

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО

ПРИСТУПА Людмила Никодимівна

УДК: 616.248-008.9-071-085-084

**БРОНХІАЛЬНА АСТМА ТА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: ОБҐРУНТУВАННЯ
ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ**

14.01.27 – пульмонологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Київ – 2006

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у медичному інституті Сумського державного університету Міністерства освіти та науки України.

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор Орловський Віктор Феліксович, Сумський державний університет Міністерства освіти та науки України, завідувач кафедри внутрішньої медицини.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Шуба Неоніла Михайлівна, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри терапії та ревматології;

доктор медичних наук, професор Свінціцький Анатолій Станіславович, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри госпітальної терапії № 2;

доктор медичних наук, професор Вакалюк Ігор Петрович, Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри терапії №3 з курсом сестринської справи.

Провідна установа - Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, кафедра факультетської терапії та ендокринології.

Захист відбудеться „25” вересня 2006 р. о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України (03680, м. Київ, вул. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України (м. Київ, вул. Амосова, 10).

Автореферат розісланий „22” серпня 2006 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради

Ж.Б. Бегоулева

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У медичній практиці особливо складною проблемою є синтропії захворювань, які мають спільні чи близькі етіологічні і/чи патогенетичні чинники. Зокрема, актуальними та мало вивченими є інтерферуючі синтропії, при яких захворювання, що виникло на фоні попереднього, обтяжує його перебіг (Крылов А.А., 2000). Прикладом такої є асоціація бронхіальної астми (БА) та метаболічного синдрому (МС).

Вивченню ізольованого перебігу БА і МС присвячені численні дослідження, які дозволили з'ясувати суть кожного із захворювань, розробити алгоритми їх діагностики та програми лікувально-профілактичних заходів (Швец Н.И. и соавт., 2002; Мітченко О.І. і співавт., 2003; Феценко Ю.І., 2005). Особливої актуальності набуває проблема асоціації БА та ожиріння, яке є ключовим чинником розвитку МС. Вісцеральна жирова тканина (ВЖТ) є активним ендокринним органом, що продукує ангіотензин, естрогени, лептин, інгібітор активатора плазміногена-1, прозапальні цитокіни (Bastard J. et al., 2000; Lyngs D. et al., 2002). Це призводить до імунних, метаболічних, ендокринних, гемостатичних зрушень, результатом яких є артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), цукровий діабет (ЦД) (Аметов А.С. и соавт., 2004; Каминский А.В., 2005).

За даними ВООЗ, надмірна вага відмічається у 60 % населення економічно розвинених держав, МС - у 15-25 %, а у старших вікових групах - у 50 % (Дороднева Е.Ф. и соавт., 2002; Бессесен Г.Д. и соавт., 2004).

Встановлено, що ожиріння є предиктором виникнення БА та чинником, що обтяжує її перебіг. Механізмами його впливу є бронхіальна гіперреактивність, гастроєзофагеальний рефлюкс, порушення функції зовнішнього дихання (ФЗД) та імунологічні механізми, що базуються на біологічній активності жирової тканини (Varner A. et al., 2000; Lorentzen M.N. et al., 2001; Litongua A.A. et al., 2002; Chinn S. et al., 2002).

У літературі немає повідомлень про поєднання БА та МС, хоча є низка даних стосовно асоціації БА з його окремими компонентами: ожирінням (Царев В.П., 2002; Luder E. et al., 2004), АГ (Зодионченко В.С. и соавт., 2000; Бобров В.А. и соавт., 2003), ІХС (Мостовий Ю.М. і співавт., 2001), ЦД (Zhang H.H. et al., 2002; Титова Е.А., 2003). Отже, на сьогоднішній день проблема поєданого перебігу БА та МС є невивченою і становить вагомий науковий інтерес. Невідомими лишаються особливості клінічного перебігу, порушення ФЗД, ефективність загальноприйнятого лікування (ЗПЛ) у порівнянні із

пацієнтами з ізольованою БА, а також біологічні механізми, що поєднують дані захворювання, вивчення яких може дати наукове обґрунтування для розроблення та впровадження різних методів їх корекції, що сприятиме підвищенню ефективності лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної праці медичного інституту Сумського державного університету “Вивчення стану здоров'я дитячого та дорослого населення Сумської області в умовах впливу соціальних, економічних та екологічних факторів” (державний реєстраційний номер 0101U002098), у якій здобувач була відповідальним виконавцем роботи.

Мета дослідження - Оптимізація лікування бронхіальної астми у поєднанні з метаболічним синдромом на підставі своєчасної діагностики його компонентів, вивчення асоційованих механізмів патогенетичних зрушень в імунній і протеолітичній системах та їх корекції.

Задачі дослідження:

1. З'ясувати частоту метаболічного синдрому у хворих на бронхіальну астму.
2. Провести порівняльний аналіз особливостей клінічного перебігу, порушення функції зовнішнього дихання у хворих на ізольовану бронхіальну астму та при поєднанні її з вісцеральним ожирінням і метаболічним синдромом.
3. Визначити специфіку змін показників клітинного імунітету, рецепторної функції нейтрофільних гранулоцитів і цитокинової регуляції у хворих на бронхіальну астму при поєднанні з метаболічним синдромом.
4. З'ясувати особливості апоптозу імунокомпетентних клітин у хворих із асоціацією бронхіальної астми та метаболічного синдрому.
5. Дослідити зрушення у протеолітичній системі у хворих на бронхіальну астму за наявності метаболічного синдрому.
6. Розробити на підставі отриманих результатів дослідження алгоритм диференційованого медикаментозного лікування хворих на бронхіальну астму у поєднанні з метаболічним синдромом та оцінити його вплив на клінічний перебіг бронхіальної астми, стан імунної системи.
7. Виявити зрушення в імунній та протеолітичній системах, вуглеводному та ліпідному обміні у хворих на бронхіальну астму із вісцеральним типом жировідкладення і розробити методи їх медикаментозної та немедикаментозної корекції.
8. Оцінити стан імунної та протеолітичної систем у хворих на тяжку бронхіальну астму, ускладнену синдромом Іценко-Кушинга, та ефективність поліоксидонію.

Об'єкт дослідження - поєднання бронхіальної астми та метаболічного синдрому.

Предмет дослідження - клініко-патогенетичні аспекти перебігу бронхіальної астми за наявності вісцерального типу жировідкладення та метаболічного синдрому, діагностика, лікування та профілактика.

Методи дослідження: загальноприйняті клінічні, лабораторні та інструментальні – для діагностики БА та МС; антропометричні – для діагностики ожиріння та його типу; імуноферментний - для визначення вмісту цитокінів і кортизолу; непрямий імуофлюоресцентний - для фенотипування мононуклеарів і нейтрофільних гранулоцитів (НГ) та вивчення рівня їх апоптозу з метою оцінки механізмів імунної відповіді. Проводили вивчення показників системи протеолізу, вуглеводного та ліпідного обмінів з метою уточнення окремих ланок формування обтяжливого впливу вісцерального типу жировідкладення (ВТЖ) та МС на перебіг БА.

Наукова новизна одержаних результатів. Сформульовано концепцію визначальних чинників і патогенетичних механізмів формування обтяжливого впливу МС на перебіг БА завдяки дослідженню показників клітинного імунітету, апоптозу імунокомпетентних клітин (ІКК), цитокінової регуляції, системи протеази-антипротеази. Встановлено, що основними патогенетичними механізмами є: посилення імунного запалення (гіперпродукція прозапальних цитокінів – ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-б, ІФН-г, гіперекспресія активаційних маркерів лімфоцитів - CD25⁺, HLA-DR⁺ і молекул адгезії - CD11b⁺, CD54⁺, підвищення експресії CD11b⁺, CD16⁺, CD25⁺ НГ, посилення Th₂-відповіді (підвищення вмісту ІЛ-4, CD22⁺, CD23⁺), зниження неспецифічного захисту (зменшення вмісту цитотоксичних клітин CD8⁺, CD16⁺, CD71⁺) й активності фібринолізу.

Дістало подальшого розвитку дослідження біологічних механізмів взаємозв'язку ВТЖ та БА з боку імунної та протеолітичної систем. Встановлено, що виразність змін параметрів названих систем зростає у міру збільшення індексу маси тіла (ІМТ). Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-б), білків гострої фази запалення та ІМТ і об'ємом вісцеральної жирової тканини пацієнтів.

Особливості впливу ступеневої протизапальної терапії у хворих на БА у поєднанні із ВТЖ та МС на показники імунної та протеолітичної систем полягають у неповній ліквідації зрушень у зазначених системах у фазу відносної клінічної ремісії.

Розроблено новий метод патогенетично модифікованого лікування із використанням поліоксидонію (ПО) у хворих на БА з вісцеральним ожирінням (ВО) і при поєднанні її із МС, доведено його клініко-імунологічну ефективність на відміну від хворих на БА, ускладнену синдромом Іценко-Кушинга.

Показано, що доповнення терапії хворих на БА у поєднанні із ВТЖ симвастатином посилювало протизапальну активність лікування шляхом поліпшення показників системи протеолізу, цитокінової регуляції та клітинного імунітету навіть за відсутності змін з боку ліпідограми.

Встановлено позитивний вплив розвантажувально-дієтичної терапії (РДТ) на клінічний перебіг, стан клітинного імунітету, цитокінової регуляції, системи протеолізу при асоціації БА із ВО.

За результатами дослідження оформлено заявки на патенти на винахід: “Спосіб лікування хворих на бронхіальну астму у поєднанні з метаболічним синдромом” МКІ А61К31/00 (№ 20040503983 від

25.05.2004 року); “Спосіб лікування хворих на бронхіальну астму у поєднанні із аліментарно-конституційним ожирінням” МКІ А61К31/00 (№ 20040503989 від 25.05.2004 року).

Практичне значення одержаних результатів. МС діагностовано у 32,9 % хворих на БА, а за наявності вісцерального типу жировідкладення та ІМТ 25-29,9 кг/м² – у 46,1 %, а при ІМТ вищому 30 кг/м² – у 72,7 %, що доводить необхідність активного виявлення у хворих на БА із ЗМТ проявів МС – вісцерального ожиріння, АГ, дисліпідемії, порушення толерантності до глюкози, ЦД із обов’язковим включенням до обстеження визначення антропометричних параметрів, артеріального тиску, вмісту ліпідів, глюкози, проведення тесту толерантності до глюкози, незважаючи на рівень глікемії натще.

Доведено, що поєднання БА із ВТЖ супроводжується вираженими та стійкими порушеннями з боку клітинного імунітету, протеолітичної системи, вмісту про- та протизапальних цитокінів, апоптозу ІКК, що дозволило розкрити закономірності формування його обтяжливого впливу та визначити ланки, які потребують корекції як з метою ліквідації виявлених зрушень у досліджуваних системах, так і з метою попередження формування повного МС.

Розроблено рекомендації щодо попередження формування повного МС у хворих на БА із ВТЖ з використанням симвастатину та РДТ, що коригує порушення вуглеводного і ліпідного метаболізму, активність запального процесу шляхом впливу на цитокінову регуляцію, клітинно-молекулярні механізми запалення та систему протеолізу.

Доведено, що при асоціації БА із МС спостерігаються більш тяжкий її перебіг, поглиблення зрушень з боку функції зовнішнього дихання за рахунок вагоміших змін параметрів імунної та протеолітичної систем, які не ліквідовуються завдяки застосуванню ЗПЛ.

Як критерії ефективності лікування запропоновано використовувати маркери активації (CD25⁺, HLA-DR⁺), молекули адгезії (CD11b⁺, CD54⁺) мононуклеарів і нейтрофілів, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-б, сумарну та еластазоподібну активність, вміст білків гострої фази запалення (б₁-інгібітора протеїназ, б₂-макроглобуліну).

При асоціації БА та МС комплексне лікування із залученням ПО має більш виражений вплив на клінічні прояви захворювання у порівнянні із традиційною терапією, завдячуючи його імуномодуючому, протизапальному і протиалергічному ефектам.

Запропоновано принципово новий підхід до створення диференціальної комплексної програми обстеження та лікування хворих на БА у поєднанні із ВТЖ та МС, яку можна застосовувати в умовах стаціонарного та амбулаторно-поліклінічного лікування. Практичні рекомендації дають можливість підвищити ефективність лікування, прискорити настання ремісії, продовжити її тривалість.

Впровадження у практику. Результати дисертаційного дослідження впроваджено в обласному госпіталі інвалідів війни та лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівців, Івано-Франківському обласному фтизіопульмонологічному центрі, Запорізькій обласній клінічній лікарні, клінічній лікарні „Феофанія” м. Києва, міській клінічній лікарні №5 м. Полтави, міській клінічній лікарні №7 м.

Дніпропетровська, консультативно-лікувальному центрі м. Тернополя, Сумській обласній клінічній лікарні. Матеріали роботи використовуються у навчальному процесі на профільних кафедрах медичного інституту Сумського державного університету та Тернопільського медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою роботою здобувача. Дисертанткою самостійно проаналізовані наукова література та патентна інформація з проблеми поєданого перебігу БА із компонентами МС, доведені пріоритетність, доцільність і необхідність здійснення роботи, визначені мета, завдання, обсяг та методи дослідження, якими вона досконало оволоділа. Автор самостійно проводила формування груп хворих, клінічні та імунологічні обстеження, первинну обробку та статистичний аналіз результатів дослідження. Здобувачем написано всі розділи роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження у медичну практику, узагальнено та підготовлено до публікації результати досліджень.

