

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ім. П.Л. ШУПИКА

СТУПНИЦЬКА ГАННА ЯРОСЛАВІВНА

УДК [616.12 – 008.331.1+ 616.233-002-036.12]-085.22/.23

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТА КЛІНІЧНА ОЦІНКА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І ХРОНІЧНИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ
БРОНХІТ

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2004

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинській державній медичній академії
МОЗ України (м. Чернівці)

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор Волошин Олександр Іванович, Буковинська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Бабиніна Лідія Яківна, Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра сімейної медицини, професор кафедри

доктор медичних наук, професор Денисюк Віталій Іванович, Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова МОЗ України, кафедра госпітальної терапії №2, завідувач кафедри

Провідна установа

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб №1, МОЗ України, м. Київ

Захист відбудеться 8 червня 2004 р. о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.06 при Київській медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Автореферат розісланий 5 травня 2004 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

Бенца Т.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Останніми роками спостерігається суттєве збільшення кількості випадків поєднаної патології органів дихання і серцево-судинної системи (Денисюк В.И., 2002; Потабашній В.А., 2003). На особливу увагу заслуговують хворі із артеріальної гіпертензією (АГ) і хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ), 90% з яких складає хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ), з формуванням у пацієнтів синдрому взаємного обтяження, що створює проблеми при підборі адекватної терапії (Зодионченко В.С., 2001; Денисюк В.И., 2002).

АГ – найбільш розповсюджена патологія серед серцево-судинних захворювань (ССЗ). У 2000 році в Україні серед 17 млн. пацієнтів із ССЗ гіпертонічна хвороба (ГХ) діагностована у 7 млн. 645 тисяч чоловік і ще у 193 тисяч пацієнтів була виявлена вторинна гіпертензія (Свищенко Е.П., Коваленко В.Н., 2002). В Україні питома вага смертності від хвороб системи кровообігу у структурі загальної смертності складає 54,6% (Макаревич Т.Ю., 1997). Результати фремінгемського дослідження показали, що ізольована систолічна гіпертензія (ІСГ) – один із головних факторів ризику, що сприяє зростанню смертності від ССЗ (Свищенко Е.П., Коваленко В.Н., 2002). Водночас, за прогнозами ВООЗ, при збереженні темпів зростання частоти виникнення патології органів дихання, у 2020 році ХОЗЛ посідатимуть третє місце серед причин смерті населення світу, поступаючись лише серцево-судинним та онкологічним захворюванням (Фещенко Ю.И., 2001; Шальмин А.С., Ершов А.Б., 2002), що свідчить про необхідність подальшого вивчення особливостей патогенезу і клінічного перебігу поєднаної патології дихальної і серцево-судинної систем для розробки більш ефективних методів її лікування.

Основним механізмом прогресування серцево-судинної патології визнано порушення інтегративних функції симпато-адреналової і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем (Дзяк Г.В., 1998; Нетяженко В.З., 1998; Амосова Е.Н., 1997; Ferreira S.H., 2000; Коваленко В.Н., 2002). Ізольована систолічна АГ, яка спостерігається у 10-20% осіб старше 60-65 років, характеризується зниженням еластичності судин, зростанням швидкості пульсової хвилі, зменшенням чутливості β -рецепторів і зміною гуморальної регуляції артеріального тиску (АТ), хоча роль останньої має менше значення, ніж у розвитку есенціальної гіпертензії (Токар А.В., 1989; Шулутко Б.И., 2001; Коваленко В.Н., 2002). Відомо також, що ХОБ, особливо при загостренні, завжди супроводжується порушенням ефективності місцевого захисту бронхів і легень (Welte T., 1998; Чернушенко Е.Ф., Фещенко Ю.И., 2000; Afsal M., 2000; Калинина Е.П., 2003), накопиченням в організмі хворих надмірної кількості біологічно активних речовин, зокрема, продуктів перекисного окислення ліпідів та пригніченням системи антиоксидантного захисту (Новоженів В.Г. и соавт., 1996; Montucshi P., 1998), порушенням у регуляції агрегатного стану крові (Мягков И.И., 1994; Takahashi K., 1998), зниженням мукоциліарного кліренсу (Feldman

С., 1994; Мотавкин П.А., Гельцер Б.И., 1998; Чучалин А.Г., 1999) та дисфункцією вегетативної нервової системи (ВНС) (Коркушко О.В. та співавт., 1999).

Водночас використання сучасних антигіпертензивних препаратів у хворих на ХОБ обмежується їх побічними ефектами (підвищення тонуусу гладкої мускулатури бронхів за рахунок активації β_1 -адренорецепторів, кашель), тоді як бронхолітичні засоби (еуфілін, β_2 -адреноміметики, а також комбіновані препарати) підвищують частоту серцевих скорочень та АТ (Денисюк В.И., 2002). Останнє спонукає науковців продовжувати пошук патогенетично обґрунтованих терапевтичних заходів, які б комплексно впливали на різні ланки патогенезу ХОБ та супутнє ураження серцево-судинної системи. До числа таких засобів можна віднести фосфатидилхолінові ліпосоми, особливістю яких є різноманітність позитивного впливу на організм хворого та здатність відновлювати структуру клітинних мембран (Юхимець В.О., 1996; Фещенко Ю.И., 1999; Стефанов А.В., 2002).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної планової науково-дослідної роботи Буковинської державної медичної академії (Чернівці) "Мікроекологія товстої кишки у хворих різного віку на цукровий діабет та хронічні неспецифічні захворювання легень" (номер державної реєстрації 0198U005598).

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування хворих на АГ та ХОБ шляхом диференційованого застосування в стандартній терапевтичній програмі ультразвукових інгаляцій ліпіну або його суміші з іпратропіумом бромідом і фенотеролом з оцінкою впливу останніх на ліпопероксидацію, гемостаз, протеоліз та баланс між про- і протизапальними цитокінами.

Задачі дослідження:

1. Визначити зміни варіабельності серцевого ритму (ВСР), параметрів функції зовнішнього дихання (ФЗД) і гемостазу та дослідити особливості системних і локальних змін ліпопероксидації, протеолізу, фібринолізу, а також визначити баланс між про- та протизапальними цитокінами в конденсаті видихуваного повітря (КВП) у хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ та із супутньою АГ.

2. З'ясувати вплив стандартної програми комплексного лікування на АТ та зазначені в п.1 завдань параметри у хворих.

3. Дослідити вплив програми комплексного лікування з використанням ультразвукових інгаляцій ліпіну (УІЛ) на АТ та зазначені в п.1 завдань показники.

4. Визначити вплив програми комплексного лікування з використанням УІЛ та його суміші з іпратропіумом бромідом і фенотеролом (ІБФ) на АТ та на вказані в п.1 завдань параметри.

5. Вдосконалити методику лікування ХОБ з нормальним рівнем АТ та із супутньою АГ і підвищити його ефективність шляхом диференційованого використання УІЛ або його суміші з ІБФ з попереднім проведенням функціональних проб з визначенням ВСР і параметрів ФЗД.

