеми екологічної та медичної генетики i клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2009. - Вип. 5 (92). – С.371-380. *(Особисто здобувачкою було проведено клінічне обстеження хворих, статистична обробка даних).*
16. Сидоренко Ю.В. Вплив екстракту ехінацеї пурпурової та альфа-ліпону на показники перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень, в комплексі медичної реабілітації / Ю.В.Сидоренко, Л.М.Іванова // Проблеми екологічної та медичної генетики i клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2009. - Вип. 6 (93). – С. 265-275. *(Особисто здобувачкою було проведено клінічне та біохімічне обстеження хворих, аналіз ефек­тивності проведеного лі­ку­ван­ня).*
17. Сидоренко Ю.В. Вплив флуімуцил-антибіотику ІТ у комбінації з альфа-ліпоном та фітозасобом з ехінацеї пурпурової на показники макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих на ХОЗЛ, сполучене з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень / Ю.В. Сидоренко // Актуальні проблеми акушерства гінекології, клінічної іму­нології та медичної генетики: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ. – 2009. – Вип.16. – С. 230-237.
18. Сидоренко Ю.В. Вплив флуімуцил-антибіотику ІТ, альфа-ліпону та екстракту ехінацеї пурпурової на активність ферментної ланки системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, сполучене з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень / Ю.В. Сидоренко // Перспективи медицини та біології. – 2009. - № 1. – С. 54-56.
19. Пат. 33202 Україна, МПК (2006)А61К36/00 Спосіб лікування стеатозу печінки у хворих на туберкульоз / Фролов В.М., Сидоренко Ю.В., Кузнєцова Л.В., Андросов Є.Д. ; заявник Луганський державний медичний університет. – № u 200802110 ; заявл. 19.02.2008 ; опубл. 10.06.2008, Бюл. № 11.
20. Пат. 34744 Україна, МПК (2006)А61К35/12 Спосіб профілактики патології печінки при проведенні інтенсивної поліхіміотерапії туберкульозу легень / Клочков О.Є., Сидоренко Ю.В., Фролов В.М.; заявник Луганський державний медичний уні­верситет. – № u 200802107 ; заявл. 19.02.2008 ; опубл. 26.08.2008, Бюл. № 16.
21. Пат. 34801 Україна, МПК (2006)А61К35/00 Спосіб корекції стану макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих на туберкульоз легень / Сидоренко Ю.В., Фролов В.М., Клочков О.Є. ; заявник Луганський державний медичний університет. – № u 200803123 ; заявл. 12.03.2008 ; опубл. 26.08.2008, Бюл. № 16.
22. Сидоренко Ю.В. Ефективність комбінації препаратів флуімуцил-антибіотику ІТ та тимогену в лікуванні хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень / Ю.В. Сидоренко, Н.А. Гріцова // ХІІ Конгрес Світової Федерації українських лікарських товариств : Тез. доп. - Івано-Франківськ, 2008. - С. 196*.*
23. Сидоренко Ю.В. Ефективність комплексної терапії хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, викликаний полірезистентними штамами мікобактерій / Ю.В.Сидоренко, Н.А.Гріцова, О.М.Бургело [Тези доповідей 4 з’їзду фтизіатрів України] // Український пульмонологічний журнал. – 2008. - № 3 (додаток). - С. 204.
24. Сидоренко Ю.В. Динаміка показників системи фагоцитуючих макрофагів у хворих на ХОЗЛ, сполучене з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень, при проведенні імунокорекції : матеріали VІІI міждисциплінарної науково-практичної конференції / Ю.В. Сидоренко [“Епіде­міологія, імуно­па­то­ге­нез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій”], (Київ, 25-26 листо­па­да, 2008 р.) // Імунологія та алер­го­ло­гія. – 2008. – № 3. – С. 97-98.
25. Сидоренко Ю.В. Показники перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень / Ю.В. Сидоренко [“Сучасні екологічні проблеми України”], (Луганськ, 9 грудня 2008 р.) // Український медичний альманах. – 2008. – Том 11, № 6 (додаток). – С.156-157.
26. Сидоренко Ю.В. Стан аденілової системи у хворих на ХОЗЛ, сполучене з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень, при лікуванні флуімуцил-антибіотиком ІТ, альфа-ліпоном та екстрактом ехінацеї пурпурової / Ю.В. Сидоренко, Л.М.Іванова // ІІІ Міжнародна науково-практична конференція „Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров’я” 26-27 березня 2009 р. м.Луганськ. : тези доповідей. – Луганськ, 2009. – С. 84.
27. Сидоренко Ю.В. Показники перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в сполученні з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень, та їх корекція / Ю.В. Сидоренко // Щорічні терапевтичні читання : сучасна терапія та її узагальнююча роль в клініці внутрішніх хвороб : матеріали науково-практичної конференції (Харків, 9-10 квітня 2009 р.). – Харків, 2009. - С. 177.