Робота виконана на базі пульмонологічного відділення Сумської обласної клінічної лікарні. Дослідження імунологічних та біохімічних показників здійснювалося у лабораторії обласного диспансеру радіаційного захисту населення м. Сум. Автор вдячна співробітникам даних підрозділів за надану допомогу.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційного дослідження були представлені на Міжнародній науково-практичній конференції “Проблеми післядипломної освіти у класичному університеті України та актуальні питання сімейної медицини” (Ужгород, 2001); Пленумі Українського товариства терапевтів (Київ, 2001); науковому симпозиумі “Розвантажувально-дієтична терапія і низькокалорійна дієта в клініці внутрішніх захворювань” (Тернопіль, 2001); III з’їзді фтизіатрів і пульмонологів (Київ, 2003); науково-практичних конференціях: “Перспективи розвитку сімейної медицини” (Луганськ, 2003); “Сучасні методи діагностики і лікування в клініці внутрішніх хвороб” (Вінниця, 2004); “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” (Тернопіль, 2002, 2004); “Терапевтичні читання пам’яті академіка Л.Т. Малої” (Харків, 2004); “Імунотропні препарати в клінічній практиці” (Київ, 2004); XV з’їзді терапевтів України (Київ, 2004); I Всеросійській конференції “Фізіологія імунної системи” та I Всеросійській конференції з імунотерапії (Сочі, 2003); 78-й підсумковій науковій конференції молодих вчених з міжнародною участю (Чернівці, 2004); міждисциплінарній науково-практичній конференції “Актуальні аспекти проблеми ожиріння” (Запоріжжя, 2004); науково-практичних конференціях: “Клініка, діагностика та лікування симптоматичних артеріальних гіпертензій” (Запоріжжя, 2004), “Новітні технології в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб” (Харків, 2004), “Здобутки і перспективи клінічної терапії та ендокринології” (Тернопіль, 2004), “Сучасні аспекти ожиріння: клініка, діагностика, лікування” (Вінниця, 2004); науковому симпозиумі “Актуальні проблеми фтизіатрії і пульмонології” (Тернопіль, 2005); на щорічних підсумкових науково-практичних конференціях медичного інституту Сумського державного університету (2003, 2004, 2005). Дисертаційна

робота апробована на спільному засіданні кафедр терапевтичного профілю медичного інституту Сумського державного університету, Харківського державного медичного університету та Запорізької медичної академії післядипломної освіти, наукової комісії медичного інституту Сумського державного університету 7 жовтня 2005 року.

Публікації. Основні положення дисертації опубліковані у 44 наукових працях, у тому числі: 21 - у фахових виданнях, рекомендованих ВАКом України для публікації результатів дисертаційних досліджень. З них самостійних робіт - 16, виконаних у співавторстві - 5, в яких фактичний матеріал, основні положення і висновки належать здобувачу.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 356 сторінках основного тексту. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, опису методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та переліку посилань (561 джерело, з них: 307 - кирилицею, 254 - латиною). Робота ілюстрована 60 таблицями, 49 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. В основу дослідження покладено комплексне вивчення стану клітинного імунітету, апоптозу ІКК, цитокінової регуляції, системи протеолізу у 370 хворих на БА. Контрольну групу склали 22 практично здорових особи (ПЗО). Попередньо у 878 хворих на БА були проведені антропометричні дослідження з метою з'ясування частоти ожиріння та визначення його типу, вивчення стану вуглеводного та ліпідного обмінів, загальноприйняті обмеження для діагностики АГ та ЦД.

Проведено антропометричні вимірювання: маси тіла, зросту, об'єму талії та стегон, сагітального діаметра на підставі яких визначали розрахункові величини: ІМТ, коефіцієнт централізації жиру (КЦЖ), загальний об'єм жирової тканини (ЗОЖТ) та об'єм вісцеральної жирової тканини (ОВЖТ) (Дворяшина І.В., 2001). ІМТ розраховували за формулою Кетгле та розцінювали як нормальну масу тіла (НМТ) значення від 18 до 24,9 кг/м², як зайву масу тіла (ЗМТ) – від 25 до 29,9 кг/м², як ожиріння – вище 30 кг/м². Тип ожиріння визначали за допомогою КЦЖ.

МС діагностували згідно з критеріями ВООЗ (1999): ІМТ >30 кг/м² і/чи КЦЖ для чоловіків > 0,9, а для жінок > 0,85; тригліцериди (ТГ) \geq 1,7 ммоль/л; холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) < 0,9 ммоль/л для чоловіків і < 1,0 ммоль/л для жінок; артеріальний тиск (АТ) > 140/90 мм рт. ст. або факт гіпотензивної терапії; глюкоза натще \geq 6,1 ммоль/л; мікроальбінурія. За наявності ЦД II типу чи порушення толерантності до глюкози для діагностики МС достатньо двох із перелічених критеріїв.

Формулювання діагнозу БА проводили за матеріалами Наказу МОЗ України №311 від 30.12.1999 року. Лікування хворих на БА здійснювалося у два етапи: на першому ліквідували гострі прояви

бронхіальної обструкції залежно від тяжкості загострення за допомогою інгаляційних β_2 -агоністів, холінолітиків, теофіліну, системних глюкокортикостероїдів (ГКС); на другому призначали ступеневу базову терапію відповідно до III ступеня БА інгаляційними ГКС, пролонгованими β_2 -агоністами та теофіліном, а при IV ступені дана терапія доповнювалася за необхідності системними ГКС.

Для дослідження клініко-патогенетичних особливостей перебігу БА залежно від наявності ВТЖ та МС хворі були поділені на такі групи: I групу склали 39 хворих на БА без компонентів МС, які отримували ЗПЛ; II – 162 хворих на БА із ВТЖ; III – 110 хворих на БА у поєднанні із МС; IV - 59 хворих на тяжку БА, ускладнену синдромом Іценко-Кушинга.

З метою вивчення ефективності запропонованих програм лікування пацієнти II групи були поділені на підгрупи: II-а склали 43 хворих, котрі отримували ЗПЛ; II-б – 44 хворих, які отримували як доповнення симвастатин (См) по 20 мг на ніч протягом трьох місяців; II-в – 40 хворих, яким до ЗПЛ було включено імуномодулятор поліоксидоній (ПО) виробництва „Іммафарма” (м. Москва) по 6 мг дом’язово 2 рази на тиждень № 5, а потім ще 5 ін’єкцій 1 раз на тиждень; II-г – 35 хворих, яким призначали РДТ, що проводилася шляхом повного аліментарного голодування протягом 10-14 днів. Пацієнти III групи були поділені на дві підгрупи: III-а склали 56 хворих, які отримували ЗПЛ БА та МС; III-б – 54 хворих, які отримували як доповнення ПО за наведеною вище схемою. Пацієнти IV групи були поділені на дві підгрупи: IV-а склали 31 хворий, які отримували ЗПЛ; IV-б - 28 хворих, які отримували як доповнення ПО за вищезазначеною схемою. Усі дослідження здійснювали за єдиною схемою: на час надходження хворого у клініку та через 3 місяці від початку лікування, а сумарну тривалість загострень та ремісії оцінювали через 1 рік.

Імунофенотипування субпопуляцій лімфоцитів проводили з використанням моноклональних антитіл ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD11b^+$, $CD16^+$, $CD22^+$, $CD23^+$, $CD25^+$, $CD45RA^+$, $CD54^+$, $CD95^+$, HLA-DR⁺) ТЗОВ “Сорбент” (Росія) та Інституту експериментальної патології, онкології та радіології ім. Р.Є. Кавецького методом непрямої імунофлуоресценції (Пинчук В.Г., Глузман Д.Ф., 1990). Дослідження вмісту апоптичних мононуклеарів та НГ периферичної крові здійснювали за допомогою ДНК-тропного барвника Hoechst 33342 (Sigma, США). Визначення рівня ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІФН- γ та ФНП- β проводили у сироватці крові з використанням наборів ТЗОВ “Протеїновий контур” (Росія) та “Укрмедсервіс” (Україна). Дані параметри оцінювали методом твердофазного імуноферментного аналізу (аналізатор “Multiscan”) згідно з методикою виробника. Використано біохімічні методики: визначення сумарної протеолітичної активності (СПА), еластазоподібної активності (ЕПА), Хагеманзалежної фібринолітичної активності (ХЗФА), вмісту калікреїну (Кк), прекалікреїну (ПКк), інгібіторів плазміну, β_1 -інгібітора протеїназ (β_1 -ІІ) і β_2 -макроглобуліну (β_2 -МГ) (Веремеєнко К.Н. и соавт., 1988).

Для вивчення порушень вуглеводного обміну визначали глюкозу натще та використовували тест толерантності до глюкози (ТТГ), який проводили та оцінювали згідно з рекомендаціями ВООЗ. Дослідження вмісту загального ХС, ХС ЛПВЩ та ТГ - ензиматичним колориметричним методом за

допомогою наборів реактивів „Олвекс діагностикум” (Росія). З метою диференціальної діагностики екзогенного гіперкортицизму та МС використовували малу дексаметазонову пробу, за необхідності проводили ультразвукове дослідження наднирників, рентгенографію турецького сідла, комп’ютерну томографію. ФЗД вивчали за допомогою діагностичного комплексу “Кардіоплюс” (Україна).

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою ліцензованої програми Microsoft Office 2000.

Результати власних досліджень та їх обговорення. У процесі виконання дисертаційного дослідження проведено клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 878 хворих на БА з метою діагностики компонентів МС. У всіх пацієнтів діагностовано персистувальну форму захворювання: у 8,66 % - легкий перебіг, у 20,5 % - середньої тяжкості та у 70,8 % – тяжкий, чоловіків було 30 %, жінок - 70 %. ЗМТ мали 45,7 % хворих, ожиріння – 36,7 %, а НМТ – 17,6 %. Ожиріння не траплялось у хворих із легким перебігом, а при перебігах середньої тяжкості і тяжкому виявлено у 34,4 % і 41,8 % хворих відповідно. ВТЖ встановлено у 50,9 % хворих із ЗМТ і у 89,1 % хворих з ожирінням. У цих хворих ОВЖТ був вищим у порівнянні з хворими із периферичним типом ожиріння ($p < 0,001$), а за ОЗЖТ вірогідної різниці не знайдено. У цілому ВТЖ як ключовий компонент МС виявлено у 55,9 % обстежених хворих на БА із ІМТ, вищим 25 кг/м^2 . Після проведення малої дексаметазонової проби із подальшого дослідження виключено 11,8 % хворих на БА із ВО, у яких було підтверджено екзогенний гіперкортицизм.

АГ діагностовано у 56,8 % обстежених, причому, 91,4 % випадків припадало на хворих із ЗМТ і ожирінням. Частота АГ у хворих з легким і середньої тяжкості перебігом складала 15,8 % і 21,7 % відповідно, а при тяжкому - 67 %.

Порушення глікемії натще виявлено у 2,5 % хворих із НМТ, у 20,9 % - із ЗМТ та у 39,1 % - із ожирінням, а за наявності ВТЖ при ІМТ $25\text{-}29,9 \text{ кг/м}^2$ - у 41,2 %, при ІМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ – у 49,8 %, а частота порушення ТТГ - у 37,3 % та 49 % хворих відповідно. Причому порушення ТТГ діагностовано у 12,1 % хворих із нормальною глікемією натще. ЦД II типу встановлено у 2,94 % хворих із ЗМТ та у 3,56 % із ВО.

Гіпертригліцеридемію встановлено у 43,8 % причому із них у 41,9 % хворих із ІМТ, вищим 25 кг/м^2 , й у 1,9 % із НМТ. Знижений вміст ХС ЛПВЩ виявлено у 56,8 % пацієнтів, причому серед них 54,5 % мали надлишкову масу тіла і 2,25 % - НМТ. Гіперхолестеринемію встановлено у 18,1 % хворих із НМТ, у 25,9 % - із ЗМТ та у 33,9 % - із ожирінням.

МС діагностовано у 32,9 % хворих на БА, що перевищує аналогічний показник у загальній популяції, який коливається від 14 до 24 %, а за наявності ожиріння становить 50 % (Бутрова С.А., 2004). МС виявлено у 23,4 % хворих на БА із ЗМТ та у 63,9 % хворих із ожирінням, а за наявності ВТЖ - у 46,1

% хворих на БА із ІМТ 25-29,9 кг/м² та у 72,7 % із ІМТ, вищим 30 кг/м². Серед 278 хворих із поєднанням БА і МС у 7,2 % діагностовано перебіг БА середньої тяжкості, у 92,8 % – тяжкий.

У I групу увійшли 39 хворих на ізольовану БА, серед яких 51,3 % мали перебіг середньої тяжкості, а 48,7 % - тяжкий. Середній вік пацієнтів становив (42,6±2,1) року. Чоловіків було 46,2 %, жінок - 53,8 %. ІМТ складав (22,5±1,36) кг/м², КЦЖ у чоловіків – (0,85±0,002) ум. од., у жінок – (0,81±0,002) ум. од. Середній АТ становив (126,7±1,18/79,6±0,82) мм рт. ст., а його підвищення відмічено у 17,9 % хворих, причому у 12,8 % діагностовано I ступінь, а у 5,13 % – II ступінь АГ. Глікемію натще виявлено у 2,56 %, порушення ТТГ – у 5,13 % хворих цієї групи. Вміст ХС був підвищеним у 17,9 % хворих, ТГ – у 10,3 %, а ХС ЛПВЩ зниженим у 12,8 %. Дані показники відповідають таким у загальній популяції (Ащеулова Т.В., 2004; Бутрова С.А., 2004).

У II групу увійшли 162 хворих на БА із ВТЖ, серед яких 46,9 % мали перебіг середньої тяжкості, а 53,1 % - тяжкий. Середній вік пацієнтів складав (44,2±1,91) року; чоловіків було 33,3 %, жінок - 66,7 %. ІМТ становив (32,1±1,52) кг/м², КЦЖ у чоловіків – (0,96±0,002) ум. од., у жінок – (0,9±0,001) ум. од. Середній АТ становив (149±1,21/89,6±0,78) мм рт. ст., його підвищення виявлено у 46,9 % хворих, причому у 10,5 % - I ступінь АГ, у 26,5 % – II, а у 9,8 % – III. Глікемію натще виявлено у 37 %, порушення ТТГ – у 40,7 %, що значно перевищує відсоток у звичайній популяції відповідного віку. Вміст ХС був підвищеним у 23,5 % хворих, ТГ – у 14,2 %, а ХС ЛПВЩ у 42,6 % був зниженим.

У III групу хворих увійшли 110 хворих на БА у поєднанні із МС, серед яких 41,8 % хворих мали перебіг БА середньої тяжкості, а 58,2 % - тяжкий. Середній вік пацієнтів – (46,8±2,41) року; чоловіків було 43,6 %, жінок - 56,4 %. ІМТ становив (32,8±1,65) кг/м², КЦЖ у чоловіків – (0,96±0,011) ум. од., у жінок – (0,9±0,001) ум. од. Середній АТ був (159±1,34/98,7±0,98) мм рт. ст. Підвищений АТ виявлено у 87,3 % хворих, факт гіпотензивної терапії - у 7,3 %. Причому у 6,25 % хворих діагностовано I ступінь АГ, у 81,3 % – II, а у 12,5 % – III. Підвищену глікемію натще виявлено у 92,7 %, порушення ТТГ – у 100 %, причому у 7,27 % на фоні нормальної глікемії натще. Вміст ХС був підвищеним у 44,5 % хворих, ТГ – у 60,9 %, а ХС ЛПВЩ - зниженим у 73,6 %. Частота виявлення гіпертригліцеридемії та зниження ХС ЛПВЩ у цих хворих перевищувала частоту даних компонентів у складі МС у загальній популяції. Дексаметазонова проба була позитивною у 96,9 % хворих.