Об'єкт дослідження. Механізми функціональних ефектів комплексної терапевтичної програми лікування хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ та із супутньою АГ з використанням УІЛ або його суміші з ІБФ, призначених на підставі визначення особливостей ВСР і ФЗД.

Предмет дослідження. Особливості змін ВСР, ФЗД, гемостазу, про- і протизапального цитокінового профілю, локальних і системних процесів ліпопероксидації, фібринолізу і протеолізу у хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ та із супутньою АГ при застосуванні програми комплексного лікування з використанням УІЛ або його суміші з ІБФ.

Методи дослідження. Визначення параметрів ВСР проводили методом комп'ютерної електрокардіографії, ФЗД – методом комп'ютерної спірографії. Дослідження вмісту про- і протизапальних цитокінів у КВП хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ та із супутньою АГ проводили шляхом імуноферментного визначення інтерлейкіну-1 β (IL-1 β), фактора некрозу пухлин α (TNF- α), γ -інтерферону (IFN- γ) і трансформувального фактора росту β_1 (TGF β_1). Для аналізу змін гемокоагуляції досліджували активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ), визначали сумарну (СФА), неферментативну (НФА) і ферментативну фібринолітичну активність (ФФА) плазми, вміст фібриногену в плазмі крові, активність XIII фактора і антитромбіну III. Інтенсивність ліпопероксидації оцінювали за вмістом у КВП малонового діальдегіду (МДА) і рівнем вільних HS-груп, стан протирадикального захисту – за рівнем відновленого глутатіону (ВГ), активності каталази (АК) і супероксиддисмутази (СОД). Для визначення локальних змін фібринолізу досліджували інтенсивність сумарного, неферментативного та ферментативного КВП-індукованого лізису азофібрину. Стан системного і локального протеолізу та колагенолізу досліджували за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу. Оцінку ефективності комплексного лікування хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ та із супутньою АГ з використанням УІЛ і його суміші з ІБФ проводили на підставі результатів функціональних, коагулометричних, імуноферментних і біохімічних аналізів та клінічного перебігу захворювання.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше визначені особливості ВСР у хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ та із супутньою АГ і проведений комплексний аналіз впливу терапевтичної програми з використанням УІЛ або його суміші з ІБФ на зміни АТ, ФЗД і гемокоагуляції, локальну і системну динаміку ліпопероксидації, фібринолізу і протеолізу, а також на баланс між про- та протизапальними цитокінами у КВП. Встановлено, що у більшості хворих на ХОБ переважає активність парасимпатичної нервової системи, а у пацієнтів із супутньою АГ спостерігається високий симпатичний тонус. Показаний негативний вплив супутньої АГ на локальні і системні параметри ліпопероксидації, фібринолізу і протеолізу, баланс між про- і протизапальними цитокінами, а також на ФЗД і гемокоагуляцію.

Клінічно і патогенетично обґрунтовано доцільність диференційованого призначення в комплексному лікуванні хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ та із супутньою АГ УІЛ або його суміші з ІБФ. Встановлено позитивний вплив запропонованої терапії на АТ, показники ФЗД, ліпопероксидацію та антиоксидантний статус, на динаміку змін локального і системного фібринолізу і протеолізу, а також на параметри гемокоагуляції і локальний баланс між про- і протизапальними цитокінами.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено і впроваджено в практику спосіб стосовно підвищення рівня діагностики та ефективності терапії ХОБ з нормальним АТ та із супутньою АГ шляхом диференційованого включення в програму УІЛ або його суміші з ІБФ. Проведена комплексна оцінка ефективності лікування хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ та із супутньою АГ з використанням УІЛ або його суміші з ІБФ свідчить про суттєве покращання клінічного перебігу захворювання і позитивну динаміку показників ФЗД, що призвело до скорочення перебування хворих у стаціонарі в середньому на $2,1 \pm 0,2$ ліжко-дня і зменшило частоту рецидивів загострення ХОБ з $3,9 \pm 0,4$ до $2,4 \pm 0,3$ на рік.

За матеріалами дисертаційної роботи розроблено 2 рацпропозиції. Результати роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрах пропедевтики внутрішніх хвороб та фармакології, патофізіології, медичної хімії Буковинської державної медичної академії, а також у практичну охорону здоров'я (Чернівецькі міські лікарні №3 і №4, Чернівецька обласна клінічна лікарня, Новоселицька центральна районна лікарня Чернівецької області, Ровенська обласна клінічна лікарня).

Особистий внесок здобувача. Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено аналіз літературних джерел, клінічні та лабораторні дослідження. Дисертант самостійно провела набір і обробку фактичного матеріалу, написала всі розділи дисертації, разом з науковим керівником сформулювала висновки і практичні рекомендації. У наукових працях, опублікованих зі співавторами, дисертантом самостійно зібрано матеріал, здійснено огляд літератури за темою, проведено статистичну обробку даних, зроблено узагальнення та сформульовані висновки. При підготовці праць, які опубліковані у співавторстві, внесок дисертанта є основним, використано клінічний матеріал, огляд літератури і статистичні дані автора.

Апробація матеріалів дисертації. Основні наукові положення роботи доповідались і обговорювались на VI-му з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Чернівці, 2001), IX-му конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Луганськ-Київ-Чикаго, 2002), III-му з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (Київ, 2003), 58-й науково-практичній конференції студентів і молодих вчених Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця "Актуальні проблеми сучасної медицини" (Київ, 2003), II-й міжнародній науково-практичній

конференції “Динаміка наукових досліджень” (Дніпропетровськ, 2003-2004), на міжвузівській конференції молодих вчених “Медицина третього тисячоліття” (Харків, 2004), підсумкових наукових конференціях співробітників БДМА (Чернівці, 2001-2004).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них 4 статті у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (у тому числі 3 – самостійних). Отримано деклараційний патент України на винахід, надруковано 9 тез.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 247 сторінках машинопису і складається з вступу, семи розділів, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного використання здобутих результатів, списку використаних джерел літератури, додатків. Основний зміст дисертації викладено на 139 сторінках машинописного тексту, робота ілюстрована 66 таблицями. Список літератури включає 375 джерела, з них 120 – наукові праці іноземних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 168 осіб: 25 практично здорових (контроль) та 143 хворих на ХОБ без АГ та з супутньою АГ. Усі пацієнти госпіталізовані з приводу загострення ХОБ. Первинне обстеження проводили у першу добу після госпіталізації хворого, результати лікування оцінювали після двотижневого курсу терапії.

Серед обстежених хворих чоловіків було 62, жінок – 81. Середній вік хворих становив $48,7 \pm 1,2$ років (від 16 до 77 років). Пацієнти були розподілені на дві репрезентативні групи: I – 74 хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ, II – 69 пацієнтів, у яких виявлено ХОБ із супутньою АГ. Остання група включала 36 хворих на ХОБ із супутньою ГХ і 33 – з ІСГ. Діагностику та лікування АГ здійснювали відповідно до наказу МОЗ України №247 “Про заходи щодо поліпшення кардіологічної допомоги населенню України”. У хворих на ХОБ із супутньою ГХ АГ відповідала першому (м’яка) та другому (помірна) ступеням. Діагностику ХОБ проводили на підставі Міжнародної класифікації хвороб десятого перегляду (МКХ-10) і наказу МОЗ України від 30.12.99 за №311 “Інструкція по діагностиці, клінічній класифікації і лікуванню хронічного обструктивного бронхіту”. Ступінь тяжкості захворювання відповідав 1-2 стадіям ХОБ та I-II ступеням легеневої недостатності.