**АНОТАЦІЯ**

**Сидоренко Юлія Володимирівна. Клініко-патогенетичні особливості, лі­ку­вання та медична реабілітація хворих з хронічним обструктивним захворюванням ле­гень, поєднаним з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу ле­гень. –** Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спе­ціаль­ністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Луганський державний медичний уні­вер­ситет, Луганськ, 2009.

У дисертації узагальнені дані комплексного клініко-лабораторного обсте­жен­ня 108 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), сполучене з не­алко­гольним стеатогепатитом (НАСГ) на тлі туберкульозу легень (ТЛ), віком від 20 до 59 років. Клі­нічна картина ХОЗЛ, сполученого з НАСГ на тлі ТЛ, в період за­гос­трен­ня па­то­ло­гіч­но­го процесу характеризується поєднанням інтоксикаційного, асте­но-невро­тич­ного, брон­холегеневого та гепато­мега­ліч­ного синдромів. Показано, що в па­то­ге­нетичному пла­ні для цієї коморбідної патології характерна наявність різно­пла­но­вих зсувів з боку як системного (загального), так і місцевого імунітету дихальних шля­хів: зни­жен­ня показ­ни­ків клітинного імунітету, пригнічення функціональних спро­мож­нос­тей мак­ро­фа­галь­ної фаго­ци­тую­чої системи, накопичення циркулюючих імун­них ком­плексів та дис­ба­ланс ци­то­кінів крові, а також порушення ци­то­іму­но­ло­гіч­них по­каз­ників бронхо-аль­веолярного секрету. При цьому, поряд з розвитком синд­рому „ме­та­бо­ліч­ної” інток­сикації, сут­тєвою активацією ліпопероксидації та приг­ніченням актив­ності фер­мен­тів системи анти­оксидантного захисту, у обсте­же­них хворих від­мі­чено зни­жен­ня ефек­тивності енер­гетичного метаболізму зі змен­шен­ням енерго­за­без­пе­че­ності орга­ніз­му. Пато­ге­не­тично обґрунтувано доцільність ви­ко­рис­тан­ня в комп­лексі лікування цих пацієнтів ком­бінації флуімуцил-анти­біо­ти­ку ІТ, альфа-ліпону та екстракту ехінацеї пурпурової і проведення реабілітаційних за­ходів із зас­то­су­ван­ням екстракту ехінацеї пурпурової та альфа-ліпону, виходячи з їхнього по­зи­тив­ного впливу на динаміку клініко-інстру­мен­тальних, біохімічних та іму­но­ло­гіч­них показників.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, неалко­голь­ний стеатогепатит, туберкульоз легень, клініка, патогенез, лікування, медична реа­бі­літація, флуімуцил-антибіотик, альфа-ліпон, ехінацея пурпурова.

**АННОТАЦИЯ**

**Сидоренко Юлия Владимировна. Клинико-патогенетические особен­но­сти, лечение и медицинская реабилитация больных с хроническим обструк­тив­ным за­бо­леванием легких, сочетанным с неалкогольным стеато­ге­па­ти­том на фоне ту­беркулеза легких. –** Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по спе­циальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Луганский государственный медицинский университет, Луганск, 2009.