У IV групу хворих увійшли 59 пацієнтів із тяжкою БА, які протягом тривалого часу вживали системні ГКС і мали ознаки екзогенного гіперкортицизму: ВО (100 %), відкладення жиру на обличчі та шиї - 81,4 %; атрофію м'язів рук – 78 %, нижніх кінцівок – 59,3 %, витончення шкіри на тильних поверхнях кистей рук – 15,3 %, м'язову слабкість – 52,5 %, АГ – 78 %, зниження вмісту калію у крові – 50,8 % та підвищення натрію – 23,7 %. Дексаметазонова проба була негативною у всіх хворих даної групи. Середній вік пацієнтів - (49,6±2,31) року, жінок було 59,3 %, чоловіків - 40,7 %. ІМТ становив (31,6±1,17) кг/м². Порушення глікемії натще виявлено у 64,4 %, ТТГ – у 69,5 %. Рівень ХС ЛПВЩ був зниженим у 64,4 % хворих, а загального ХС та ТГ був підвищеним у 50,8 % та у 74,6 % хворих відповідно. Середній

АТ становив $165 \pm 1,46 / 99,4 \pm 0,92$ мм рт. ст. Підвищення АТ виявлено у 78 % хворих, а у 13,6 % - факт гіпотензивної терапії. Причому, у 10,9 % хворих діагностовано I ступінь АГ, у 71,7 % – II, а у 17,4 % – III ступінь.

Таким чином, за наявності МС у хворих на БА встановлено наявність ВТЖ і порушень вуглеводного обміну у 100 %, гіпертригліцеридемії – у 60,9 %, зниженого вмісту ХС ЛПВЩ – у 73,6 %, АГ – у 87,3 %, факт гіпотензивної терапії – у 7,3 % хворих. Якщо у загальній популяції чотири компоненти МС були виявлені у 29 % хворих, три – у 60 %, всі – в 11 % (Бутрова С.А., 2004), то у хворих на БА – у 60 %, 31,8 % і 8,2 % відповідно.

У пацієнтів із БА, ускладненою екзогенним гіперкортицизмом, були виявлені порушення з боку антропометричних параметрів, вуглеводного та ліпідного обмінів, АТ ідентичні таким у хворих на БА у поєднанні із МС. Проте наявність у них патогномічних ознак синдрому Іценко-Кушинга та негативної малої дексаметазонавої проби дозволили виключити МС.

Наші дослідження доводять, що у хворих на БА у поєднанні із ВТЖ висока частота компонентів МС. Тому цілком логічно можна припустити, що до вже існуючих змін у респіраторній системі, які виникають на фоні хронічного запалення бронхів, приєднуються порушення, пов'язані із ожирінням, АГ, розладами вуглеводного та ліпідного обмінів. Встановлено зниження життєвої ємності легень (ЖЄЛ) у пацієнтів із ВТЖ ($56,4 \pm 1,37$ %) порівняно із такою у пацієнтів I групи ($65,8 \pm 2,92$ %, $p < 0,01$), що співзвучно із даними інших дослідників (Schachter L. et al., 2001; Царев В.П., 2002; Tantisira K.G. et al., 2003). У хворих на БА у поєднанні із МС ЖЄЛ ($49,5 \pm 1,42$ %) була нижчою порівняно із такою у хворих I та II груп ($p < 0,001$) та ідентичною такій у пацієнтів IV групи ($50,6 \pm 1,64$ %). У хворих усіх груп було виявлено порушення бронхіальної прохідності. Так, у пацієнтів II групи ОФВ₁ ($54,9 \pm 1,94$ %) мав тенденцію до зниження порівняно із такими у хворих I групи ($58,6 \pm 2,76$ %), а у хворих III ($47,5 \pm 1,38$ %) і IV груп ($48,6 \pm 1,69$ %) був нижчим у порівнянні із таким у хворих I ($p < 0,01$) й II груп ($p < 0,05$). Таким чином, наявність ВТЖ та МС у хворих на БА сприяла поглибленню зрушень ФЗД.

Зважаючи на обтяжливий вплив ВТЖ та МС на перебіг БА, ми провели дослідження його клітинно-молекулярних імунних механізмів. Встановлено тенденцію до зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3⁺) у хворих на БА із НМТ, а у хворих на БА із ЗМТ ($45,8 \pm 3,86$ %), ВО ($41,2 \pm 3,51$ %) та МС ($38,1 \pm 2,06$ %) – їх зниження порівняно із контролем ($p < 0,05$). Дефіцит Т-клітинної ланки імунітету у хворих із ВО та МС був зумовлений, на відміну від хворих на БА із НМТ, зниженням кількості CD4⁺-клітин на 15 % і 20 % відповідно. Оскільки рецептор CD4⁺ несуть клітини із властивостями запуску і регуляції Т-клітинно-залежних імунних реакцій (Хаитов Р.М., 2002), то їхній дефіцит при асоціації даних захворювань є свідченням більш глибокої дискоординації функцій імунної системи.

Дослідженнями Т-супресорної ланки лімфоцитів встановлено депресію CD8⁺ у хворих всіх обстежених груп із найбільш вираженим їх дефіцитом у II-а ($12,3 \pm 1,07$ %) і III-а ($13,4 \pm 1,52$ %, $p < 0,001$)

підгрупах. Пригнічення функції Т-супресорів сприяє активації В-лімфоцитів, підвищенню рівня медіаторів алергічного запалення та пригніченню продукції інтерферонів (Мальшева Н.Н. и соавт., 2000; Хаитов Р.М., 2002), що може призводити до посилення та персистенції алергічного запалення бронхів. Приєднання ВО та МС у хворих на БА сприяли поглибленню Т-лімфопенії, депресії їх регуляторної субпопуляції - цитотоксичних Т-лімфоцитів, що узгоджується із даними інших авторів при БА (Фещенко Ю.И. и соавт., 2002; Чернушенко К.Ф., 2003), ожирінні (Tanaka S. et al., 2001; Гришкевич Н.Ю. и соавт., 2004), ЦД (Паньків В., 2002; Отченашенко В.А., 2005).

Встановлено пригнічення функції імунного нагляду з боку кілерної фракції лімфоцитів із CD16⁺-маркерами, число яких у хворих на БА із ВО (8,6±0,61 %) та МС (8,9±0,73 %) було нижчим порівняно із контролем (p<0,001) та із таким у хворих I групи (p<0,01). Рівень адгезивних молекул CD11b⁺ був підвищеним у 1,6 разу у хворих I та II-а підгруп із ЗМТ порівняно із контролем та вдвічі у хворих із ВО та МС. Наявність високої експресії CD11b⁺ свідчить про підвищену готовність мононуклеарів до вивільнення ними медіаторів запалення (Лукина Е.А., 1998). Експресія CD54⁺ була підвищеною однаковою мірою у хворих усіх груп, що також порушує імунний гомеостаз.

Виявлено підвищення експресії рецепторів до ІЛ-2 у хворих I групи до 18,8±1,64 (%), а у хворих II-а та III-а підгруп – до 25,4±1,26 (%) і 27,6±2,11 (%) (p<0,001) відповідно. Експресія HLA-DR⁺-молекул була підвищеною в 1,4 разу у хворих I групи, в 1,5 разу у хворих II-а підгрупи із ЗМТ та вдвічі у хворих із ВО та МС. Встановлено підвищення вмісту В-лімфоцитів із CD22⁺-маркерами у хворих II-а підгрупи із ВО (34,2±2,44 %) та III-а підгрупи (36,8±3,05 %), що вище порівняно із таким у хворих I групи (p<0,001). Високий рівень CD22⁺ у хворих на БА у поєднанні із ВО і МС при зниженому вмісті у них CD3⁺ відображає превалювання В-лімфоцитів над Т-лімфоцитами. Підтверджує дану гіпотезу також підвищена експресія CD23⁺- рецепторів до IgE, які забезпечують контакт Th₂-клітин із В-лімфоцитами (Viksman M.Y. et al., 2002). Рівень CD23⁺ був максимально високим у хворих на БА із ВО (14,5±0,86 %) і МС (13,8±1,06 %), що свідчить про наявність високої спроможності до участі у запуску IgE-залежних реакцій. Експресія CD45RA⁺ мала тенденцію до зростання, а пізнього активаційного маркера лімфоцитів (CD71⁺) знижувалась у хворих усіх груп.

Таким чином, у фазу загострення БА у хворих усіх груп спостерігались різною мірою виражені зрушення у структурі клітинно-молекулярних імунних механізмів запалення, причому найбільш виражені - у хворих на БА із ВО та МС. Виявлені зрушення у хворих на БА із ЗМТ мали проміжний характер між такими у хворих із НМТ та ВО. Порівняно із хворими з НМТ у них встановлено вірогідно нижчий рівень CD16⁺, CD71⁺ та вірогідно вищий рівень CD25⁺. При порівнянні досліджуваних показників між хворими на БА із ВО та МС вірогідної відмінності не виявлено. При порівнянні параметрів у хворих із ВО та МС із такими у хворих із НМТ встановлено вірогідно нижчий рівень CD8⁺, CD16⁺, CD71⁺ поряд із вірогідно вищим рівнем CD22⁺, CD23⁺, CD25⁺ та HLA-DR⁺-молекул. Отже,

наявність ВО та МС може сприяти більш вираженій активації гуморальної ланки імунітету, зниженню резистентності до інфекційних агентів і посиленню запального процесу.

Важливі висновки щодо впливу ВО і МС на зрушення у клітинному імунітеті можна зробити, проаналізувавши їх зміну в ході лікування. Так, наприкінці лікування у хворих І групи та II-а підгрупи із ЗМТ спостерігалась нормалізація кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, експресії CD11b⁺, CD22⁺, HLA-DR⁺-молекул. Поряд із цим залишався на зниженому рівні вміст: CD8⁺ (18,2±1,38 і 17,3±1,34 %), CD16⁺ (9,9±0,9 і 13±1,05 %), CD71⁺ (1,3±0,17 і 2,6±0,29 %), а на підвищеному: CD23⁺ (8,1±0,66 і 8,1±0,45 %), CD25⁺ (13,9±1,37 і 15,2±1,41 %) та молекул адгезії CD54⁺ (38,8±3,07 і 40,9±2,12 %). У хворих II-а підгрупи із ВО і III-а підгрупи зберігався зниженим рівень CD3⁺ (40±2,37 і 39,1±2,49 %), CD8⁺ (14,1±1,17 і 14,4±1,20 %) та підвищеним CD11b⁺ (35,1±2,28 і 41,7±2,21 %), CD54⁺ (45±2,14 і 53,9±3,49 %). Одним із протизапальних механізмів ГКС є гальмування експресії рецепторів молекул адгезії (Barnes P., 1998), проте у хворих на БА із ВО та МС даний ефект не реалізовувався повною мірою та їх рівень залишався підвищеним.

Експресія CD25⁺ зберігалась на підвищеному рівні у пацієнтів II-а підгрупи із ВО (19,8±1,2 %) і III-а підгрупи (17,8±0,99 %), залишаючись вищою порівняно із такою у хворих І групи (p<0,05). Відомо, що CD4⁺CD25⁺ і CD8⁺CD25⁺ Т-лімфоцити пригнічують проліферацію клонів Th₁-клітин (Cosmi L. et al., 2004), а CD4⁺CD25⁺ продукують ІЛ-4, гальмуючи продукцію ІФН-γ (Pontoux C. et al., 2002; Bellinghausen I. et al., 2003) та цитотоксичну активність натуральних кілерів, Т-супресорів (Azuma T. et al., 2003). Тому підвищена експресія CD25⁺ може сприяти збереженню активності персистуючого алергічного запального процесу у хворих на БА у поєднанні із ВО та МС.

Рівень експресії пізнього активаційного маркера HLA-DR⁺ у хворих на БА із ВО (28,1±1,67 %) та МС (35±2,22 %) залишався вищим порівняно із показником у хворих І групи (p<0,01). Оскільки Т-клітини, що експресують HLA-DR⁺-молекули, спонтанно продукують ІЛ-4 (Резник И.Б., 1998), то виражене підвищення їх рівня у хворих із ВО і МС у фазу відносної ремісії свідчить про подальшу активацію Th₂-хелперів і хронізацію алергічного запалення. Рівень експресії пізнього маркера активації (CD71⁺) залишався зниженим у хворих усіх груп, що свідчить про наявність порушень функції фагоцитозу, оскільки даний рецептор є одним із важливих компонентів протимікробного захисту (Жаворонков А.А. и соавт., 1999).

Таким чином, протизапальний ефект ЗПЛ проявився у зниженні рівня експресії активаційних маркерів лімфоцитів (CD25⁺, CD23⁺, HLA-DR⁺), молекул адгезії (CD11b⁺, CD54⁺) та вмісту CD22⁺ у хворих усіх груп. Поряд із цим, спостерігалось стійке зниження вмісту цитотоксичних клітин (CD8⁺, CD16⁺, CD71⁺). У пацієнтів із ВО показники експресії CD11b⁺, CD16⁺, CD22⁺, CD23⁺, CD25⁺, CD54⁺, CD71⁺, HLA-DR⁺ залишалися вірогідно відмінними від таких у контролі, а рівень CD11b⁺, CD22⁺, CD23⁺, CD25⁺, CD54⁺ був вірогідно відмінним від таких у хворих на БА із НМТ. У хворих на БА у поєднанні із

МС спостерігалась ідентична динаміка, лише рівень молекул адгезії (CD11b⁺, CD54⁺) та HLA-DR⁺-молекул залишався вищим за такий у хворих на БА із ВО.

Оскільки виражені зміни з боку клітинного імунітету спостерігались у пацієнтів із БА та ВО ще до формування повного МС, вони потребують уваги у плані розроблення методів їх корекції з метою профілактики більш виражених зрушень, які спостерігаються за наявності МС.

