МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

На правах рукопису

ВОЛЬНИЦЬКА ХРИСТИНА ІГОРІВНА

УДК: 616.24-002/-002.5-02:616.233-007.271-07

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ АБО ПНЕВМОНІЮ

14.01.27 – пульмонологія

ДИСЕРТАЦІЯ
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Костик Ольга Петрівна
доктор медичних наук,
професор

Львів – 2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ……4
ВСТУП……..5
РОЗДІЛ 1. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ АБО ПНЕВМОНІЮ……11
1.1. Клінічні прояви синдрому бронхіальної обструкції у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію……..…11
1.2. Патогенетичний зв’язок і проблеми діагностики бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію……..…22
1.3. Інструментальні методи при верифікації бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію...……....30
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ…… ……...35
2.1. Загальна характеристика обстежених хворих……35
2.2. Методи обстеження……...……...38
2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження……..44
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ АБО ПНЕВМОНІЮ…….47
РОЗДІЛ 4. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ АБО ПНЕВМОНІЮ……...70
4.1. Стан клітинного імунітету……...70
4.2. Стан гуморального імунітету……...79
4.3. Особливості цитокінового профілю……83
4.4. Стан показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту……...……96

4.5. Стан протеолітичної та антитриптичної активності сироватки крові……..…..….100
4.6. Стан показників системного запалення……104
РОЗДІЛ 5. ТЕХНОЛОГІЯ МАТЕМАТИЧНОЇ ВЕРИФІКАЦІЇ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ І БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНОМУ СИНДРОМІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ АБО ПНЕВМОНІЮ……..109
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ……119
ВИСНОВКИ……141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……144
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ…….145

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

α_1-АТ – альфа-1 - антитрипсин;

α_1-ІП – альфа-1-інгібітор протеїназ;

БА – бронхіальна астма;

БАЛ – бронхоальвеолярний лаваж;

ДК – дієнові кон'югати;

ЖЄЛ – життєва ємність легень;

Ig A, M, G, E – імуноглобуліни різних класів;

IL – інтерлейкіни;

МДА – малоновий діальдегід;

$МОШ_{25, 50, 75}$ – максимальна об'ємна швидкість форсованого видиху повітря;

Нр – гаптоглобін;

$ОФВ_1$ – об'єм форсованого видиху за першу секунду;

ПА – протеолітична активність;

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів;

РБТЛ – реакція бластної трансформації лімфоцитів;

СРБ – С-реактивний білок;

CD – моноклональні антитіла до лімфоцитів;

Тф – трансферин;

ТБ – туберкульоз легень;

TNF-α – туморнекротичний фактор α;

ФГА – фітогемаглютинін;

ФЖЄЛ – функціональна життєва ємність легень;

ФЗД – функція зовнішнього дихання;

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень;

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси;

ЦП – церулоплазмін.

ВСТУП

Актуальність теми. Однією із актуальних проблем сучасної медицини стало значне поширення хвороб органів дихання, що спричинило ріст захворюваності, інвалідності та смертності від цієї патології [17, 29, 41, 169, 184]. В індустріально розвинених країнах відзначається ріст захворюваності на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальну астму (БА), пневмонії, а у країнах з соціально-економічними проблемами до цих захворювань доєднався туберкульоз [185, 275, 310, 315]. На певному етапі свого розвитку ці захворювання мають однакові симптоми і синдроми і, зокрема, бронхообструктивний синдром (БОС) [54, 56], що вимагає верифікації діагнозу для проведення адекватної терапії. Захворюваність і поширеність ХОЗЛ і туберкульозу неухильно ростуть у всьому світі [184, 188, 189]. Така ж тенденція характерна і для захворюваності на БА, на яку у світі зараз хворіє близько 300 млн. людей, а до 2020 року потенційно їх стане біля 400 млн. [19, 58, 164, 245, 265, 305, 316]. Негативна динаміка пульмонологічних захворювань зумовлена значним забрудненням довкілля, широким розповсюдженням тютюнопаління, більш частим вживанням ксенобіотиків у побуті, безконтрольним використанням медикаментозних препаратів, особливо антибіотиків, шкідливими звичками, стресами, що приводить до зниження загальних і локальних адаптаційно-захисних систем і механізмів організму [22, 30, 42, 44, 191, 229]. За даними Європейського респіраторного товариства, тільки 20 % випадків захворювання на ХОЗЛ діагностуються вчасно, інші майже 80 % випадків – ні, значні діагностичні проблеми виникають і у пацієнтів із БА [232, 235, 257, 252].