В диссертации обобщены данные комплексного клинико-лабораторного обследования 108 больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), сочетанным с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) на фоне туберкулеза легких (ТЛ), в возрасте от 20 до 59 лет, в том числе 77 (71,3%) мужчин и 31 (28,7%) женщин. Клиническая картина ХОЗЛ, сочетанного с НАСГ на фоне ТЛ, в период обострения патологического процесса в легких характеризовалась сочетанием интоксикационного, астено-невротического, бронхолегочного и гепатомегали­ческого синдромов. Наиболее часто у больных наблюдалась ІІ степень ХОЗЛ (при ОФВ≥50%, но <80% от должного) с частыми обострениями (3-4 раза в год и более) - у 69 (63,9%) пациентов; прогрессирование патологии печени с развитием холестатического синдрома и затяжное течение туберкулезного процесса в легких с деструкцией и бактериовыделением. Все больные были разделены на две группы, рандомизированые по возрасту, полу и характеру течения сочетанной патологии бронхолегочной системи и печени: основную (56 человек) и сопоставления (52 пациента). Основная группа в комплексе лечения дополнительно получала комбинацию флуимуцил-антибиотика ИТ, альфа-липона и экстракта эхинацеи пурурной, реабилитационные мероприятия осуществлялись з использованием альфа-липона и экстракта эхинацеи пурурной.

У пациентов с ХОЗЛ, сочетанным с НАСГ на фоне ТЛ, выявлены сдвиги со стороны биохимических показателей, характеризующих функциональную активность пе­че­ни: общий билирубин в сыворотке крови больных был повышен в среднем в 1,4 ра­за за счет фракции прямого (связанного) билирубина, активность АлАТ бы­ла увеличе­на в 2,8 раза и АсАТ в 2,5 раза, показатель тимоловой пробы был выше нор­мы в 1,7 ра­за. У большинства больных (57,4 %) регистрировался умеренно выра­жен­ный синдром внутрипеченочного холестаза, что подтверждалось повышением актив­ности экскре­торных ферментов - ЩФ в 1,8 раза и ГГТП - в 1,7 раза. У обследо­ван­ных больных были также повышены концентрация холестерина в сыворотке крови в среднем в 1,8 раза и содержание -липопротеидов - в 1,9 раза, отмечался дисбаланс ли­пидов кро­ви, характеризующийся повышением уровня атерогенных фракций на фоне снижения со­держания антиатерогенных фракций липидов. Выявлены наруше­ния энергети­чес­ко­го обмена, которые проявлялись снижением концентрации АТФ в крови, па­дением ЕЗЕ, дисбалансом изоферментного спектра лактатдегидроге­на­зы (ЛДГ), в частности повышением содержания „промежуточной” фракции ЛДГ3 и „печеночных фракций” ЛДГ4+5, что свидетель­ствует о снижении энергообеспеченности тканей и переключении энер­гетическо­го обмена на менее эффективный путь анаэробного гликолиза.