Вивчення антигенного складу мембран НГ показало підвищення кількості клітин, що мають здатність до адгезії в 1,6 разу у хворих І групи та II-а підгрупи із ЗМТ, вдвічі - у хворих II-а підгрупи із ВО та III-а підгрупи. Підвищена експресія CD11b⁺ на НГ свідчить про підвищену їх готовність до активації, яка призводить до звільнення лізосомальних ферментів і сприяє прогресуванню запального ураження бронхів. Про це свідчить наявність позитивного кореляційного взаємозв'язку між концентрацією ІЛ-8, ФНП-б та експресією CD11b⁺ у хворих на БА у поєднанні із ВО та МС.

Рівень експресії рецепторів ІЛ-2 (CD25⁺) у пацієнтів усіх груп перевищував показник у контролі, але у хворих на БА із ВО (55,8±4,68 %) та МС (54,5±4,76 %) був вищим порівняно із контролем (25,6±3,08 %, p<0,001) та із таким при НМТ (40,9±4,53 %, p<0,01). Аналіз відносного вмісту НГ, що експресують CD16⁺, показав його підвищення, причому, їх рівень був вищим у хворих II-а та III-а підгруп у порівнянні із таким у хворих І групи (p<0,05). У результаті лікування знижувалась експресія CD11b⁺ та CD16⁺ до показника контролю у хворих І і III-а підгруп. Нормалізація експресії CD11b⁺ у хворих III-а підгрупи, на нашу думку, зумовлена застосуванням статинів, які мають виражену протизапальну активність поряд із ГКС. Рівень експресії CD25⁺ у хворих II-а (15,5±1,03 %) та III-а підгруп (7,5±0,51 %) залишався вищим за такий у хворих із НМТ (3,4±0,38 %, p<0,001), що свідчить про гіперергічний характер у них функціональної активності НГ.

Зважаючи на те що визначення рівнів продукції про- та протизапальних цитокінів є важливим показником оцінки імунного стану (Сепиашвили Р.И., 2003; Симбирцев А.С., 2004), ми дослідили вплив ВО та МС на стан цитокінової регуляції у хворих на БА. Вміст ІЛ-4 був підвищеним у хворих усіх груп (83,7±5,2; 82,6±5,53; 82,8±3,51 і 86,3±5,3 пг/мл, p<0,001), причому відмінностей між групами не виявлено. Наприкінці лікування встановлено зниження рівня ІЛ-4, проте у хворих на БА із ЗМТ, ВО і МС він залишався вищим (38,7±2,77; 47,8±3,37 і 57,8±4,13 пг/мл відповідно) за такий у хворих із НМТ (30,4±1,8 пг/мл, p<0,05). Причому, у хворих на БА із ВО він був вищим, ніж у хворих із ЗМТ (p<0,05), а у хворих на БА у поєднанні із МС – вищим, ніж у хворих із ЗМТ та ВО (p<0,001).

Паралельно встановлено зменшення ІФН-γ у хворих І групи до (91,8±6,01) пг/мл (p<0,01), II-а підгрупи із ЗМТ – до (77±5,0) пг/мл (p<0,001), а із ВО – до (69,5±5,49) пг/мл (p<0,001). Наприкінці лікування вміст ІФН-γ підвищувався у хворих І групи до показника контролю, а у пацієнтів із ЗМТ та ВО мав лише тенденцію до зростання. Оскільки ІФН-γ має супресивну дію на синтез ІgE, то його дефіцит при надлишку ІЛ-4 зумовлює посилення алергічного запалення (Зайцева О.В., 2001). Вміст ІФН-γ у пацієнтів III-а підгрупи до лікування становив (185,8±12,6) пг/мл, що було вищим порівняно із показником

контролю ($p < 0,01$) та із таким у хворих із НМТ та ЗМТ ($p < 0,001$). Виявлене підвищення рівнів ІЛ-4 та ІФН- γ у фазу загострення у хворих на БА у поєднанні із МС відображає підвищення активності як Th_2 -, так і Th_1 -типів клітин серед $CD4^+$ -лімфоцитів. У фазу відносної ремісії захворювання спостерігалось збереження на попередньому рівні ІФН- γ поряд із одночасним зниженням рівня ІЛ-4, що свідчить про переключення імунних реакцій із Th_2 -типу на Th_1 -тип клітин. Згідно з даними літератури індукція Th_1 -хелперної відповіді у випадку Th_2 -опосередкованої гіперреактивності бронхів здатна посилювати її запальний характер (Yssel H., 2001).

Виявлено збільшення вмісту ФНП- α втричі у хворих І групи та у 6 разів у хворих II-а підгрупи із ЗМТ. Найвищі цифри ФНП- α виявлені у хворих II-а підгрупи із ВО ($204 \pm 11,5$) пг/мл та III-а підгрупи ($228 \pm 11,6$) пг/мл і на відміну від хворих І групи вони залишались підвищеними у фазу відносної ремісії.

Встановлено підвищення ІЛ-6 у хворих І групи до ($110 \pm 7,43$) пг/мл, у хворих II-а підгрупи – до ($176 \pm 11,6$) пг/мл. За наявності ВО та МС рівні ІЛ-6 становили ($254 \pm 16,9$) та ($254 \pm 13,3$) пг/мл відповідно. Наприкінці лікування рівень ІЛ-6 знижувався до норми лише у пацієнтів І групи. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-6 і ФНП- β та ІМТ, сильний - із ОВЖТ. Отримані результати свідчать про те, що не лише активовані ІКК, а і ВЖТ є джерелом продукції ІЛ-6 і ФНП- β .

Вміст ІЛ-8 був підвищеним у 3-6 разів порівняно із контролем, причому найвищий рівень відмічено у хворих на БА із ВО ($142 \pm 8,25$ пг/мл) і МС ($138 \pm 9,9$ пг/мл). Після лікування вміст ІЛ-8 у хворих І групи знижувався до ($48 \pm 4,29$) пг/мл ($p < 0,01$), у хворих II-а підгрупи із ЗМТ – до ($72 \pm 5,22$) пг/мл ($p < 0,001$), що було вищим за такий показник у хворих із НМТ ($p < 0,001$). У хворих II-а підгрупи із ВО та III-а підгрупи рівень ІЛ-8 знижувався до ($101 \pm 6,15$) пг/мл і ($102 \pm 9,8$) пг/мл відповідно перевищуючи при цьому показник у контролі ($p < 0,001$) і такий у хворих із НМТ ($p < 0,001$).

Збереження прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП- α) на підвищеному рівні у хворих на БА у поєднанні із ВО та МС у фазу відносної ремісії свідчить про подальше персистування хронічного запального процесу, яким є за своєю суттю і БА, і ожиріння, оскільки підвищення вмісту маркерів запалення в осіб із ізольованим ожирінням дозволяє розглядати його як хронічний запальний стан малої інтенсивності (Yidkin J.S. et al., 1999). Отже, підтверджена раніше ефективність ГКС щодо гальмування синтезу прозапальних цитокінів (Waserman S. et al., 2000; Шапорова Н.Л. и соавт., 2003) у хворих із асоційованою патологією проявлялась не на належному рівні.

Порівняльне дослідження апоптозу лімфоцитів і нейтрофілів показало, що вміст апоптичних лімфоцитів був підвищеним у хворих І групи ($12,7 \pm 0,68$ %, $p < 0,01$) та II-а підгрупи із ЗМТ ($10,9 \pm 0,87$ %, $p < 0,01$), а у хворих на БА із ВО та МС знижувався до ($5,2 \pm 0,46$) % ($p < 0,001$) та ($4,5 \pm 0,37$) % ($p < 0,001$) відповідно. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між ОВЖТ та вмістом апоптичних лімфоцитів.

Феномен затримки апоптозу лімфоцитів є важливим, ключовим фактором патогенезу алергічного запалення при БА (Hamzaoui K. et al., 1999; Vignola A.V. et al., 2001) і призводить до інфільтрації ними бронхів із звільненням широкого спектра цитокінів, які здатні посилювати запалення (Melis M. et al.,

2002). Відомий проапоптичний ефект ГКС по відношенню до лімфоцитів не був реалізованим повною мірою у хворих на БА у поєднанні із ВО і МС, що може свідчити про превалювання у них антиапоптичних стимулів.

У хворих II-а підгрупи із ВО та III-а підгрупи зниження вмісту апоптичних лімфоцитів супроводжувалось зниженням експресії CD95⁺ до (22,6±2,04) % (p<0,01) і (16,7±1,07) % (p<0,001) відповідно. Причому у хворих на БА у поєднанні із ВО і МС рівень експресії CD95⁺ був нижчим порівняно із таким у хворих I групи (p<0,001). Знижений вміст CD95⁺ та апоптичних лімфоцитів у периферичній крові може бути зумовлений біологічною активністю жирової тканини, зокрема підвищеною продукцією прозапальних цитокінів.

Встановлено зниження вмісту апоптичних НГ у пацієнтів усіх груп із мінімальним їх рівнем у II-а підгрупи із ВО (3,4±0,38) % і III-а підгрупи (1,8±0,18) %; p<0,001). Проведене нами дослідження взаємозв'язку між апоптозом НГ та експресією ними CD95⁺ показало, що у міру зменшення числа апоптичних нейтрофілів знижувалась експресія маркера готовності до апоптозу. Так, мінімальний її рівень відмічався у хворих на БА у поєднанні із ВО та МС – (3,8±0,29) % (p<0,01) і (2,8±0,3) % (p<0,05) відповідно. Отже, можна думати про те, що гальмування апоптозу нейтрофілів при БА відбувається на рівні Fas-залежних механізмів.

Після лікування у хворих I групи та II-а підгрупи із ЗМТ вміст апоптичних лімфоцитів і нейтрофілів наближався до контролю, а у пацієнтів II-а підгрупи із ВО та III-а підгрупи залишався зниженим порівняно із контролем та із таким у хворих із НМТ. Подовжене виживання лімфоцитів і нейтрофілів може сприяти персистенції та прогресуванню алергічного запального ураження дихальних шляхів.

Дослідження системи протеолізу показало підвищений вихідний рівень СПА у пацієнтів обстежених груп із максимальним її рівнем у хворих II-а підгрупи із ВО (43,8±3,5 мкмоль/хвЧл, p<0,001) та III-а підгрупи (48,8±4,24 мкмоль/хвЧл, p<0,001). Причому рівень СПА у них був вищим порівняно із таким у хворих I групи (p<0,001), а у пацієнтів III-а підгрупи - вищим за такий у хворих II-а підгрупи (p<0,001).

Виявлено підвищення ЕПА у хворих I групи - до (179±7,84) мО/мл (p<0,05) та до (198±9,43) мО/мл (p<0,001) у хворих II-а підгрупи із ЗМТ. ЕПА була максимально високою у хворих на БА у поєднанні із ВО (396±16,9 мО/мл, p<0,001) та МС (398±18,9 мО/мл, p<0,001). При цьому рівень ЕПА був вищим не лише порівняно із контролем, а і з таким у хворих на БА із НМТ (p<0,001). Виявлені зміни у системі протеолізу призводять до неконтрольованого протеолізу сполучної тканини легень, прогресування обструктивних змін у легенях (Веремеєнко К.Н. и соавт., 1988, 2005; Федосеев Г.Б., 1998; Miravittles M. et al., 2002), зумовлює порушення з боку імунної, фібринолітичної (Vignola A. et al., 1998) та серцево-судинної систем (Самохіна Л.М., 2004, 2005).

Рівень α₁-ІІ був максимально підвищеним у хворих на БА у поєднанні з ВО до (2,68±0,18) г/л (p<0,001) і МС - до (2,84±0,17) г/л (p<0,001), що можна оцінити як компенсаторну реакцію, спрямовану

на ліквідацію надмірного протеолізу. Підтверджено також роль гіперпродукції ІЛ-6 у синтезі α_1 -ІІ встановленим позитивним кореляційним зв'язком між їх рівнями.

Вміст α_2 -МГ, що є одним із інгібіторів фібринолізу, і основним інгібітором Кк (Веремеєнко К.Н. и соавт., 2005), був підвищеним у пацієнтів II-а підгрупи із ВО до $(2,55 \pm 0,14)$ г/л ($p < 0,001$), III-а підгрупи до $(2,68 \pm 0,18)$ г/л ($p < 0,001$), що може свідчити про високу активність запального процесу та про зниження антитромбінового потенціалу. У хворих на БА у поєднанні із ВО і МС встановлено позитивний кореляційний зв'язок між вмістом α_2 -МГ та ФНП-б, а також між продукцією ІЛ-6 та α_2 -МГ, що підтверджує відому роль ФНП-б та ІЛ-6 у стимуляції синтезу білків гострої фази запалення.

Вивчення сумарного вмісту інгібіторів плазміну (α_2 -антиплазміну, α_2 -МГ, α_1 -ІІІ) показало їх підвищення у хворих із ВО та МС ($274 \pm 17,3$; $289 \pm 18,9$ ум. од. відповідно $p < 0,001$), що свідчить про сповільнення фібринолізу. Поряд із цим виявлено зниження ХЗФА до $(2,9 \pm 0,16)$ ммоль/год.Чл та $(3,1 \pm 0,19)$ ммоль/год.Чл відповідно. Встановлено позитивний зв'язок між ІМТ пацієнтів і рівнем продукції прозапальних цитокінів, а також між вмістом інгібіторів плазміну та ФНП-б, ІЛ-6, що свідчить про зростання у них прокоагулянтного потенціалу, про що повідомляли й інші автори (Витковский Ю.А. и соавт., 2001).

Дослідження кініногенезу у пацієнтів I та II-а підгрупи із ЗМТ показало зниження вмісту ПКк, кінінази II та зростання активності Кк. У хворих на БА у поєднанні із ВО та МС, незважаючи на високу СПА, спостерігалось зниження вмісту Кк ($p < 0,05$), що супроводжувалось зменшенням рівня ПКк, зростанням інактивуючої дії плазми по відношенню до кінінів – підвищенням кінінази II.

У результаті проведеного лікування СПА і ЕПА та вміст α_1 -ІІІ наближались до показника у контролі у хворих I групи та II-а підгрупи із ЗМТ зберігались на підвищеному рівні у хворих II-а підгрупи із ВО ($38,2 \pm 3,61$ мкмоль/хвЧл; $239 \pm 17,9$ мО/мл відповідно) та III-а підгрупи ($39,9 \pm 3,98$ мкмоль/хвЧл; $265 \pm 15,8$ мО/мл). Вміст інгібіторів плазміну у хворих II-а підгрупи із ВО і III-а підгрупи знижувався до $(239 \pm 11,9)$ ум. од. і $(230 \pm 10,2)$ ум. од. відповідно ($p < 0,01$). ХЗФА у хворих II-а та III-а підгруп залишалась нижчою за контрольний показник на 15,6 % і 14,6 % відповідно, та за такий показник у хворих I групи ($p < 0,001$). Збереження на підвищеному рівні інгібіторів плазміну та на зниженому ХЗФА у хворих на БА у поєднанні із ВО і МС у фазу відносної ремісії свідчить про те, що у даного контингенту пацієнтів, на відміну від хворих із ізольованим перебігом БА, зберігаються зрушення у системі фібринолізу.