У залежності від виду комплексної терапевтичної програми хворі були розподілені на дві групи – контрольну і основну. Пацієнти контрольної групи отримували стандартне лікування: бронхолітики (інгаляційні антихолінергічні препарати, β_2 -агоністи та метилксантини), а також комбіновані дозовані інгаляторні засоби, мукорегуляторні і антибактеріальні препарати за показами. Окрім того, застосовували фізіотерапевтичні процедури (магнітотерапія, електрофорез). Хворим на ХОБ із супутньою АГ призначався один з гіпотензивних препаратів. Пацієнтам I і II

основної підгрупи А на 4-5-у добу стаціонарного лікування, окрім стандартної терапії, призначали УІЛ згідно рекомендацій В.О. Юхимця (1996). Хворим І і ІІ основної підгрупи В до стандартного лікувального комплексу додавали ультразвукові інгаляції суміші ліпіну з іпратропіумом бромідом і фенотеролом (УІЛ з ІБФ). Отриману суміш використовували у вигляді ультразвукових інгаляцій на інгаляторі “Мусон” (Росія), один раз на добу, впродовж 10-14 діб. Пацієнтам на ХОБ із супутньою АГ до 0,5 г ліпіну додавали 0,5 мл (10 крапель) водного розчину ІБФ. Хворим І і ІІ групи у якості мукорегуляторного препарату використовували пектосол – по 20-30 крапель три рази на добу після їжі впродовж 14 днів.

ВСР і ФЗД у хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ та із супутньою АГ до та після лікування визначали за допомогою комп’ютерного апарату “Кардіо плюс” (Україна). Стан ВНС вивчали за допомогою інтегральних параметрів регуляції серцевого ритму. На початку і наприкінці другого тижня лікування у всіх хворих зранку, натще, до прийому лікарських препаратів, проводили збір КВП. Для визначення гемокоагуляційних параметрів кров забирали з ліктьової вени, вранці натще. Дослідження вмісту цитокінів у КВП проводили на імуноферментному аналізаторі “Униплан-М” (Росія) за допомогою наборів реагентів “ProCon IL-1 β ” для визначення ІЛ-1 β (Росія) та “ProCon TNF α ” (ООО “Протеиновый контур”, Росія) для визначення TNF α . Вміст у КВП TGF- β 1 визначали методом імуноферментного аналізу реактивами “TGF- β 1 ELISA” фірми “DRG Instruments GmbH” (США), концентрацію інтерферону γ – “IFN γ ELISA KIT” фірми “DIACLONE Research” (Франція).

Результати досліджень опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу з визначенням t-критерію Ст’юдента за програмою “BioStat” (Гланц С., 1999).

Результати дослідження та їх обговорення. За наявності АГ спостерігався більш тяжкий перебіг ХОБ з частими і тривалими загостреннями, більш раннім розвитком і прогресуванням як легеневої, так і серцевої недостатності. Частіше відзначалися продуктивний кашель, виражений астено-невротичний синдром, порушення серцевого ритму у вигляді суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол. У більшості випадків підвищення АТ спостерігалось поза загостреннями ХОБ, однак у 18,7% спостережень АТ зростав у період загострення, іноді з розвитком класичних гіпертонічних кризів. У 70% випадків АГ виникала до маніфестації ХОБ, у 30% – обидва захворювання загострювались одночасно. Частота загострень ХОБ складала 3-4 рази на рік, в окремих випадках спостерігався безперервно-рецидивуючий перебіг захворювання. Використання у таких хворих бронхолітичних засобів у 35,6% випадків призводило до підвищення АТ, що вимагало додаткового призначення гіпотензивних препаратів. За даними комп’ютерної спірографії, у хворих на ХОБ без АГ у більшості випадків порушення бронхіальної прохідності локалізувалось на рівні великих, середніх і дрібних бронхів, що вказує на

генералізований тип бронхіальної обструкції. У хворих на ХОБ, поєднаний з АГ, мало місце більш виражене зниження показників ОФВ₁, ФЖЕЛ, МОШ₅₀ і МОШ₇₅ і СОШ_{25/75}.

При аналізі вегетативного гомеостазу виявлено, що в 29,0% випадків симпатико-парасимпатичний баланс був збережений, помірною перевагою симпатичної нервової системи спостерігалась у 21,0% пацієнтів, помірною і вираженою перевагою парасимпатичної нервової системи зустрічалась у 42,0% хворих. Регуляція серцевого ритму характеризувалась у більшості випадків стійкістю (41,0%), перехідний процес зустрічався у 18% випадків, дизрегуляція центрального типу – у 2,9%, дизрегуляція з перевагою симпатичної нервової системи – у 8,8% пацієнтів.

До початку лікування у хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ (І група) у КВП значно підвищувався вміст прозапальних цитокінів – ІЛ-1 β і TNF- α , а також TGF- β ₁ і IFN- γ . У хворих із супутньою АГ (ІІ група) вміст ІЛ-1 β , TNF- α , особливо TGF- β ₁ у КВП були достовірно вищими, ніж у хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ, у яких до початку лікування спостерігалось збільшення вмісту в КВП МДА у 2,2 рази (з 0,60 \pm 0,03 до 1,32 \pm 0,03 нмоль/1 мг білка, p<0,001). Водночас рівень ВГ у пацієнтів І групи зменшувався на 48,4% (з 0,62 \pm 0,04 до 0,32 \pm 0,01 мкмоль/1 мл, p<0,001), а у хворих з ГХ і ІСГ – на 31,6 і 53,2% (до 0,36 \pm 0,02 і 0,29 \pm 0,01, p<0,001) при зниженні АК на 61,9% (з 9,51 \pm 0,94 до 3,62 \pm 0,19 мкмоль Н₂O₂/хв на 1 мг білка, p<0,001), у хворих ІІ групи на 74,0 і 75,9% (до 2,47 \pm 0,19 і 2,29 \pm 0,18 мкмоль Н₂O₂/хв на 1 мг білка, p<0,001). Активність СОД у КВП зменшувалась на 46,8% (з 16,61 \pm 0,44 до 8,84 \pm 0,31 од/1 мг білка за 1 хв, p<0,001) і на 61,6% (до 6,38 \pm 0,29 од/1 мг білка за 1 хв, p<0,001) при поєднанні з ГХ, а у пацієнтів із ІСГ – на 60,6% (до 6,54 \pm 0,35 од/1 мг білка за 1 хв, p<0,001). У хворих на ХОБ із супутньою АГ рівень МДА у КВП був вищим, ніж у пацієнтів з нормальним АТ на 19,7 і 22,0% (p₁<0,001), тоді як АК і СОД були нижчими на 31,8, 36,7, 27,8 і 26,0%, відповідно (p₁<0,001).