З урахуванням зростання розповсюдженості туберкульозу легенів [115, 186, 190], захворювання на ХОЗЛ або БА почали часто перебігати на тлі туберкульозу [53, 54, 55, 56, 118, 119]. Клінічний перебіг ХОЗЛ або БА супроводжується пригніченням імунологічної реактивності, [17, 30, 66, 281], кожне із захворювань характеризується порушенням вмісту цитокінів [77, 80,

93, 98, 129], причому при БА - інтерлейкіну (IL)-4, при ХОЗЛ - IL-8, розвитком місцевого та системного оксидативного стресу [142, 173, 223, 225], порушеннями фагоцитарної активності нейтрофілів [30, 91].

Виразні негативні зміни імунного та цитокінового статусу мають місце при туберкульозі легень [195, 198, 202] та при пневмонії [116, 197, 200, 201]. Наявність туберкульозу легень у пацієнтів із ХОЗЛ прискорює процеси розвитку фіброзу легень [96, 120], ускладнює своєчасну діагностику БА [118, 119], а наявність пневмонії погіршує клінічний перебіг і прогноз для пацієнтів із ХОЗЛ [122, 125], є фактором ризику обтяження перебігу БА та збільшення обсягу її лікування [58, 199].

Діагностика і ведення хворих на ХОЗЛ або БА за наявності у них туберкульозу легень або пневмонії, які змінюють клінічний перебіг кожного із бронхообструктивних захворювань, викликають значні складнощі, що потребує розробки нових, патогенетично обґрунтованих алгоритмів, і є актуальною проблемою сучасної пульмонології [47, 188, 212, 274, 280, 281, 285, 292].

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького “Вивчити потенціал туберкульозної інфекції та неспецифічних захворювань органів дихання з метою розробки сучасних методів, спрямованих на підвищення ефективності діагностики і лікування”, № держреєстрації 0109U000024.

Мета роботи - підвищити ефективність диференційної діагностики бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію на основі вивчення клінічних і патогенетичних особливостей їх перебігу у даної категорії хворих.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-функціональні особливості бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію.

2. Дослідити стан імунологічної реактивності при бронхообструктивному синдромі у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію.

3. Визначити особливості ендоскопічних та цитологічних проявів бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію.

4. Оцінити показники системного запалення при бронхообструктивному синдромі у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію.

5. Встановити за допомогою математичних методів найбільш інформативні критерії діагностики ХОЗЛ, БА та бронхообструкції, що пов'язані з основним процесом у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію.

Об'єкт дослідження – бронхообструктивний синдром у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію.

Предмет дослідження – особливості проявів бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію за клінічним перебігом, імунологічними та біохімічними параметрами і визначення їх діагностичної інформативності.

Методи дослідження – загальні клінічні, інструментальні (спірометричні, рентгенологічні, бронхоскопічні з бронхоальвеолярним лаважем), лабораторні клінічні, біохімічні, імунологічні, математичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше доведена діагностична інформативність даних, одержаних за допомогою комплексу клініко-лабораторних (респіраторний синдром, змішана задишка, кашель, гнійне мокротиння, ЦІК, Ig E, Ig G, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, РБТЛ з ФГА,

гаптоглобін, трансферин, церулоплазмін) та інструментальних (ендоскопія, бронхоальвеолярний лаваж, цитологія) методів досліджень для диференційної діагностики БОС, зумовленого ХОЗЛ або БА у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію при недостатній інформативності стандартизованих критеріїв.

Уточнені наукові дані щодо проявів БОС, зумовленого ХОЗЛ у хворих на туберкульоз легенів, який супроводжується більш глибокими імунологічними, біохімічними та цитологічними змінами порівняно з даними при БОС, зумовленому БА. При БОС, зумовленому ХОЗЛ або БА у хворих на пневмонію, різниця показників аналогічна, але менш виражена.

Вперше розроблено метод математичної верифікації діагнозів ХОЗЛ або БА при БОС у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію, який продемонстрував діагностичну інформативність рутинних клінічних та анамнестичних даних, до яких, при складнощах диференціювання за наявності синдрому бронхіальної обструкції у пацієнтів, слід додати комплекс лабораторних показників та інструментальних досліджень.