Вміст ПКк, кінінази II знижувався у пацієнтів I та II-а підгруп із ЗМТ, а вміст Кк підвищувався. У хворих із ВО та МС, незважаючи на високу СПА, спостерігалось зниження вмісту Кк, ПКк, підвищення кінінази II. Таким чином, у хворих на БА базисна ступенева терапія сприяла зменшенню дисбалансу у системі протеоліз-інгібітори, хоча у пацієнтів із БА у поєднанні із ВО і МС повної його ліквідації не настало.

Механізми обтяжливого впливу МС на перебіг БА підсумовані на рис. 1.

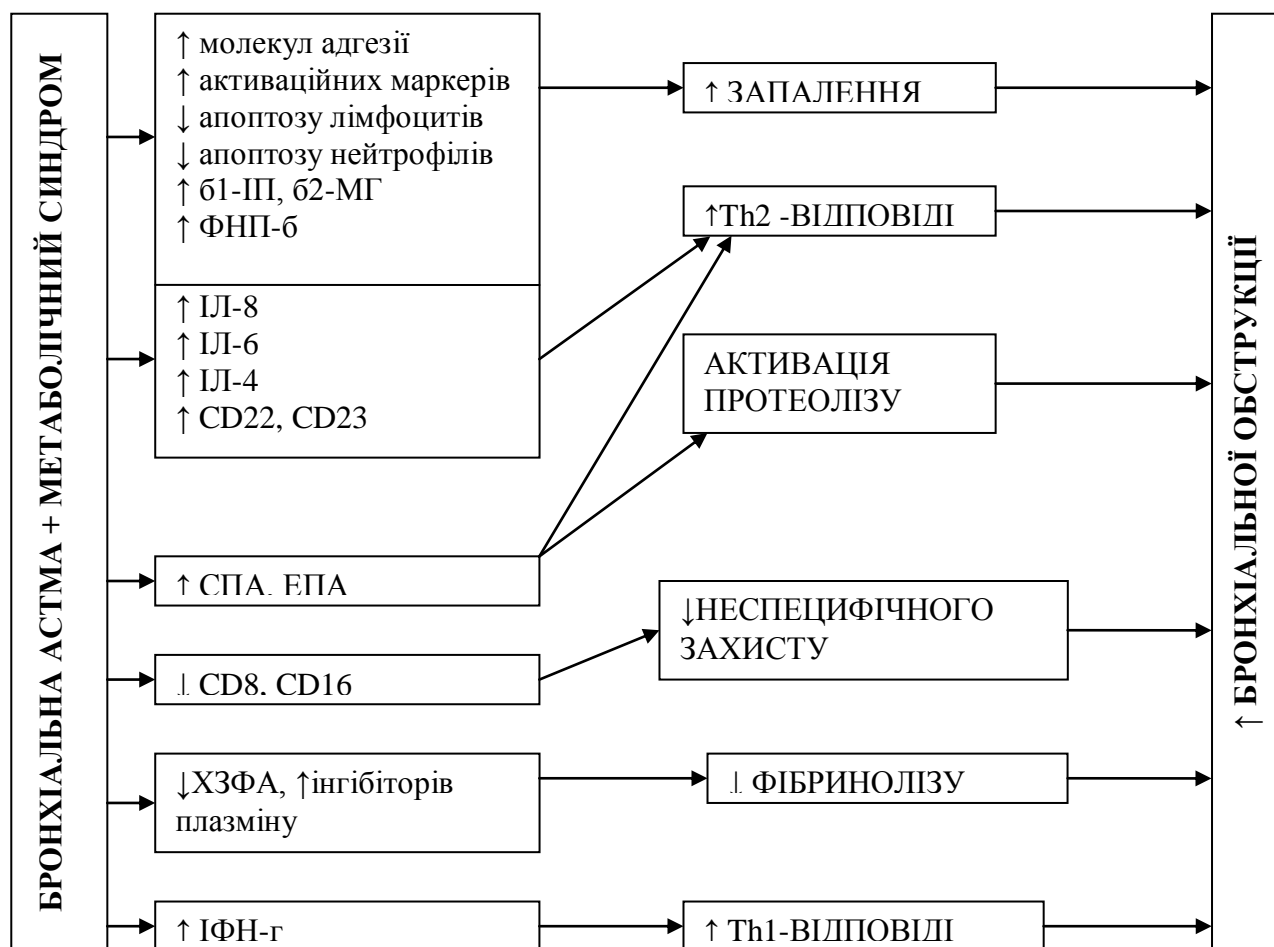


Рис. 1. Механізми обтяжливого впливу метаболічного синдрому на перебіг бронхіальної астми.

Зважаючи на те що пацієнти із БА та ВО відрізняються від таких із НМТ більш високим вмістом маркерів запалення та наявністю метаболічних розладів, що може обтяжувати перебіг БА і сприяти формуванню повного МС, до їх лікування було включено См.

Виявлено, що щоденні напади ядухи після лікування були у 52,3 % хворих II-б та у 76,7 % хворих II-а підгрупи ($p < 0,05$), а щодобові нічні напади - у 9,1 % та 25,6 % хворих відповідно ($p > 0,05$). Щодо тяжкості нападів, то у хворих II-а і II-б підгруп тяжкі напади спостерігались у 32,6 % та 13,6 % відповідно ($p < 0,05$). Таким чином, залучення См до лікування хворих на БА із ВТЖ

сприяло вірогідному зниженню частоти денних нападів, тяжких нападів ядухи та тенденції до зниження частоти нічних нападів.

Тривалість ремісії, більшу 3 місяців, після лікування зафіксовано у 25,6 % II-а та у 63,6 % II-б підгруп ($p < 0,001$). Тривалість ремісії, менша 3 місяців, зберігалась у 74,4 % хворих II-а і у 36,4 % хворих II-б підгрупи ($p < 0,001$). Поряд із цим встановлено скорочення сумарної тривалості загострень після лікування: менше 3 місяців спостерігалась частіше у хворих II-б (65,9 %) порівняно із такою у хворих II-а підгрупи (41,9 %) ($p < 0,05$), а тривалість більше 6 місяців, навпаки, – рідше (4,6 % проти 18,6 %, $p > 0,05$).

У хворих на БА із ЗМТ поряд із зростанням ОФВ₁, МОШ₇₅ та ПШВ ($p < 0,001$) порівняно із вихідним рівнем спостерігалась тенденція до збільшення ЖЄЛ, МОШ₂₅₋₅₀. У пацієнтів із ВО зростали ОФВ₁ ($p < 0,01$), МОШ₅₀ ($p < 0,01$), МОШ₇₅ ($p < 0,01$) і ПШВ ($p < 0,001$), а ЖЄЛ мала також тенденцію до збільшення. Отже, запропонований метод лікування сприяв поліпшенню ФЗД, зменшуючи вірогідно обструктивні розлади.

Залучення до комплексного лікування См сприяло позитивній динаміці з боку ліпідного спектра крові: підвищенню ХС ЛПВЩ на 7,6 %, зниженню ХС на 10,5 % і ТГ – на 14 %. Частота порушень глікемії натще у хворих II-б підгрупи зменшувалась із 34,8 % до 17,4 % ($p > 0,05$), а порушень ТТГ - із 41,7 % до 12,5 % ($p < 0,05$). Отже, зменшення вмісту глюкози натще мало лише характер тенденції, а частота порушень ТТГ вірогідно зменшувалась. У хворих II-а підгрупи частота метаболічних порушень зберігалась на попередньому рівні.

См не впливав на вміст CD3⁺, CD8⁺ у хворих II-б підгрупи, у той час як вміст CD4⁺ наближався до контрольного показника. Рівень Т-супресорів у хворих II-б підгрупи (14,8±0,87) %, як і у хворих II-а, залишався нижчим від показника у контролі, що сприяло збереженню ІРІ на підвищеному рівні.

Під впливом См виявлено зниження експресії молекул адгезії CD11b⁺ та CD54⁺, яка наближалась до показника контролю, що узгоджується із механізмами дії статинів (Weber K.S. et al., 1997; Serrano C.V. et al., 2001). Рівень В-лімфоцитів (17,6±1,59 %) та рецепторів ІgE - CD23⁺ (9,2±0,69 %) був нижчим у хворих II-б підгрупи ($p < 0,05$) порівняно із такою у II-а підгрупі. Експресія активаційних маркерів знижувалась: CD25⁺ до (15,3±1,18) %, а HLA-DR⁺-молекул - до (27,6±1,61) % у хворих, які отримували См, що свідчить про його протизапальну дію. Поряд із позитивним впливом См, який полягав у зниженні активності запального процесу та ослабленні гуморальної ланки імунітету, не виявлено відмінностей у вмісті CD16⁺, CD45RA⁺ та CD71⁺ у хворих II-а і II-б підгруп.

Дослідження антигенного складу мембран НГ показало, що у хворих II-б підгрупи рівень експресії CD11b⁺ та CD16⁺ наближався до контрольного показника, чого не спостерігалось у хворих II-а підгрупи. Експресія активаційного маркера CD25⁺ знижувалася до (4,9±0,57) %, але залишалася вищою за показник контролю та нижчою у порівнянні із такою у хворих II-а підгрупи ($p < 0,001$). Отже, доповнення

лікування хворих на БА у поєднанні із ВТЖ См забезпечувало більш вагоме зниження кількості НГ, що експресують CD11b⁺, CD16⁺ та CD25⁺ у порівнянні із ЗПЛ.

Протизапальна ступенева терапія у поєднанні із См сприяла більш вираженому зменшенню вмісту прозапальних цитокінів: ІЛ-6 (96±8,5 пг/мл), ІЛ-8 (66±5,7 пг/мл), ФНП-6 (52±8,1 пг/мл) та ІЛ-4 (34,7±3,94 пг/мл) у порівнянні із хворими, які отримували лише ЗПЛ (p<0,05). Це можна пояснити тим, що, блокуючи ГМГ-КоА-редуктазу і попереджаючи утворення мевалонової кислоти, статини гальмують експресію ядерного фактора каппа, рекрутування запальних клітин у стінку судин та вироблення ними прозапальних цитокінів (Weber K.S. et al., 1997; Serrano C.V. et al., 2001; Братусь В.В. и соавт., 2004).

З боку апоптозу ІКК виявлено, що рівень апоптичних лімфоцитів і НГ у хворих II-б підгрупи наближався до контрольного показника, що супроводжувалося зростанням експресії маркера готовності до апоптозу.

Залучення См сприяло статистично достовірній позитивній динаміці як з боку СПА та ЕПА, так і з боку білків гострої фази запалення: α_1 -ІІІ і β_2 -МГ. Встановлено зниження вмісту інгібіторів плазміну до контрольного показника у хворих II-б підгрупи із ВО, чого не спостерігалось у хворих II-а підгрупи (p<0,001). ХЗФА у хворих II-б підгрупи із ВО вірогідно зростала, перевищуючи її рівень у хворих II-а підгрупи (p<0,01). Все це свідчить про ліквідацію зрушень у системі коагуляційного гемостазу та узгоджується з раніше отриманими даними щодо механізмів дії статинів (Глушко Л.В і співавт., 2004; Якимчук Р.В., 2004).

З метою ліквідації зрушень з боку імунної системи, підвищення клінічної ефективності ЗПЛ у хворих II-в та III-б підгруп було включено ПО. Встановлено зменшення частоти щоденних нападів, які виявлялися у 52,5 % хворих II-в підгрупи проти 76,7 % у хворих II-а підгрупи (p<0,01) і у 61,1 % хворих III-б підгрупи проти 82,1 % у хворих III-а підгрупи (p<0,05). Констатовано зменшення частоти нічних нападів: щодобові були у 7,5 % хворих II-в проти 25,6 % у хворих II-а підгрупи та у 14,8 % хворих III-б проти 31,5 % у хворих III-а підгрупи. Спостерігалися зміни у характеристиці нападів: рідше виявлялися тяжкі напади у хворих II-в і III-б підгруп (7,5 % і 14,8 % відповідно) у порівнянні із пацієнтами II-а і III-а підгруп (32,6 % і 42,9 % відповідно) (p<0,01).

Відмічено також збільшення сумарної тривалості періодів ремісії: ремісію тривалістю більше 3 місяців констатовано у 62,5 % хворих II-в підгрупи порівняно із 25,6 % у хворих II-а підгрупи (p<0,01), у 33,3 % хворих III-б підгрупи порівняно із 3,57 % у III-а підгрупі (p<0,001). Сумарна тривалість загострень, навпаки, скорочувалася і її тривалість, менша 3 місяців, констатована у 77,5 % хворих II-в підгрупі й у 76,8 % хворих III-б підгрупи, що вище у порівнянні із такою у хворих II-а і III-а підгруп (p<0,001). Тривалість загострень за 1 рік, вищу 6 місяців, виявлено лише у 7,5 % і 7,14 % хворих II-в і III-б підгруп відповідно, що було нижче за таку у хворих порівнюваних груп (p<0,01). Клінічну ефективність застосування ПО підтверджено зростанням ОФВ₁, МОШ₅₀, МОШ₇₅ і ПШВ у хворих II-в і III-б підгруп (p<0,01).

Дослідження впливу ПО на клітинний імунітет у хворих II-в і III-б підгруп показало зростання кількості Т-лімфоцитів до $(54,2 \pm 4,29) \%$ та $(54,3 \pm 3,89) \%$, Т-супресорів - до $(24,3 \pm 1,32) \%$ та $(25,9 \pm 2,26) \%$ відповідно. Одночасно відбувалась нормалізація ІРІ, що підтверджує дані літератури щодо механізмів впливу ПО (Мастернак Ю.А. і соавт., 2002; Чоп'як В.В. і співавт., 2003). Експресія CD11b⁺ наближалася до показника у ПЗО, а експресія CD54⁺ знижувалася до $(39,4 \pm 3,54) \%$ та до $(39,2 \pm 3,31) \%$, відповідно, і була нижчою за таку у порівнюваних групах ($p < 0,01$). Активація клітинного імунітету виявлялася зростанням вмісту CD16⁺ до $(16,4 \pm 1,45) \%$ та $(16,9 \pm 1,38) \%$ відповідно. Рівень В-лімфоцитів становив $(21,8 \pm 2,12) \%$ та $(19,6 \pm 1,74) \%$ відповідно, а CD23⁺ - $(7,4 \pm 0,06) \%$ та $(6,4 \pm 0,07) \%$, що було нижчим у порівнянні із таким у пацієнтів II-а і III-а підгруп ($p < 0,001$). Експресія CD25⁺ та HLA-DR⁺-молекул наближалася до показника у ПЗО.