Аналіз КВП-індукованого фібринолізу свідчив про зниження СФА у хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ на 43,2% (з 1,25 \pm 0,04 до 0,71 \pm 0,01 мкмоль азофібрину/1 мл за год, p<0,001). Причому НФА перевищувала контрольні показники на 38,5% (0,26 \pm 0,01 і 0,36 \pm 0,01 мкмоль азофібрину/1 мл за год, p<0,05), тоді як ФФА була меншою за контроль на 63,9% (0,97 \pm 0,05 і 0,35 \pm 0,01 мкмоль азофібрину/1 мл за год, p<0,001). У хворих на ХОБ з АГ інтенсивність лізису НМБ зростала у 2,3 рази (до 2,70 \pm 0,03 і 2,68 \pm 0,03 мкмоль азоальбуміну/1 мл за 1 год, p<0,001) і була вищою, ніж у пацієнтів І групи на 11,6 і 10,7% (p<0,001). КВП-індукований лізис ВМБ збільшувався відносно контролю у хворих на ХОБ з ГХ на 77% (до 2,55 \pm 0,07 мкмоль азоказеїну/1 мл за 1 год, p<0,001), а хворих на ХОБ, поєднаного з ІСГ – на 73,6% (до 2,50 \pm 0,06 мкмоль азоказеїну/1 мл за 1 год, p<0,001) і виявився більшим за такий показник у хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ на 17,0% і 14,7% (p₁<0,001), відповідно. У пацієнтів ІІ групи НФА була на 22,2% вищою, ніж у хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ (p₁<0,001). СФА

знижувалась на 39,2% (до $0,76 \pm 0,02$ і $0,73 \pm 0,02$ мкмоль азофібрину/1 мл за год, $p < 0,001$), а ферментативний фібриноліз був на 11,4 і 17,1% нижчим, ніж у пацієнтів I групи ($p_1 < 0,05$, $p_1 < 0,001$).

У хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ та з супутньою АГ встановлено дворазове підвищення еритроцитарного вмісту МДА відносно контролю та зниження рівня ВГ в крові на 42,4 і 45,7, 44,6% (до $0,53 \pm 0,01$ і $0,50 \pm 0,02$, $0,51 \pm 0,02$ мкмоль/1 мл, $p < 0,001$), відповідно. У пацієнтів I групи розпад НМБ зростав на 52,6% (з $3,50 \pm 0,10$ до $5,34 \pm 0,09$ мкмоль азоальбуміну/1 мл за 1 год, $p < 0,001$), у пацієнтів II групи – на 59,4 і 63,7% (до $5,58 \pm 0,10$ і до $5,73 \pm 0,09$ мкмоль азоальбуміну/1 мл за 1 год, $p < 0,001$). Лізис азоказеїну в крові у хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ перевищував показники у здорових осіб на 55,3% (відповідно $3,29 \pm 0,17$ і $5,11 \pm 0,04$ мкмоль азоказеїну/1 мл за 1 год, $p < 0,001$), тоді як у пацієнтів із супутньою ГХ і ІСГ він був вищим за контроль на 62,3 і 64,1% ($5,34 \pm 0,07$ і $5,40 \pm 0,08$ мкмоль азоказеїну/1 мл за 1 год, $p < 0,001$).

У хворих з нормальним АТ СФА зменшувалась на 30,6% (з $1,44 \pm 0,04$ до $1,00 \pm 0,03$), НФА – на 24,2% (з $0,62 \pm 0,03$ до $0,47 \pm 0,02$) і ФФА – на 34,6% (з $0,81 \pm 0,03$ до $0,53 \pm 0,02$) (мкмоль азофібрину/1 мл за год; $p < 0,001$). Вміст у крові фібриногену зростав на 9,6% (з $3,23 \pm 0,03$ до $3,54 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,001$) при зниженні на 13,7% активності XIII фактора згортання крові ($p < 0,001$) і скороченні АПТЧ на 22,2% ($p < 0,001$). Активність антитромбіну III знижувалась на 13,9% ($p < 0,001$). У хворих на ХОБ із супутньою АГ спостерігались подібні зміни плазмового фібринолізу, проте рівень фібриногену в крові був вищим, ніж у пацієнтів I групи на 13,3 і 14,7% ($p_1 < 0,001$), активність XIII фактора і АПТЧ у хворих із супутньою ГХ – нижчими на 8,0 і 8,8%, відповідно ($p_1 < 0,001$, $p_1 < 0,05$). Активність антитромбіну III при поєднанні ХОБ із ГХ і ІСГ була меншою на 8,4 і 7,5% ($p_1 < 0,001$), ніж у пацієнтів I групи. У динаміці стандартного лікування хворих на ХОБ із супутньою АГ спостерігався уповільнений темп регресії бронхообструктивного, інтоксикаційного і астено-вегетативного синдромів.

У хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ та із супутньою АГ з переважанням симпатичного тону та ізольованою обструкцією на рівні дрібних бронхів застосовували УІЛ. У разі включення до комплексного лікування УІЛ у хворих на ХОБ із супутньою АГ спостерігалось зниження САТ і ДАТ на 10-15 мм рт. ст. Зменшились скарги на головний біль, головокружіння, шум у вухах. У пацієнтів з нормальним АТ після комплексного лікування з використанням УІЛ ЧД була на 6,3% ($p_2 < 0,05$) нижчою відносно такої в контрольній групі, а $PO_{\text{вид}}$ і $CO_{\text{Ш}_{25/75}}$ були на 19,7 і 12,0% ($p_2 < 0,05$) вищими у разі використання УІЛ. У хворих на ХОБ із ГХ збільшення бронхіальної прохідності спостерігалось на рівні дрібних бронхів (на 28,6%) ($p_1 < 0,05$; $n=10$). При поєднанні ХОБ із ІСГ зростання $CO_{\text{Ш}_{25/75}}$ відбувалось за рахунок збільшення $MO_{\text{Ш}_{50\%}}$ – на 14,4% і $MO_{\text{Ш}_{75\%}}$ – на 27,5% ($p_1 < 0,05$, $p_1 < 0,001$).

При використанні у комплексній терапії УІЛ у хворих з нормальним АГ спостерігалось зниження рівня ІЛ-1 β на 16,7% (до 128,60 \pm 7,51 пг/мл, $p_1 < 0,05$), TNF- α – на 26,3% (до 121,50 \pm 5,52 пг/мл, $p_1 < 0,001$), IFN- γ – на 20,0% (до 131,00 \pm 5,04 пг/мл, $p_1 < 0,001$). Особливого зменшення зазнавав рівень TGF- β , який був на 35,0% ($p_2 < 0,001$) нижчим за такий у хворих контрольної групи. У пацієнтів із супутньою АГ при використанні УІЛ також спостерігалось зменшення вмісту TNF- α і TGF- β_1 ($p_1 < 0,05$). Інтенсивність ліпопероксидації і активність антиоксидантної системи у КВП хворих на ХОБ з нормальним АГ та у пацієнтів з ГХ і ІСГ основної підгрупи А характеризувалась більш вираженою позитивною динамікою, ніж при використанні стандартного лікування.