У пациентов с коморбидной патологией в виде ХОЗЛ, сочетанного с НАСГ на фоне ТЛ, выявлены четко выраженные нарушения со стороны Т-клеточного звена иммунитета (Т-лимфопения, дисбаланс субпопуляционного состава Т-лимфоцитив, снижение количества CD4+ лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, существенное угнетение функциональной активности Т-лимфоцитов исходя из данных РБТЛ), что свидетельствует о развитии вторичного иммунодефицитного состояния. При этом констатировано угнетение функциональной активности макрофагальной фагоцитирующей системы (снижение показателей ФАМ - ФЧ, ФИ и особенно ИП). У этих больных отмечалось накопление в крови ЦИК, преимущественно наиболее патогенных средне- и мелкомолекулярных фракций, нарушения цитокинового профиля крови, в частности существенное повышение содержания провоспалительных ЦК (ФНПα, ІL-1β, IL-2, IL-6) и относительная недостаточность противовоспалительного ЦК – ІL-4. У больных ХОЗЛ, сочетанным с НАСГ на фоне ТЛ, в БАС выявле­но увеличение цитоза за счет повышения абсолютного числа клеток бронхиального эпи­телия, AM, Нф и Лф, что сопровождалось их значительной диспропорцией - ростом отно­сительного содержания Нф на фоне существенного уменьшения процента эпи­телиальных клеток и АМ и некоторого повышения Лф. В то же время зарегистрировано сни­жение жизнеспособности эпителиоцитов, AM в БАС и уменьшение числа AM, спо­собных восстанавливать нитросиний тетразолий в НСТ-тесте и показателя СЦК на фоне значительного снижения фагоцитарной активности АМ в БАС, в частности ФИ и ФЧ. У пациентов с ХОЗЛ, сочетанным с НАСГ на фоне ТЛ, отмечено увеличение содержания в крови СМ, что свидетельствует о развитии синдрома эндогенной “метаболической интоксикации” (СМИ), при этом зафиксиро­вана интенсификация процессов липопероксидации и накопление в крови продуктов ПОЛ – МДА и ДК с одновременным снижением её антиоксидантних свойств за счет угнетения активности ферментов системы АОЗ - СОД и КТ. Включение комбинации флуимуцил-антибиотика ИТ, альфа-липона и экстракта эхинацеи пурурной в комплекс лечения больных ХОЗЛ, сочетанным с НАСГ на фоне ТЛ, способствует выраженной позитивной динамике клинических показателей, ликвидации интоксикационного, астено-невротичного и бронхолегочного синдромов и признаков поражения печени, а также улучшению и даже нормализации иммунологических и биохимических показателей. Проведение медицинской реабилитации с использованием экстракта эхинацеи пурпурной и альфа-липона в периоде диспансерного наблюдения оптимизирует лабораторные (иммунологические и биохимические) показатели, повышает качество и продолжительность достигнутой ремиссии ХОЗЛ, сочетанного с НАСГ на фоне ТЛ.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, неалко­голь­ный стеатогепатит, туберкулез легких, клиника, патогенез, лечение, меди­цин­с­кая реабилитация, флуимуцил антибиотик, альфа-липон, эхинацея пурпурная.

**ANNOTATION**

**Sidorenko Y.V. Clinical and pathogenetic peculiarities, treatment and medical rehabilitation patients with chronic obstructive pulmonary disease, combined with nonalcoholic steatohepatitis on a background of pulmonary tuberculosis.** – Manuscript.

The dissertation for a scientific degree candidate of medical sciences by speciality 14.01.02 – internal diseases. – Lugansk state medical university, Lugansk, 2009.

In dissertation the data of complex clinical laboratory inspection are generalized 108 patients in age from 20 to 59 years with the chronic obstructive pulmonary disease, combined with nonalcoholic steatohepatitis on a background of pulmonary tuberculosis. A clinic of this comorbide disease is characterized by combination of intoxication, asthenic and nevrotic, bronсhopulmonary and hepatomegalic syndromes. It is shown, that in a pathogenetic plan for this comorbide pathology characteristic presence of the changes from the side of both – systems and local immunity: decline of indexes of cellular immunity, oppression of the macrophagal phagocytes system, accumulation of circulatory immune complexes and disbalance of cytokines in a blood, and also violation of cyto-immunological indexes of broncho-alveolar secret. Thus, next to development of „metabolic intoxication” syndrome, by the substantial activating of lipoperoxidation and oppression of activity the enzymes of the antioxidant protection system at the inspected patients is marked decline efficiency of energetic metabolism. Pathogenetic ground expedience of the complex treatment of these patients with a combination of the fluimucil-antibiotic IT, alpha-lipon and echinacea purpurea extract and medical rehabilitation measures with the inclusion of echinacea purpurea extract and alpha-lipon, coming from their influence on the dynamics of clinical and instrumental, biochemical and immunological indexes.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, nonalcoholic steatohepatitis, pulmonary tuberculosis, clinic, pathogenesis, treatment, medical rehabilitation, fluimucil-antibiotic, alpha-lipon, echinacea purpurea.

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