З боку НГ виявлено наближення до контрольного показника експресії молекул адгезії CD11b⁺, CD16⁺, зниження активаційного маркера CD25⁺ ($p < 0,001$).

Отже, застосування ПО ліквідувало зрушення, зумовлені негативними ефектами наявності ВО і МС у хворих на БА, який проявився підвищенням кількості Т-лімфоцитів, клітин із цитотоксичними властивостями, нормалізацією хелперно-супресорної рівноваги, зниженням експресії адгезивних молекул та активаційних маркерів лімфоцитів і нейтрофілів.

Вплив ПО на цитокинову регуляцію виявився у хворих II-в і III-б підгруп зниженням вмісту ФНП-б до $(53,2 \pm 5,64) \text{ пг/мл}$ і $(63,5 \pm 6,98) \text{ пг/мл}$ відповідно, ІЛ-6 до $(104 \pm 9,9) \text{ пг/мл}$ та $(105 \pm 11,3) \text{ пг/мл}$ відповідно, що було нижчим у порівнянні із таким у хворих II-а і III-а підгруп ($p < 0,001$). Вміст ІЛ-8 та ІЛ-4 наближався до показника контролю. Це співвідносно із даними інших авторів щодо впливу ПО на продукцію прозапальних цитокінів (Петров Р.В. і соавт., 2000; Дьяконова В.А. і соавт., 2002). Цікаві результати отримані щодо вмісту ІФН-г: він мав тенденцію до підвищення у хворих II-в підгрупі і знижувався у хворих III-б підгрупі, наближаючись до норми.

Проведене лікування у хворих II-в і III-б підгруп сприяло підвищенню рівня апоптичних лімфоцитів та нейтрофілів, експресії маркера готовності до апоптозу на мононуклеарах та НГ до показника контролю, що розкриває один із механізмів його протизапальної дії.

Вважаємо, що результатом впливу ПО на клітинно-молекулярні та цитокинові механізми запалення був його позитивний клінічний ефект, який виявився у вірогідному зменшенні частоти денних і нічних нападів, збільшенні сумарної тривалості ремісії та скороченні тривалості загострень за 1 рік, зменшенні обструктивних розладів у порівнянні із хворими II-а і III-а підгруп.

Зважаючи на те, що ВО є і ключовим чинником виникнення МС, і чинником, який водночас здатний обтяжувати перебіг БА, ми використали РДТ з метою зменшення маси тіла. Аналізуючи клінічні зміни у хворих на БА у поєднанні із ВО (II-г підгрупа), ми встановили зменшення частоти денних і нічних нападів ($p < 0,05$). У порівнянні із хворими II-а підгрупи тривалість ремісії більше 3 місяців була

частішою у хворих II-г підгрупи ($p < 0,01$), а короткі ремісії (1-2 місяці) були рідшими ($p < 0,05$). Мінімальна тривалість загострень виявлялася частіше у хворих II-г підгрупи ($p < 0,05$).

У кінці розвантажувального періоду у хворих II-г підгрупи вірогідно зростали показники: ОФВ₁ ($68,4 \pm 2,76$ %), МОШ₅₀ ($54,4 \pm 3,41$ %), МОШ₇₅ ($53,7 \pm 2,63$ %), ПШВ ($67,4 \pm 3,49$ %). На відміну від базисного та комплексного лікування із залученням См, РДТ сприяла підвищенню ЖЄЛ до ($72,6 \pm 2,95$) % ($p < 0,05$).

Встановлено зниження систолічного АТ на 13,3 %, діастолічного – на 15 %. Середня маса тіла пацієнтів зменшувалася на 7,6 %, а ІМТ – на 2,6 кг/м².

Описаний коригувальний вплив РДТ на ліпідний обмін (Лисенко М.В и др., 1999) проявився зниженням вмісту ХС до ($5,3 \pm 0,04$) ммоль/л, ТГ – до ($1,6 \pm 0,01$) ммоль/л ($p < 0,001$) та підвищенням рівня ХС ЛПВЩ до ($1,2 \pm 0,01$) ммоль/л ($p < 0,001$). Частота порушень вуглеводного обміну зменшувалася: глікемія натще не виявлялася, а порушення ТТГ було у 17,1 % проти 40 % до початку лікування.

Як відомо, РДТ стимулює синтез ендogenous кортизолу та сприяє зниженню потреби організму в екзогенних ГКС (Кокосов А.Н. и соавт., 1998). Після закінчення РДТ у 14,3 % хворих вдалося відмінити системні ГКС, а у 20 % - зменшити їх дозу.

Встановлено зростання вмісту Т-лімфоцитів із ($42,6 \pm 4,41$) % до ($54,8 \pm 4,72$) % ($p < 0,05$), Т-супресорів із ($13,8 \pm 1,35$) % до ($24,1 \pm 2,12$) % ($p < 0,001$) та CD16⁺ із ($9,6 \pm 0,48$) % до ($17,9 \pm 1,64$) % ($p < 0,001$), що свідчить про підвищення неспецифічної резистентності організму на фоні РДТ.

Гіпосенсибілізуюча та гіпоалергенна дія РДТ підтверджена зниженням вмісту В-лімфоцитів до ($15,8 \pm 1,47$) % та експресії рецепторів IgE до ($6,3 \pm 0,42$) %. Позитивний ефект РДТ полягав у пригніченні активації лімфоцитів: експресія CD25⁺ знижувалася до ($11,6 \pm 1,02$) %, HLA-DR⁺-молекул до ($26,9 \pm 2,84$) %. Поряд із цим зменшувалася експресія молекул адгезії CD11b⁺ до ($29,9 \pm 2,44$) % і CD54⁺ до ($35,8 \pm 3,25$) % та кількість НГ, що експресують CD11b⁺ ($32,5 \pm 2,16$ %), CD16⁺ ($23,4 \pm 1,58$ %) та CD25⁺ ($5,9 \pm 0,89$ %). Аналіз показників клітинного імунітету через 3 місяці після проведеного лікування показав, що усі показники не зазнавали вірогідних змін у порівнянні із такими наприкінці відновного періоду.

Таким чином, застосування РДТ у лікуванні хворих на БА у поєднанні із ВО сприяло більш повній ліквідації зрушень з боку імунної системи завдяки підвищенню кількості Т-лімфоцитів, цитотоксичних клітин, відновленню клітинного складу ІКК, їх функціональної активності, сприяючи зменшенню виразності системного запального процесу та посиленню неспецифічної резистентності організму.

Застосування РДТ сприяло зниженню вмісту ІЛ-8 до ($69,3 \pm 6,4$) пг/мл, ІЛ-6 - до ($126 \pm 13,8$) пг/мл та ФНП-б - до ($73 \pm 6,4$) пг/мл, що було нижчим у порівнянні із показниками у хворих II-а підгрупи ($p < 0,01$). Вміст маркера Th₂-хелперів – ІЛ-4 після РДТ становив ($35 \pm 2,41$) пг/мл і був нижчим за такий у хворих II-а підгрупи ($p < 0,01$). РДТ сприяла також ліквідації існуючого дефіциту ІФН- γ . Це розкриває один із протиалергічних механізмів, описаних раніше, дії РДТ у хворих на БА (Кокосов А.Н. и соавт., 1998;

Маслова Л.А. и соавт., 2001). Таким чином, включення до комплексної терапії хворих на БА у поєднанні із ВО РДТ сприяло, поряд із зменшенням маси тіла пацієнтів, зниженню продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-б), ІЛ-4, нормалізації вмісту ІФН- γ і відповідно більш повній ліквідації запалення.

Встановлено зростання вмісту апоптичних лімфоцитів ($8,1 \pm 0,59$ %) та нейтрофілів ($7,2 \pm 0,16$ %), що було вищим за такий показник у хворих II-а підгрупи ($p < 0,05$) та експресії на них $CD95^+$ ($29,3 \pm 2,17$ % та $9,8 \pm 0,24$ % відповідно). Зважаючи на те, що на фоні РДТ посилення апоптозу ІКК супроводжувалося посиленням на них експресії рецептора активаційного апоптозу, можна думати, що даний метод лікування стимулює Fas-залежні механізми апоптозу, що є одним із механізмів позитивного впливу РДТ.

З боку системи протеолізу виявлено підвищення ХЗФА та зниження вмісту інгібіторів плазміну до ($204 \pm 11,7$) ум. од. у порівнянні із таким у хворих II-а підгрупи ($p < 0,05$). Тобто на противагу ЗПЛ РДТ зменшує виразність змін у системі протеолізу, що, на нашу думку, є одним із механізмів настання більш тривалої клінічної ремісії.

Таким чином, у хворих на БА у поєднанні із ВО виявлено такі позитивні ефекти РДТ: відновлення складу ІКК, зниження експресії молекул адгезії ($CD11b^+$, $CD54^+$) та активаційних маркерів лімфоцитів ($CD25^+$, $HLA-DR^+$), що забезпечує протизапальну дію; зниження вмісту В-лімфоцитів, ІЛ-4 та експресії рецепторів IgE – гіпоалергенну дію; підвищення загальних і цитотоксичних Т-лімфоцитів – імуномодулюючу дію; нормалізація експресії $CD11b^+$ і $CD16^+$ та ліквідація гіперактивації НГ; зниження продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-б), ІЛ-4 та підвищення рівня ІФН- γ ; підвищення вмісту апоптичних лімфоцитів і нейтрофілів, експресії маркерів готовності до апоптозу; зростання ХЗФА та зниження вмісту інгібіторів плазміну.

Проведені дослідження у хворих на тяжку БА, ускладнену синдромом Іценко-Кушинга, показали наявність Т-клітинного імунодефіциту ($37,2 \pm 2,64$ %), зниження вмісту цитотоксичних клітин: $CD8^+$ ($12,6 \pm 1,17$ %); $CD16^+$ ($8,6 \pm 0,52$ %); гіперекспресії адгезивних молекул: $CD11b^+$ ($43,4 \pm 3,45$ %), $CD54^+$ ($48,9 \pm 4,13$ %) та активаційних маркерів лімфоцитів: $CD25^+$ ($29,6 \pm 1,92$ %), $HLA-DR^+$ ($34,8 \pm 2,69$ %), підвищення В-лімфоцитів ($38,2 \pm 2,18$ %) та рецепторів до IgE ($11,6 \pm 1,13$ %). Порівняння показників клітинного імунітету між хворими на БА у поєднанні із МС (III-а підгрупа) та хворими на БА, ускладнену синдромом Іценко-Кушинга (IV-а підгрупа), не виявило вірогідних відмінностей за досліджуваними показниками до початку лікування. Після ЗПЛ у хворих III-а підгрупи спостерігалось вірогідне зниження вмісту В-лімфоцитів та експресії маркерів активації ($CD25^+$ і $HLA-DR^+$), чого не відбувалося у хворих IV-а підгрупи. Залучення ПО до лікування хворих IV-б підгрупи сприяло зростанню вмісту цитотоксичних Т-лімфоцитів ($p < 0,01$), зниженню експресії $CD11b^+$ ($p < 0,001$), $CD54^+$ ($p < 0,05$) та вмісту В-лімфоцитів ($p < 0,05$). Незважаючи на проведені лікування, зберігався дефіцит загальних Т-лімфоцитів ($42,7 \pm 3,24$ %), Т-хелперів ($34,3 \pm 2,98$ %), незмінною залишалася експресія активаційних маркерів:

CD23⁺ (9,1±0,72 %), HLA-DR⁺ (32,6±2,94 %), CD25⁺ (27,2±2,19 %). Таким чином, залучення ПО до комплексного лікування хворих на тяжку БА, ускладнену синдромом Іценка-Кушинга, не забезпечувало належної імунологічної ефективності. Це стосувалося і впливу ПО на продукцію прозапальних цитокінів (ФНП-6, ІЛ-6, ІФН-γ) та ІЛ-4, рівень яких суттєво не змінювався у ході лікування. Застосування ПО мало незначний ефект щодо посилення протизапальної активності ГКС, який виявився лише на прикладі суттєвого зниження вмісту ІЛ-8 (99±8,61 пг/мл).

У хворих IV-а та IV-б підгруп встановлено підвищення СПА та ЕПА крові, що є свідченням високої дегрануляційної активності нейтрофілів та маркером активності запальної реакції. СПА та ЕПА вірогідно знижувались у хворих IV-б підгрупи ($p < 0,05$), чого не спостерігалось у хворих IV-а підгрупи. Це, на нашу думку, пов'язане із гальмуванням продукції ІЛ-8, який є дегранулятором НГ (Симбирцев А.С., 2004), а також прямою дією ГКС на продукцію ензимів (еластази, колагенази тощо) (Федосеев Г.Б., 1998). ХЗФА підвищувалася до такої у ПЗО. У хворих IV-а підгрупи зберігалися на підвищеному рівні СПА (38,2±3,45 мкмоль/хвЧл), ЕПА (321±13,2 мО/мл), вміст інгібіторів плазміну (231±9,8 ум. од.) та б₁-ІІ (2,4±0,12 г/л). У пацієнтів IV-б підгрупи наближався до норми вміст б₁-ІІ, а рівні СПА (31,2±2,61 мкмоль/хвЧл), ЕПА (216±17,2 мО/мл) та інгібіторів плазміну (229±12,9 ум. од.) залишалися також вірогідно вищими за показник у контролі. Отже, ні ЗПЛ, ні залучення до нього ПО не сприяли повній ліквідації зрушень з боку системи протеолізу.