Відмічено суттєве зниження інтенсивності розпаду НМБ (на 29,8% – до 1,70 \pm 0,04 мкмоль азоальбуміну/1 мл за 1 год), лізису азоказеїну (на 29,4% – до 1,61 \pm 0,05 мкмоль азоказеїну/1 мл за 1 год) та активності трипсинових протеїназ (на 29,1% – до 0,61 \pm 0,02 мкг трипсинових еквівалентів/1 мл за 1 год, $p_1 < 0,001$) у хворих, лікованих із застосуванням УІЛ. КА КВП у пацієнтів основної групи після лікування зростала на 72,7% (з 0,11 \pm 0,01 до 0,19 \pm 0,01 мкмоль азоколу/1 мл за 1 год, $p_1 < 0,001$), хоча і залишалась меншою, ніж у здорових осіб, проте на 11,6% ($p_2 < 0,05$) була вищою, ніж у хворих контрольної групи. У пацієнтів із супутньою ГХ і ІСГ, порівняно з контрольною групою хворих, меншими були розпад НМБ відповідно на 15,0 і 13,0% ($p_2 < 0,001$, $p_2 < 0,05$), а також лізис азоказеїну при поєднанні ХОБ і ІСГ – на 14,2% ($p_2 < 0,05$). КА останньої групи на 48,0% ($p_2 < 0,001$) була вищою, ніж при використанні стандартного лікування.

Інтенсивність ферментативного фібринолізу у пацієнтів без АГ була на 35,6% ($p_2 < 0,001$) вищою в разі застосування УІЛ. У хворих на ХОБ з ГХ і ІСГ спостерігалось зростання ФФА на 66,7% (до 0,50 \pm 0,03 мкмоль азофібрину/1 мл за год, $p_1 < 0,001$) і 96,4%, (до 0,55 \pm 0,02 мкмоль азофібрину/1 мл за год, $p_1 < 0,001$), а зниження НФА досягало 34,0% (0,31 \pm 0,03 мкмоль азофібрину/1 мл за год, $p_1 < 0,05$) і 25,6% (0,32 \pm 0,02 мкмоль азофібрину/1 мл за год, $p_1 < 0,001$) (див. рис.).

У хворих на ХОБ з нормальним АГ та у пацієнтів з ГХ і ІСГ основної підгрупи А порівняно з використанням стандартного лікування більш суттєво знижувався в крові лізис азоальбуміну (на 27,0, 29,5 і 21,9% відповідно, $p_2 < 0,001$), а при поєднанні ХОБ з ГХ зменшувався розпад ВМБ (на 28,0%, $p_2 < 0,001$). Зміни в системі регуляції агрегатного стану крові у пацієнтів І групи під впливом комплексного лікування з використанням УІЛ характеризувались зниженням плазмової концентрації фібриногену на 4,7% (з 3,4 \pm 0,05 до 3,27 \pm 0,03 г/л, $p_1 < 0,05$) та збільшенням активності XIII фактора на 15,9% ($p_1 < 0,001$) внаслідок чого зазначені показники досягли контролю. Після лікування у хворих підгрупи ІА активність антитромбіну III на 9,8% була більшою ($p_2 < 0,001$), ніж у пацієнтів, які отримували стандартне лікування.

У хворих на ХОБ підгруп I B і II B з переважанням парасимпатичної регуляції серцевого ритму та бронхітичним варіантом генералізованої бронхіальної обструкції, у комплексній терапії використовували УІЛ з ІБФ. Наприкінці лікування у 88,9% пацієнтів було відмічено прискорення регресу проявів загострення захворювання. Покращення стану хворих характеризувалась поліпшенням сну та емоційного фону, підвищенням фізичної активності. При зниженні добової дози бронхолітиків підвищення АТ спостерігалось у меншій кількості випадків, ніж у хворих контрольної групи.

Після лікування у пацієнтів підгрупи I B ДО та $PO_{\text{вд}}$ і $PO_{\text{вид}}$ були вищими за такі у хворих контрольної групи на 18,9 та 11,7 і 22,8% ($p_2 < 0,05$) відповідно. У хворих з нормальним АТ при лікуванні з використанням УІЛ з ІБФ спостерігалось підвищення ФЖЕЛ – на 12,0% ($p_1 < 0,001$), $OФВ_1$ – на 20,7% ($p_1 < 0,001$) та $OФВ_1/ФЖЕЛ$ – на 5,6% ($p_1 < 0,05$). У пацієнтів підгрупи I B після лікування $OФВ_1$ був на 10,9% ($p_2 < 0,05$) більшим, ніж у хворих, які отримували стандартну терапію. Наприкінці лікування показники ПОШ, $МОШ_{25}$, $МОШ_{50}$, $МОШ_{75}$ та $СОШ_{25/75}$ також були вищими у хворих, які отримували УІЛ з ІБФ – на 14,4% ($p_2 < 0,05$), 22,0% ($p_2 < 0,001$), 21,6, 28,0 і 22,0% ($p_2 < 0,05$) відповідно. У пацієнтів із супутньою ГХ ДО зростав на 20,6% (до $452,50 \pm 22,81$, $p_1 < 0,05$), а $PO_{\text{вд}}$ і $PO_{\text{вид}}$ та МВЛ збільшувались від вихідного рівня на 21,4, 41,8 і 21,2% відповідно ($p_1 < 0,05$). У хворих із супутньою ІСГ покращення бронхіальної прохідності відбувалось на рівні дрібних бронхів, тоді як при поєднанні ХОБ із ГХ зростали такі показники, як $ПОШ_{\text{вд}}$, $МОШ_{50\%}$, $МОШ_{75\%}$ і $СОШ_{25/75\%}$.

При використанні УІЛ з ІБФ у пацієнтів із супутньою ГХ вміст у КВП ІЛ-1 β був на 29,6% ($p_2 < 0,001$) нижчим, ніж у хворих контрольної групи, а рівень TGF- β_1 і IFN- γ – на 42,3 і 39,4% ($p_2 < 0,05$). При поєднанні ХОБ з ІСГ концентрації ІЛ-1 β і IFN- γ були меншими у хворих основної групи, тоді як вміст у КВП TNF- α і TGF- β_1 ($p_2 > 0,05$) не відрізнявся від такого при застосуванні стандартної терапії. У пацієнтів із супутньою АГ застосування у лікувальному комплексі УІЛ з ІБФ призводило до більш суттєвого зниження вмісту у КВП МДА.

Використання УІЛ з ІБФ у хворих на ХОБ I групи наприкінці лікування сприяло нормалізації протеїнолітичної і колагенолітичної активності КВП, тоді як при стандартному лікуванні інтенсивність протеолізу залишалась достовірно вищою за контроль. У хворих на ХОБ із супутньою ІСГ, в лікувальному комплексі яких застосовували УІЛ з ІБФ, КА була вищою на 61,5% ($p_2 < 0,001$), а лізис азоальбуміну, навпаки, на 37,7% ($p_2 < 0,001$) нижчим, ніж при стандартному лікуванні. У пацієнтів із супутньою ГХ лізис низько- і високомолекулярних білків також був нижчим на 41,0 і 22,0% ($p_2 < 0,001$) відповідно. КА нормалізувалась і на 50,0% ($p_2 < 0,05$) перевищувала таку у хворих, які отримували стандартну терапію.