Запропоновані та апробовані нами програми лікування мають виражений терапевтичний вплив на основні патогенетичні ланки формування обтяжливого впливу ВО та МС на перебіг БА. Їм притаманні простота, доступність, можливість застосування їх у стаціонарних і амбулаторних умовах, висока клінічна ефективність, відсутність побічної дії. Наведені аргументи дозволяють рекомендувати залучення СМ та РДГ до комплексного лікування хворих на БА у поєднанні із ВТЖ як з метою попередження формування повного МС, так і з метою корекції відзначених ланок патогенезу обтяжливого впливу ожиріння на перебіг БА, а використання ПО – для корекції виявлених імунних розладів у хворих на БА у поєднанні із ВО і МС.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі клінічних, антропометричних, імунологічних, біохімічних та інструментальних досліджень дано нове вирішення актуальної проблеми у пульмонології – розкрито механізми обтяжливого впливу вісцерального типу жировідкладення та метаболічного синдрому на клінічний перебіг бронхіальної астми, патогенетично обґрунтовано та розроблено алгоритм диференційованого лікування хворих на бронхіальну астму у поєднанні із метаболічним синдромом та попередження формування повного метаболічного синдрому у хворих на бронхіальну астму із вісцеральним ожирінням.

1. Частота зайвої маси тіла та ожиріння серед хворих на бронхіальну астму складає 45,7 % і 36,7 % відповідно. У 50,9 % хворих із зайвою масою тіла та у 89,1 % із ожирінням виявлено вісцеральний тип жировідкладення. Частота артеріальної гіпертензії серед хворих на бронхіальну астму із нормальною масою тіла становить 26,5 %, із зайвою – 51,6 %, із ожирінням – 71,7 %. Порушення вуглеводного обміну виявлено у 33,9 % хворих, гіпертригліцеридемію – у 43,8 %, зниження ліпопротеїдів високої щільності - у 56,8 %. Підтверджено гіподіагностику усіх компонентів метаболічного синдрому та відсутність відмінності щодо їх частоти залежно від статі.

2. Частота метаболічного синдрому серед хворих на бронхіальну астму із зайвою масою тіла складає 23,4 %, а з ожирінням – 63,9 %, частота даної асоціації збільшується у міру зростання тяжкості перебігу захворювання. За наявності вісцерального типу жировідкладення у хворих із зайвою масою тіла метаболічний синдром діагностовано у 46,1 % хворих, а при вісцеральному ожирінні - у 72,7 %.

3. Наявність вісцерального ожиріння та метаболічного синдрому у хворих на бронхіальну астму призводить до обтяження її клінічного перебігу, поглиблення змін функції зовнішнього дихання переважно за обструктивним типом.

4. Виявлено такі клітинно-молекулярні імунні механізми обтяжливого впливу вісцерального ожиріння та метаболічного синдрому на перебіг бронхіальної астми: Т-лімфопенію, зниження вмісту цитотоксичних лімфоцитів ($CD8^+$, $CD16^+$, $CD71^+$), підвищення вмісту В-лімфоцитів, експресії рецепторів до IgE, активаційних маркерів ($CD25^+$, $HLA-DR^+$) та молекул адгезії ($CD11b^+$, $CD54^+$), а також зростання експресії $CD11b^+$, $CD16^+$ та $CD25^+$ на нейтрофілах. Дані зміни зберігалися у фазу відносної ремісії.

5. У хворих на бронхіальну астму із вісцеральним ожирінням виявлено гіперпродукцію прозапальних цитокінів: ІЛ-6 ($254 \pm 16,9$ пг/мл), ІЛ-8 ($142 \pm 8,25$ пг/мл), ФНП-6 ($204 \pm 11,5$ пг/мл), ІЛ-4 ($82,8 \pm 3,51$ пг/мл) та дефіцит ІФН- γ ($69,5 \pm 5,49$ пг/мл) у фазу загострення. Базисне лікування сприяло частковій ліквідації даних змін. Встановлено позитивний, середньої сили зв'язок між продукцією прозапальних цитокінів та індексом маси тіла і сильний – із об'ємом вісцеральної жирової тканини, що доводить її роль у посиленні запального процесу.

6. Доведено підвищену продукцію прозапальних цитокінів: ІЛ-6 ($254 \pm 13,3$ пг/мл), ІЛ-8 ($138 \pm 9,9$ пг/мл), ФНП-6 ($228 \pm 11,6$ пг/мл), а також ІЛ-4 ($86,3 \pm 5,3$ пг/мл) та ІФН- γ ($185,8 \pm 12,6$ пг/мл) у хворих на бронхіальну астму, асоційовану із метаболічним синдромом, що свідчить про одночасну активацію Th₁- та Th₂-лімфоцитів.

7. Наявність вісцерального ожиріння та метаболічного синдрому у хворих на бронхіальну астму призводить до сповільнення апоптозу лімфоцитів та нейтрофілів і зниження експресії маркера готовності до апоптозу та може сприяти накопиченню даних клітин у місці запалення та його посиленню.

8. Приєднання вісцерального ожиріння та метаболічного синдрому є причиною вірогідних зрушень у системі протеоліз-інгібітори у порівнянні із ізольованим перебігом бронхіальної астми: вищого рівня загальної протеолітичної та еластазоподібної активності, білків гострої фази запалення, інгібіторів плазміну та зниження фібринолітичної активності. Базисна ступенева терапія лише частково ліквідувала виявлені зрушення.

9. Поліоксидоній сприяв ліквідації імунних зрушень, зумовлених негативними ефектами ожиріння і метаболічного синдрому у хворих на бронхіальну астму: підвищенню кількості Т-лімфоцитів, цитотоксичних клітин, нормалізації хелперно-супресорної рівноваги, зниженню експресії адгезивних молекул, активаційних маркерів лімфоцитів і нейтрофілів, вмісту прозапальних цитокінів. Це сприяло зменшенню частоти денних (на 24,2 % і 21 % відповідно, $p < 0,05$) і нічних нападів (на 18,1 % і 16,7 % відповідно, $p < 0,05$) порівняно із хворими, які лікувалися за базовою схемою.

10. Використання симвастатину у лікуванні хворих на бронхіальну астму із вісцеральним типом жировідкладення поряд із посиленням протизапального ефекту базисної терапії (зниженням прозапальних цитокінів, молекул адгезії, маркерів активації) призводить до зменшення виразності метаболічних розладів (зниження холестерину на 10,5 %, тригліцеридів - на 14 %, частоти глікемії натще - на 17,4 %, підвищення ліпопротеїдів високої щільності - на 7,6 %), ймовірності протромботичних ускладнень та забезпечує більш високу клінічну ефективність.

11. Розвантажувально-дієтична терапія, зменшуючи масу тіла, позитивно впливає на клінічний перебіг бронхіальної астми, сприяє зниженню продукції прозапальних цитокінів: ІЛ-8 (до $69,3 \pm 6,4$ пг/мл), ІЛ-6 (до $126 \pm 13,8$ пг/мл), ФНП-6 (до $73 \pm 6,4$ пг/мл), ІЛ-4 (до $35 \pm 2,41$ пг/мл), маркерів запалення (CD11b⁺, CD54⁺, CD25⁺, HLA-DR⁺), інгібіторів плазміну (до $204 \pm 11,7$ ум.од.) та підвищення ІФН- γ (до $106 \pm 7,6$ пг/мл), вмісту цитотоксичних клітин (CD8⁺, CD16⁺, CD71⁺), апоптозу лімфоцитів і нейтрофілів, ліквідації дисбалансу у системі протеоліз-інгібітори.

12. Поліоксидоній не ліквідує зрушень з боку клітинного імунітету та цитокінової регуляції у хворих на бронхіальну астму, ускладнену екзогенним гіперкортицизмом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на бронхіальну астму із зайвою масою тіла слід виявляти прояви метаболічного синдрому: вісцеральний тип жировідкладення, артеріальну гіпертензію, гіпертригліцеридемію, зниження ліпопротеїдів високої щільності, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет із обов'язковим включенням до обстеження антропометричних вимірювань (індекс маси тіла, коефіцієнт централізації жиру), визначення артеріального тиску, вмісту ліпідів, глюкози, проведення тесту толерантності до глюкози, незважаючи на рівень глікемії натще.

2. Допоміжними діагностичними критеріями оцінки активності запального процесу у хворих на бронхіальну астму у поєднанні із зайвою масою тіла, ожирінням і метаболічним синдромом можуть бути такі показники: маркери активації, молекули адгезії лімфоцитів і нейтрофілів, рівні ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-б, сумарна та еластазоподібна активність, б₁-інгібітор протеїназ і б₂-макроглобулін. Оскільки критеріями неповної ліквідації загострення бронхіальної астми може слугувати збереження їх на підвищеному рівні у фазу ремісії, при проведенні терапевтичних заходів у даного контингенту хворих потрібно керуватись цими показниками, щоб поряд із клінічною компенсацією досягнути більш повної ліквідації запалення.

3. Хворим на бронхіальну астму із індексом маси тіла, вищим 25 кг/м², із вісцеральним типом жировідкладення доцільно призначати симвастатин по 20 мг на ніч, що дасть змогу попередити формування повного метаболічного синдрому шляхом нормалізації ліпідного обміну, підвищення толерантності до вуглеводів, зниження вмісту маркерів запалення: прозапальних цитокінів, адгезивних молекул і активаційних маркерів лімфоцитів, нормалізації протеолітичних розладів.

4. Хворим на бронхіальну астму у поєднанні із вісцеральним ожирінням з метою зменшення маси тіла, нормалізації зрушень з боку імунної та протеолітичної систем, цитокінової регуляції, попередження метаболічних порушень до комплексної терапії слід включати курси розвантажувально-дієтичної терапії терміном 10-14 днів.

5. За наявності вісцерального ожиріння та метаболічного синдрому у хворих на бронхіальну астму необхідно застосовувати у лікуванні поліоксидоній по 6 мг внутрішньом'язово 2 рази на тиждень, № 5, а потім ще 5 ін'єкцій 1 раз на тиждень з метою ліквідації зрушень з боку клітинно-молекулярних механізмів запалення, цитокінової регуляції та апоптозу імунокомпетентних клітин для забезпечення стійкої та тривалої ремісії.

6. За наявності у хворих на тяжку бронхіальну астму вісцерального ожиріння, артеріальної гіпертензії, розладів вуглеводного та ліпідного обміну з метою виключення екзогенного гіперкортицизму необхідно проводити малу дексаметазонову пробу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Приступа Л.Н., Орловський В.Ф., Кондрачук С.О., Климанська Н.В. Вплив розвантажувально-дієтичної терапії на стан системи протеолізу у хворих на бронхіальну астму // Вісник СумДУ. - 1999. - № 3 (14). - С. 69-72.

Автору належать ідея, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів дослідження, підготовка матеріалу до друку.

2. Приступа Л.Н., Орловський В.Ф. Про доцільність застосування розвантажувально-дієтичної терапії у хворих на бронхіальну астму у практиці родинного лікаря // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. - 2001. - Вип. 16. – С. 68-70.

Участь Приступи Л.Н. у написанні статті є визначальною і полягає у виборі теми, виконанні методик досліджень, статистичній обробці даних, підготовці матеріалів до друку.

3. Приступа Л.Н., Орловський В.Ф., Кондрачук С.О. Вплив харчової депривації на стан системи протеолізу у хворих на atopічну бронхіальну астму у поєднанні з гастродуоденітом // Лікарська справа. – 2001. - № 5-6. – С. 171-174.

Участь Приступи Л.Н. у написанні статті полягає у виборі теми, проведенні огляду літератури, наборі матеріалу, опрацюванні даних, написанні статті, узагальненні результатів дослідження.

4. Приступа Л.Н. Інгібіторно-протеазний індекс - як критерій ефективності розвантажувально-дієтичної терапії у хворих на atopічну бронхіальну астму // Вісник Сум ДУ. – 2001. – Т. 33, № 12. – С. 153-157.

5. Приступа Л.Н. Використання поліоксидонію у хворих на тяжку бронхіальну астму у практиці сімейного лікаря // Укр. мед. альманах. - 2003. - Т. 6, № 6. - С. 90-92.

6. Приступа Л.Н. Імунні зрушення у хворих на тяжку чи терапієрезистентну бронхіальну астму // Вісник СумДУ. Серія Медицина. - 2003. - № 9 (55).- С. 68-74.

7. Приступа Л.Н. Зміни рецепторної функції нейтрофільних гранулоцитів у хворих на тяжку бронхіальну астму // Одеський медичний журнал. - 2005. - № 1 (87). – С. 74-76.

8. Приступа Л.Н. Апоптоз імунокомпетентних клітин у хворих на бронхіальну астму із різною масою тіла // Вісник Сум ДУ. Серія Медицина. – 2004. - № 7 (66). - С. 115-120.

9. Приступа Л.Н. Констеляція бронхіальної астми та метаболічного синдрому: спільність етіології, особливості діагностики // Укр. мед. альманах. - 2004. - № 4. – С. 138-140.

10. Приступа Л.Н. Артеріальна гіпертензія у хворих на бронхіальну астму із аліментарно-конституційним ожирінням // Запорізький медичний журнал. - 2004. -№ 5 (26). - С. 31-34.

11. Приступа Л.Н., Дитко В.В. Вміст прозапальних цитокінів та гострофазових білків у хворих на тяжку бронхіальну астму із різною масою тіла // Актуальні питання медичної науки та практики: Зб. наукових праць. - Запоріжжя, 2004. – Випуск 66; Книга 1. – С. 312-317.

Автор самостійно обрав тему статті, визначив мету та завдання, провів дослідження, узагальнив їх результати, підготував матеріал до друку.

12. Приступа Л.Н., Катарнех А. А. Інтерлейкін-4 та інтерферон-γ сироватки крові при констеляції бронхіальної астми і метаболічного синдрому // Вісник наукових досліджень. – 2004. - № 4 (37). – С. 52-53.

Автору належать ідея та завдання дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних та їх інтерпретація у хворих із поєднанням бронхіальної астми і метаболічного синдрому.

13. Приступа Л.Н. Стан протеолітичної системи при констеляції бронхіальної астми та метаболічного синдрому // Вісник Сум ДУ. Серія Медицина. – 2004. - № 11 (70). - С. 90-95.

14. Приступа Л.Н. Клітинно-молекулярні імунні механізми формування синдрому взаємного обтяження при поєднанні бронхіальної астми та метаболічного синдрому // Запорізький медичний журнал. - 2005. - № 2. – С. 42-45.

15. Приступа Л.Н. Функціональна активність нейтрофільних гранулоцитів при констеляції бронхіальної астми та метаболічного синдрому // Укр. мед. альманах. - 2004. –Т. 7, № 6. – С. 118-120.

16. Приступа Л.Н. Вплив поліоксидонію на клітинно-молекулярні механізми запалення у хворих на бронхіальну астму із ожирінням та метаболічним синдромом // Вісник Сум ДУ. Серія Медицина. – 2005. - № 3 (75). – С. 96-101.