Аналізуючи гемостатичні параметри у хворих підгрупи I B, варто зазначити, що наприкінці лікування відбувалась нормалізація концентрації в крові фібриногену, активності XIII фактора і

антитромбіну III. АПТЧ подовжувався на 27,9% ($p_1 < 0,001$) відносно вихідного рівня і був на 15,4% вищим за такий у пацієнтів, які отримували стандартну терапію. У хворих на ХОБ із супутньою АГ після запропонованого лікування також спостерігалась позитивна динаміка параметрів гемостазу.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення результатів вивчення змін ВСР та ФЗД для диференційованого комплексного лікування хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ та із супутньою АГ з використанням ліпіну або його суміші з іпратропіумом бромідом і фенотеролом з урахуванням динаміки клінічних, функціональних, коагулометричних, цитокінових і біохімічних змін та нове вирішення наукової задачі, що полягає в обґрунтуванні доцільності і визначенні ефективності зазначеного лікування ХОБ у пацієнтів із супутніми ГХ і ІСГ.

1. За наявності АГ спостерігається більш тяжкий перебіг ХОБ з частими і тривалими загостреннями, раннім розвитком і прогресуванням як легеневої, так і серцевої недостатності. Частіше спостерігається продуктивний кашель, виражений астено-невротичний синдром з порушеннями серцевого ритму у вигляді суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол. У 18,7% хворих АТ зростає в період загострення ХОБ, іноді з розвитком класичних гіпертонічних кризів. У 30% випадків обидва захворювання загострюються одночасно. Використання у таких хворих бронхолітичних засобів у 35,6% випадків призводить до підвищення АТ, що потребує додаткового призначення гіпотензивних препаратів.

2. У разі включення до комплексного лікування ультразвукових інгаляцій ліпіну у хворих на ХОБ із супутньою АГ спостерігається зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску на 10-15 мм рт. ст. Зменшуються скарги на головний біль, головокружіння, шум у вухах. У хворих на ХОБ з переважанням парасимпатичної регуляції серцевого ритму та бронхітичним варіантом генералізованої бронхіальної обструкції, у комплексній терапії яких використовували ультразвукові інгаляції суміші ліпіну з іпратропіумом бромідом і фенотеролом, у 88,9% випадків відмічається прискорення регресу проявів загострення захворювання. Покращення стану пацієнтів характеризується поліпшенням сну і емоційного фону, підвищенням фізичної активності. При зниженні добової дози бронхолітиків підвищення АТ спостерігається у меншій кількості випадків, ніж у пацієнтів контрольної групи.

3. У значної частини (42%) хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ спостерігається стійке переважання парасимпатичної регуляції серцевого ритму. Водночас у хворих на ХОБ із супутньою АГ переважає тонус симпатичної нервової системи. Особливістю перебігу загострення ХОБ, поєднаного з АГ, є виражена обструкція на рівні середніх і дрібних бронхів, що у 18,7% випадків

супроводжується підвищенням АТ на тлі високого вмісту TGF- β_1 , МДА та активації протеолізу в КВП.

4. Стандартна програма комплексного лікування ХОБ у разі супутньої АГ недостатньо ефективно корегує порушення ФЗД. Збереження обструкції в проксимальному і дистальному відділах бронхіального дерева поєднується з високою інтенсивністю ліпопероксидації на тлі послаблення протирадикального захисту, активації нейтральних протеолітичних ензимів і кислих трипсиноподібних протеїназ при сталому порушенні структури фібринолітичної активності у КВП.

5. Використання ультразвукових інгаляцій ліпіну в комплексній терапії хворих на ХОБ із супутньою АГ збільшує ЖЄЛ за рахунок підвищення ДО і резервного об'єму видиху, покращує бронхіальну прохідність на рівні дрібних бронхів. Позитивні зміни клінічного перебігу захворювання супроводжуються зменшенням інтенсивності локальних процесів ліпопероксидації, збільшенням активності антиоксидантної системи, зниженням казеїнолітичної активності, активності трипсиноподібних протеїназ, підвищенням колагенолізу і нормалізацією структури локального фібринолізу.

6. Включення до лікувального комплексу ультразвукових інгаляцій суміші ліпіну з іпратропіумом бромідом і фенотеролом у хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ збільшує ЖЄЛ внаслідок підвищення дихального об'єму та резервних об'ємів вдиху і видиху при суттєвому покращенні бронхіальної прохідності на рівні великих, середніх та дрібних бронхів, що відбувається на тлі пригнічення локальних процесів ліпопероксидації і значного покращення антиоксидантного статусу на рівні бронхоальвеолярного апарату, що супроводжується покращенням співвідношення показників про- і антиоксидантної систем крові та гемостазу.

7. Комплексне лікування хворих на ХОБ і АГ з використанням ультразвукових інгаляцій ліпіну з іпратропіумом бромідом і фенотеролом сприяє суттєвому зниженню протеолітичної і зростанню ферментативної фібринолітичної активності КВП, що свідчить про зниження ступеня запальної реакції в бронхіальному дереві і супроводжується значним зменшенням прозапальних цитокінів – IL-1 β , TNF- α , а також IFN- γ та TGF- β_1 . Сумарна фібринолітична активність крові зростає за рахунок підвищення ферментативного і неферментативного фібринолізу на тлі зниження інтенсивності лізису азоальбуміну, азоказеїну, активності трипсиноподібних протеїназ, нормалізації основних гемостатичних параметрів і відновлення протизгортаючого потенціалу крові у пацієнтів з нормальним рівнем АТ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для уточнення ступеня тяжкості, особливостей перебігу і підвищення ефективності лікування хворих на ХОБ із супутньою АГ у комплексне обстеження доцільно включити

дослідження варіабельності серцевого ритму, а також визначення про- і протизапальних цитокінів, про- і антиоксидантних систем, інтенсивності протеолізу і фібринолізу в конденсаті видихуваного повітря.

2. Результати роботи свідчать про доцільність використання в комплексному лікуванні хворих на ХОБ із супутньою АГ ультразвукових інгаляцій ліпіну та його суміші з іпратропіумом бромідом і фенотеролом, що сприяє прискореному регресу клінічних проявів загострення, покращенню співвідношень параметрів про- і протизапальних цитокінів, гемостазу, системних і локальних процесів ліпопероксидації, протеолізу і фібринолізу.

3. Для оптимізації диференційованого лікування з використанням ультразвукових інгаляцій ліпіну і його суміші з іпратропіумом бромідом і фенотеролом рекомендовано проводити попередній аналіз варіабельності серцевого ритму та визначення типу бронхіальної обструкції за даними комп'ютерної спірографії. При переважанні симпатичної активності та ізольованій обструкції на рівні дрібних бронхів слід призначати щоденно ультразвукові інгаляції ліпіну 7-14 сеансів на курс. У разі переважання активності парасимпатичної нервової системи та при бронхіальному варіанті генералізованої бронхіальної обструкції доцільно призначати ультразвукові інгаляції суміші ліпіну з іпратропіумом бромідом і фенотеролом.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ступницька Г.Я. Вплив комплексного лікування з використанням ліпіну на протеолітичну активність конденсату видихуваного повітря і функцію зовнішнього дихання у хворих на хронічний обструктивний бронхіт // Медична хімія. - 2003. - Т. 5, №4. - С. 35-38.