17. Приступа Л.Н. Клініко-імунологічна ефективність застосування статинів у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з ожирінням // Вісник наукових досліджень. – 2005. - № 1. – С. 87-89.

18. Приступа Л.Н. Протизапальні ефекти статинів у хворих на бронхіальну астму у поєднанні із ожирінням // Запорізький мед. журн. – 2005. - №3. – С. 144-146.

19. Приступа Л.Н. Ефективність розвантажувально-дієтичної терапії при поєднанні бронхіальної астми та ожиріння // Клін. та експеримент. патологія. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 144-146.

20. Приступа Л.Н. Вплив розвантажувально-дієтичної терапії на стан імунної системи у хворих на бронхіальну астму у поєднанні із ожирінням // Вісник наукових досліджень. – 2005. - № 3. – С. 44-46.

21. Приступа Л.Н. Сучасні уявлення про взаємозв'язок бронхіальної астми та компонентів метаболічного синдрому // Ліки України. – 2005. - № 7-8 (96-97). – С. 28-30.

22. Приступа Л.Н. Роль харчової депривації в лікуванні хворих на бронхіальну астму // Вісник СумДУ. Серія Медицина. - 2000.- № 18.- С. 114-119.

23. Приступа Л.Н. Роль системи протеоліз-інгібітори у патогенезі бронхіальної обструкції // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2001. - № 1 (22). – С. 66-76.

24. Приступа Л.Н., Орловський В.Ф. Роль цитокінів у патогенезі бронхіальної астми // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2002. - № 8 (41). – С. 17-27.

Автором самостійно опрацьована література з даної проблеми, підготовлено матеріал до друку.

25. Приступа Л.Н., Рокитянська Г.А., Дитко В.В. Бронхіальна астма та ожиріння: етіологічні та патогенетичні паралелі // Матеріали XV з'їзду терапевтів України. – Київ, 2004. – С. 245-246.

Автору належать ідея роботи, огляд літератури, участь у зборі матеріалу, його узагальнення, підготовка до друку.

26. Приступа Л.Н. Апоптоз мононуклеарів і нейтрофілів при поєднанні бронхіальної астми та метаболічного синдрому // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2004. - № 1. – С. 44-45.

27. Орловський В.Ф., Приступа Л.Н. Стан системи протеази-антипротеази у хворих на бронхіальну астму різного генезу під впливом харчової депривації // Розвантажувально-дієтична терапія і низькокалорійна дієта в клініці внутрішніх захворювань. – Тернопіль: Укрмедкнига. – 2001. – С. 97-99.

Автором самостійно обрана ідея, виконані методи дослідження, статистична обробка даних, підготовлено матеріал до друку.

28. Приступа Л.Н., Близнюк М.Д. Досвід використання харчової депривації у хворих на бронхіальну астму із супровідною патологією // Матеріали ІХ підсумкової науково-практичної конференції “Сучасні проблеми клінічної та експериментальної медицини”. – Суми 2001. – С. 108-109.

Автору належать ідея дослідження, збір матеріалу, підготовка його до друку.

29. Орловський В.Ф., Приступа Л.Н. Експресія Fas-рецептора і HLA-DR у хворих на atopічну бронхіальну астму у ході розвантажувально-дієтичної терапії / Збірник наукових праць XLV науково-практичної конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини”. - Тернопіль: Укрмедкнига. – 2002. – Вип. 7. – С. 47.

Автором обрані тема роботи, ідея та завдання, проведені дослідження, статистична обробка результатів.

30. Приступа Л.Н. Вплив розвантажувально-дієтичної терапії на експресію активаційних маркерів Т- і В-лімфоцитів крові у хворих на бронхіальну астму // Зб. наук. праць XLV науково-практичної конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини”. - Тернопіль: Укрмедкнига. – 2002. – Вип. 7. - С. 48.

31. Приступа Л.Н. Особливості імунних зрушень у хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла // Укр. пульмон. журнал. - 2003. - № 2. - С. 316-317.

32. Приступа Л.Н. Уровни белков острой фазы воспаления и показателей иммунограммы у больных бронхиальной астмой с экзогенно-конституциональным ожирением // Материалы I Всероссийской конференции “Физиология иммунной системы”, I Всероссийской конференции по иммунотерапии // Intern. J. Immunorehabilitation. - 2003.- Т. 5, № 2.- С. 220.

33. Приступа Л.Н. Показники клітинного імунітету у хворих на бронхіальну астму у поєднанні з метаболічним синдромом // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Сучасні методи діагностики і лікування в клініці внутрішніх хвороб”.- Вінниця, 2004 // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2004.- № 8 (1). – С. 73-74.

34. Приступа Л.Н. Особливості функціонування нейтрофільних гранулоцитів у хворих на бронхіальну астму // ХИСТ. – 2004. - Вип. 5.- С. 51.

35. Приступа Л.Н. Апоптоз імунокомпетентних клітин крові у хворих на бронхіальну астму // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції “Терапевтичні читання пам’яті академіка Л.Т. Малої”. - Харків, 2004. - С. 192.

36. Приступа Л.Н., Дитко В.В. Розповсюдженість метаболічного синдрому у хворих на бронхіальну астму / Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції викладачів, студентів та молодих вчених “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини”. - Суми, 2004.- С. 114.

Автору належать огляд літератури, ідея дослідження, збір матеріалу, його статистична обробка, аналіз, узагальнення та висновки.

37. Приступа Л.Н. Вплив поліоксидонію на імунний стан у хворих на бронхіальну астму у поєднанні із метаболічним синдромом / Матеріали I Всеукраїнської науково-практичної конференції “Імунотропні препарати в клінічній практиці”. - Київ, 2004 // Імунологія та алергологія. - 2004. - № 2. - С. 5.

38. Приступа Л.Н., Дитко В.В. Прозапальні цитокіни при бронхіальній астмі та ожирінні // Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція “Актуальні аспекти проблеми ожиріння”. - Запоріжжя, 2004. – С. 14.

Автором проведено збір та аналіз матеріалу, огляд літератури із теми наукової роботи, зроблені узагальнення та висновки.

39. Приступа Л.Н. Динаміка вмісту прозапальних цитокінів у хворих на бронхіальну астму у поєднанні із ожирінням під впливом розвантажувально-дієтичної терапії // Матеріали науково-практичної конференції “Сучасні аспекти ожиріння: клініка, діагностика, лікування”. – Вінниця, 2004. – С. 29-30.

40. Приступа Л.Н. Вплив розвантажувально-дієтичної терапії на клітинний імунітет при поєднанні бронхіальної астми та ожиріння // Матеріали науково-практичної конференції “Сучасні аспекти ожиріння: клініка, діагностика, лікування”. – Вінниця, 2004. – С. 30-31.

41. Приступа Л.Н. Асоціація бронхіальної астми та метаболічного синдрому: розповсюдженість та особливості перебігу // Матеріали науково-практичної конференції “Новітні технології в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб”. – Харків, 2004. – С. 98.

42. Приступа Л.Н., Катарнех Аббас Алі. Продукція маркерів запалення у хворих на бронхіальну астму у поєднанні із ожирінням під впливом базисної терапії та статинів // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції “Здобутки і перспективи клінічної терапії та ендокринології” / За ред. проф. Ковальчука Л.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 62-63.

Автору належать огляд літератури, збирання матеріалу, статистична обробка та інтерпретація результатів дослідження у хворих на бронхіальну астму із ожирінням.

43. Приступа Л.Н., Гуйва Т.О., Дитко В.В. Взаємозв’язок вмісту прозапальних цитокінів і об’єму вісцеральної жирової тканини у хворих на бронхіальну астму // Матеріали Міжнародної

науково-практичної конференції “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини”. - Суми, 2005. – С. 117-118.

Автору належать огляд літератури із даної проблеми, збір матеріалу, узагальнення та висновки.

44. Приступа Л.Н. Порушення функції зовнішнього дихання при констеляції бронхіальної астми та метаболічного синдрому // Матеріали наукового симпозиуму “Актуальні проблеми фіззіатрії і пульмонології”. – Тернопіль, 2005. – С. 38-39.

АНОТАЦІЯ

Приступа Л.Н. Бронхіальна астма та метаболічний синдром: обґрунтування патогенетичних підходів до діагностики, лікування та профілактики. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія. – Інститут фіззіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України, Київ, 2006.

У дисертації вивчено частоту компонентів метаболічного синдрому у хворих на бронхіальну астму. Розкрито механізми обтяжливого впливу вісцерального ожиріння та метаболічного синдрому на підставі вивчення клітинно-молекулярних механізмів запалення, цитокінової регуляції, апоптозу імункомпетентних клітин та системи протеолізу на перебіг бронхіальної астми. Патогенетично обґрунтовано доцільність застосування поліоксидонію у хворих із асоціацією бронхіальної астми і метаболічного синдрому та використання симвастатину і розвантажувально-дієтичної терапії у хворих на бронхіальну астму із вісцеральним ожирінням для профілактики формування повного метаболічного синдрому. Підтверджено позитивний вплив запропонованих методів лікування на зрушення у клітинному імунітеті, системі цитокінів і протеолізу та їх клінічну ефективність.

Ключові слова: бронхіальна астма, метаболічний синдром, вісцеральне ожиріння, клініка, діагностика, поліоксидоній, симвастатин, розвантажувально-дієтична терапія.

ANNOTATION

Prystupa L.N. Bronchial Asthma and Metabolic Syndrome: Motivation of Pathogenetic Approaches to Diagnosis, Treating and Prevention. – Manuscript.

Dissertation on competition of the Doctor of Medical Sciences degree in the speciality 14.01.27. – pulmonology. – Institute of Phthysiology and Pulmonology named by F.G. Yanovsky AMS Ukraine, Kyiv, 2006.

In the thesis, the extension of the components of the metabolic syndrome of the bronchial asthma sufferers has been researched. The mechanisms of complicated influence of visceral obesity and metabolic syndrome from the side cellular-molecular mechanisms of inflammation, cytokine regulation, apoptosis of immunocompetent cells and the system of proteolysis on the clinical course of bronchial asthma have been exposed. The conformity with the use of polyoxydoniy of the bronchial asthma sufferers and the metabolic syndrome and the use of symvastatyn and unloaded dietotherapiy towards the bronchial asthma sufferers with visceral obesity for preventing the forming of complete metabolic syndrome has been pathogenetically proved. The positive influence of the proposed methods of treating the displacements of the cellular immunity, the system of cytokines and proteolysis and their clinical effectiveness has been confirmed.

Key words: bronchial asthma, metabolic syndrome, visceral obesity, clinic, diagnostics, polyoxydoniy, symvastatyn, unloaded dietotherapiy.

АННОТАЦИЯ

Приступа Л.Н. Бронхиальная астма и метаболический синдром: обоснование патогенетических подходов к диагностике, лечению и профилактике. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология. – Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины, Киев, 2006.

Обследовано 878 больных с целью выявления компонентов метаболического синдрома. Для исследования клинико-патогенетических аспектов течения бронхиальной астмы в зависимости от индекса массы тела и наличия метаболического синдрома было обследовано 393 больных с бронхиальной астмой. С целью изучения эффективности использования предложенных нами программ лечения обследованные были разделены на группы в зависимости от назначенной схемы лечения с использованием полиоксидония, симвастатина и разгрузочно-диетической терапии. Контрольная группа составляла 22 практически здоровых лица с нормальной массой тела.

Методы исследования: общеклиническое обследование с целью диагностики бронхиальной астмы и метаболического синдрома; антропометрические – для диагностики ожирения и его типа; иммуноферментное определение цитокинов, иммунофлуоресцентное – для фенотипирования лимфоцитов и нейтрофилов, изучения апоптоза иммунокомпетентных клеток. Проводили исследование

показателей системы протеолиза, углеводного и липидного обмена – с целью уточнения отдельных звеньев формирования отягощающего влияния ожирения и метаболического синдрома на течение бронхиальной астмы.

В диссертационной работе на основании антропометрических, клинических, иммунологических и биохимических исследований приведено решение актуальной проблемы во внутренней медицине – изучено распространённость компонентов метаболического синдрома у больных бронхиальной астмой. Раскрыты механизмы отягощающего влияния висцерального ожирения и метаболического синдрома на ее клиническое течение, патогенетически обосновано и разработано алгоритм дифференцированного лечения бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом путем включения полиоксидония и профилактики формирования полного метаболического синдрома у больных бронхиальной астмой с висцеральным типом ожирения – путем включения симвастатина и разгрузочно-диетической терапии.

Установлены клеточно-молекулярные механизмы отягощающего влияния висцерального ожирения и метаболического синдрома на бронхиальную астму: Т-лимфопения, дефицит клеток с цитотоксическими эффектами, повышение содержания В-лимфоцитов, рецепторов IgE, активационных маркеров и молекул адгезии. У больных бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением установлено гиперпродукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- β), ИЛ-4 и дефицит ИФН- γ в фазу обострения и ремиссии. Выявлено повышенную продукцию провоспалительных цитокинов, а также ИЛ-4 и ИФН- γ у больных бронхиальной астмой, ассоциированной с метаболическим синдромом, что свидетельствует об одновременной активации Th₁- и Th₂-лимфоцитов. Наличие висцерального ожирения и метаболического синдрома у больных бронхиальной астмой является причиной замедления апоптоза лимфоцитов и нейтрофилов, более существенных нарушений в системе протеолиза.

Исследованием установлено, что традиционное лечение больных бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом наряду с относительной ликвидацией клинических симптомов сопровождается торпидными к применяемой терапии расстройствами со стороны иммунной и протеолитической систем. Исходя из этого, разработаны и апробированы методы патогенетического лечения сочетания бронхиальной астмы и висцерального ожирения, и метаболического синдрома. Назначение полиоксидония показало иммуномодулирующее, противовоспалительное и противоаллергическое действие, что способствовало повышению клинической эффективности лечения больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением и метаболическим синдромом. Использование симвастатина и разгрузочно-диетической терапии способствовало усилению противовоспалительного эффекта базисного лечения и одновременно профилактике формирования полного метаболического синдрома.

Разработаны практические рекомендации по дифференцированному применению полиоксидония, симвастатина и разгрузочно-диетической терапии для лечения бронхиальной астмы в сочетании с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом.

Ключевые слова: бронхиальная астма, метаболический синдром, висцеральное ожирение, клиника, диагностика, полиоксидоний, симвастатин, разгрузочно-диетическая терапия.