2. Ступницька Г.Я. Вплив комплексного лікування хворих на хронічний обструктивний бронхіт з використанням ліпіну на фібринолітичну активність конденсату видихуваного повітря // Вісник наукових досліджень. - 2003. - №4. - С. 22-24.

3. Ступницька Г.Я. Характеристика змін протеолітичної активності конденсату видихуваного повітря при використанні в комплексній терапії хронічного обструктивного бронхіту інгаляцій суміші ліпіну з беродуалом // Буковинський медичний вісник. - 2003. - Т. 7, №4. - С. 113-116.

4. Ступницька Г.Я., Волошин О.І. Вплив ультразвукових інгаляцій ліпіну на вміст у конденсаті видихуваного повітря про- і протизапальних цитокінів у хворих на хронічний обструктивний бронхіт із супутньою артеріальною гіпертензією // Буковинський медичний вісник. - 2004. - Т. 8, №1. - С. 117-121 (дисертантом проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті).

5. Ступницька Г.Я., Волошин О.І. Спосіб підвищення ефективності лікування бронхообструктивного синдрому у хворих на хронічний обструктивний бронхіт // Патент 63778 А України, А61М11/00 А61К31/00. - №2003065850, заявл. 24.06.2003; Опубл. 15.01.2004; Бюл. №1.

6. Ступницька Г.Я., Гомзяк М.І., Малкович Н.М. Клініко-функціональні показники у хворих на хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) з використанням у комплексній терапії пектосолу // Праці ІХ конгресу світової федерації укр. лікарських т-в. - Луганськ-Київ-Чикаго, 2002. - С. 232 (автором проведено збір матеріалу, його аналіз, розробка висновків).

7. Малкович Н.М., Ступницька А.Я., Окіпняк І.В. Роль сучасних інструментальних методів дослідження у виборі інгаляційної терапії хворих на хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) // Праці ІХ конгресу світової федерації укр. лікарських т-в. - Луганськ-Київ-Чикаго, 2002. - С. 222 (дисертантом виконано клінічні і інструментальні дослідження, проведений їх аналіз).

8. Ступницька Г.Я. Стан фібринолітичної активності крові у хворих на хронічний бронхіт при використанні пектосолу та настоянки *Filipendula hexapetale* // Праці 83-ї підсумкової наукової конференції співробітників Буковинської державної медичної академії, присвяченої 10-й річниці незалежності України “Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини”. - Чернівці, 2002. - С. 105-108.

9. Ступницька Г.Я. Характеристика протеолітичної активності конденсату видихуваного повітря у хворих на хронічний обструктивний бронхіт в період загострення // Укр. пульмонолог. журнал.- 2003.- №2. - С.365.

10. Ступницька Г.Я., Пянковська Н.В., Малкович Н.М. Терапевтична ефективність застосування ліпіну та пектосолу у хворих на хронічний бронхіт // Вісник Вінницького державного медичного університету. - 2003. - Т.7, №1/1. - С. 189 (дисертант виконала клінічні, інструментальні та біохімічні дослідження, їх аналіз).

11. Ступницька Г.Я. Стан вегетативної нервової системи у хворих на хронічний обструктивний бронхіт // Праці 58-ої науково-практичної конференції студентів і молодих вчених Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця “Актуальні проблеми сучасної медицини” з міжнародною участю. - К., 2003. - С. 149.

12. Ступницька Г.Я., Малкович Н.М. Вплив комплексної терапії з використанням ультразвукових інгаляцій суміші ліпіну і беродуалу на інтенсивність ліпопероксидації і протеолізу в конденсаті видихуваного повітря у хворих на хронічний обструктивний бронхіт // Праці ІІ-ої міжнародної науково-практичної конференції “Динаміка наукових досліджень 2003”. - Дніпропетровськ, Луганськ, Чернівці, 2003. - Т.15. - С. 30-31 (автором виконана основна частина матеріалу та її аналіз).

13. Ступницька Г.Я. Вплив комплексного лікування з використанням ультразвукових інгаляцій ліпіну і беродуалу на показники про- і протизапальних цитокінів у конденсаті

видихуваного повітря у хворих на хронічний обструктивний бронхіт // Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених. - Харків, 2004. - С. 77-78.

14. Волошин О.І., Малкович Н.М., Ступницька Г.Я. Перспективи застосування препаратів природнього походження вітчизняного виробництва у практиці пульмонолога // Матеріали VII міжнародної науково-практичної конференції “Наука і освіта 2004”. - Дніпропетровськ, 2004. - С. 9-10 (дисертантом особисто проведені дослідження і описані властивості ліпіну).

АНОТАЦІЯ

Ступницька Г.Я. Патогенетичне обґрунтування та клінічна оцінка диференційованого лікування хворих на артеріальну гіпертензію і хронічний обструктивний бронхіт. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2004.

Дисертація присвячена проблемі підвищення ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію та ХОБ шляхом диференційованого застосування в стандартній терапевтичній програмі ультразвукових інгаляцій ліпіну або його суміші з іпратропіумом бромідом і фенотеролом з оцінкою впливу останніх на ліпопероксидацію, гемостаз, протеоліз та баланс між про- і протизапальними цитокінами.

Встановлено, що при поєднанні ХОБ і АГ більш тяжкий перебіг ХОБ характеризується частими і тривалими загостреннями, раннім розвитком і прогресуванням як легеневої, так і серцевої недостатності. У 35,6% таких хворих використання бронхолітичних засобів призводить до підвищення АТ. У хворих на ХОБ із супутньою АГ переважає тонус симпатичної нервової системи з частими порушеннями ритму серця у вигляді суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол. Виражена обструкція дрібних бронхів у 18,7% випадків супроводжується підвищенням АТ на тлі високого вмісту TGF- β_1 і МДА та активації протеолізу в КВП.

Використання ультразвукових інгаляцій ліпіну в комплексній терапії хворих на ХОБ із супутньою АГ при переважанні симпатичного тонузу прискорює регрес клінічних проявів хвороби, сприяє зниженню АТ, збільшує ЖЄЛ, покращує бронхіальну прохідність на рівні дрібних бронхів, що супроводжується зменшенням інтенсивності локальних процесів ліпопероксидації, збільшенням активності антиоксидантної системи, зниженням казеїнолітичної активності, активності трипсиноподібних протеїназ, підвищенням колагенолізу і нормалізацією структури локального фібринолізу. При переважанні парасимпатичної регуляції серцевого ритму та бронхітичному варіанті генералізованої бронхіальної обструкції ультразвукові інгаляції суміші

ліпіну з іпратропіумом бромідом і фенотеролом у 88,9% випадків сприяють прискореному регресу проявів загострення захворювання. Суттєво зростає бронхіальна прохідність, пригнічуються процеси ліпопероксидації, значно покращується антиоксидантний статус на рівні бронхоальвеолярного апарату, що супроводжується наближенням до нормального локального балансу між прозапальними IL-1 β , TNF- α , IFN- γ та протизапальним TGF- β_1 .

Ключові слова: хронічний обструктивний бронхіт, артеріальна гіпертензія, серцевий ритм, цитокіни, ліпопероксидація, фібриноліз, протеоліз.

АННОТАЦІЯ

Ступницкая А.Я. Патогенетическое обоснование и клиническая оценка дифференцированного лечения больных с артериальной гипертензией и хроническим обструктивным бронхитом. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02– внутренние болезни. – Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. – Киев, 2004.

Диссертация посвящена проблеме повышения эффективности лечения больных с сочетанием хронического обструктивного бронхита (ХОБ) и артериальной гипертензии (АГ) путем дифференцированного применения в стандартной терапевтической программе ультразвуковых ингаляций липина или его смеси с ипратропиумом бромидом и фенотеролом с оценкой влияния на липопероксидацию, гемостаз, протеолиз и баланс между про- и противовоспалительными цитокинами. Установлено, что при сочетании ХОБ и АГ более тяжелое течение ХОБ характеризуется частыми и продолжительными обострениями, более ранним развитием и прогрессированием как легочной, так и сердечной недостаточности. У 35,6% таких больных использование бронхолитических средств приводит к повышению артериального давления (АД), что требует дополнительного назначения гипотензивных препаратов. У больных с ХОБ при сопутствующей АГ преобладает тонус симпатической нервной системы с частым нарушением ритма сердца в виде суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол. Особенностью течения обострения ХОБ, сочетанного с АГ, является более выраженная обструкция мелких бронхов, что в 18,7% случаев сопровождается повышением АД на фоне высокого содержания TGF- β_1 и МДА и активации протеолиза в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ).

Использование ультразвуковых ингаляций липина в комплексной терапии больных ХОБ с сопутствующей АГ при преобладании симпатического тонуса и изолированной обструкции на уровне мелких бронхов ускоряет регресс клинических проявлений болезни, способствует снижению систолического и диастолического АД, увеличивает ЖЕЛ за счет повышения ДО и

резервного объема выдоха, улучшает бронхиальную проходимость на уровне мелких бронхов. Позитивные изменения клинического течения заболевания сопровождаются уменьшением интенсивности локальных процессов липопероксидации, увеличением активности антиоксидантной системы, снижением казеинолитической активности, активности трипсиноподобных протеиназ, повышением коллагенолиза и нормализацией структуры локального фибринолиза. При включении в комплексное лечение ультразвуковых ингаляций с липином АД у больных ХОБ и АГ уменьшается на 10-15 мм рт. ст. При преобладании парасимпатической регуляции сердечного ритма и бронхитическом варианте генерализованной бронхиальной обструкции ультразвуковые ингаляции смеси липина с ипратропиумом бромидом и фенотеролом в 88,9% случаях ускоряют регресс обострения заболевания. ЖЕЛ увеличивается при существенном улучшении бронхиальной проходимости на уровне больших, средних и мелких бронхов, что происходит на фоне угнетения локальных процессов липопероксидации и значительного улучшения антиоксидантного статуса на уровне бронхоальвеолярного аппарата и сопровождается нормализацией соотношения показателей про- и антиоксидантной систем крови и гемостаза, приближением к нормальному локальному балансу между провоспалительными IL-1 β , TNF- α , IFN- γ и противовоспалительным TGF- β ₁.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что для уточнения степени тяжести, особенностей протекания и увеличения эффективности лечения больных ХОБ с сопутствующей АГ в комплекс обследований больных целесообразно включить исследование вариабельности сердечного ритма, а также определение про- и противовоспалительных цитокинов, про- и антиоксидантной системы, интенсивность протеолиза и фибринолиза в КВВ. Для оптимизации дифференцированного лечения с использованием ультразвуковых ингаляций липина и его смеси с ипратропиумом бромидом и фенотеролом рекомендовано проводить предварительный анализ вариабельности сердечного ритма и определение типа бронхиальной обструкции по данным компьютерной спирографии. При превалировании симпатической активности и изолированной обструкции на уровне мелких бронхов следует назначать ежедневно ультразвуковые ингаляции с липином 7-14 сеансов на курс. В случае превалирования активности парасимпатической нервной системы и при бронхитическом варианте генерализованной бронхиальной обструкции целесообразно назначать ультразвуковые ингаляции смеси липина с ипратропиумом бромидом и фенотеролом.

Ключевые слова: хронический обструктивный бронхит, артериальная гипертензия, сердечный ритм, цитокины, липопероксидация, фибринолиз, протеолиз.

SUMMARY

Stupnytska G.Ya. – Pathogenetic substantiation and clinical estimation of differentiation treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive bronchitis. – Manuscript.

Thesis for obtaining degree of candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.02. – Internal Diseases. – P.L. Shupyk Kyiv Medical Academy for Postgraduate Education. Ukrainian Ministry of Public Health, Kyiv, 2004.

The thesis deals with the problem of improving efficacy of treating patients with arterial hypertension (AH) and chronic obstructive bronchitis (COB) by means of differentiation use in the standard therapeutic program lipin ultrasound inhalation or its mixture with ipratropium bromide and phenoterol estimating the latter influence upon lipoperoxidation, hemostasis, proteolysis and balance between pro- and anti-inflammatory cytokines.

The combination of COB and AH has been found to aggravate the course of COB characterized by frequent and prolonged exacerbation, early development and progress both pulmonary and cardiac failure. In 35,6% of cases the application of broncholytic means results in AH increase. Patients afflicted with COB accompanied by AH possess tonus of the sympathetic nervous system with frequent disorders of the cardiac rhythm. Expressed obstruction of the minor bronchi in 18,7% cases is accompanied by AH increase on the background of a high level TGF- β_1 and malonic dialdehyde (MDA) and proteolytic activation in expired air condensate.

Application of lipin ultrasound inhalation in the complex therapy of patients with COB and accompanying AH with prevailing sympathetic tonus promotes regression of clinical manifestation of the disease, AH reduction, increases vital capacity of the lungs, improves bronchial permeability on the level of the minor bronchi which is accompanied by reducing intensity of lipoperoxidation local processes, increasing antioxidant system activity, decreasing caseinolytic activity, tripsi-like proteinases activity, increasing collagenolysis and normalization of the local fibrinolysis structure. In case of prevailing parasympathetic regulation of the cardiac rhythm and bronchitic variant of generalized phenoterol in 88.9% cases promote rapid regression of the disease exacerbation. Bronchial permeability substantially increases, lipoperoxidation processes are inhibited, antioxidant status substantially improves on the level of bronchoalveolar apparatus which is accompanied by practically normal local balance between proinflammatory IL-1 β , TNF- α . IFN- γ and anti-inflammatory TGF- β_1 .

Key words: chronic obstructive bronchitis, arterial hypertension, cardiac rhythm, cytokines, lipoperoxidation, fibrinolysis, proteolysis.