Практичне значення одержаних результатів. Рекомендовано комплексне застосування клініко-рентгенологічних, інструментальних, імунологічних, біохімічних та математичних методів для підвищення ефективності диференційної діагностики БОС у хворих на туберкульоз легень або пневмонію в умовах недостатньої інформативності стандартизованих критеріїв верифікації у складних діагностичних ситуаціях.

Доведена ефективність застосування розробленого методу математичної верифікації за результатами вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу БОС, зумовленого ХОЗЛ і БА у хворих на туберкульоз та пневмонію і за допомогою бальної оцінки клінічних та лабораторних ознак обрано найбільш інформативні серед них для застосування при проведенні диференційної діагностики.

Обґрунтовано включення додаткових лабораторних та інструментальних даних, серед яких - лейкоцитоз та еозинофілія крові,

спірографічні показники та вміст цитокінів в рідині БАЛ, IL-1β - при верифікації ХОЗЛ або IL-4 - при верифікації БА, що дозволяє встановити діагноз ХОЗЛ або БА у хворих на туберкульоз та пневмонію (Патент України на корисну модель № 56531, опублікований 10.01.2011).

Результати даної роботи впроваджені в практичну діяльність пульмонологічного та терапевтичних відділень Львівського регіонального фтизіопульмонологічного лікувально-діагностичного центру, терапевтичного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, консультативного відділення Львівського обласного клінічного діагностичного центру. Матеріали дисертації впроваджені і використовуються в навчальному процесі кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з курсом фтизіатрії Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

Результати дисертаційної роботи включені в розділи навчальних посібників: "Інфекційні хвороби з основами фтизіопульмонології" (2009), "Основи фтизіопатології позалегеневої локалізації" (2011), затверджених грифом Центрального методичного комітету Міністерства освіти та науки України.

Особистий внесок здобувача. Дисертанту належить ідея дослідження, особисто проведено відбір та обстеження тематичних хворих. Разом з науковим керівником обґрунтовані та сплановані напрямки наукового дослідження, сформульовані мета і завдання роботи, проведено узагальнення результатів дослідження. Дисертантом самостійно проаналізовані отримані результати із застосуванням сучасних статистичних комп’ютерних програм. Усі наукові положення, що виносяться на захист, висновки і практичні рекомендації сформульовані при консультативній допомозі наукового керівника.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи висвітлені і доповідались на міжнародній науково-практичній конференції

молодих вчених (Донецьк, 2007), Міжнародній науковій конференції студентів і аспірантів "Молодь та поступ біології" (Львів, 2007), XI і XII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2007, 2008), науково-практичній конференції "Імунологічні аспекти в клініці внутрішньої медицини та фтизіатрії" (Тернопіль, 2007), науково-медичній конференції молодих вчених "Медична наука: Сучасні досягнення та інновації", (Харків, 2007), науково-практичній щорічній конференції "Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни" (Львів, 2007-2014), IV і V з'їздах фтизіатрів і пульмонологів України (Київ, 2008,2013), науково-практичній конференції "Нові підходи до профілактики, діагностики та лікування легеневих захворювань (Львів, 2014).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 наукових робіт: 9 статей у наукових фахових виданнях (із них 2 самостійні), 2 – у виданнях, що входять у міжнародні наукометричні бази даних Science Index, Index Copernicus ™ та Google Scholar, 3 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

РОЗДІЛ 1
КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ І БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ АБО ПНЕВМОНІЮ

1.1. Клінічні прояви синдрому бронхіальної обструкції у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію

Бронхообструктивний синдром (БОС) – один із найбільш поширених у медичній практиці патофізіологічних порушень функцій зовнішнього дихання, що є характерним для близько 100 гетерогенних захворювань [1, 3, 5, 53, 56, 104, 122, 150].

В сучасних умовах під синдромом бронхіальної обструкції розуміють клінічний симптомокомплекс, основним проявом якого є експіраторна задишка зумовленого обмеженого потоку повітря в бронхіальному дереві, що зумовлений бронхоспазмом, набряком слизової і дискринією [16, 32, 34, 50, 55, 129, 130, 147].

Бронхіальна обструкція може бути проявом як гострих захворювань – гострого бронхіту і пневмонії, але частіше вона є основним клінічним синдромом ХОЗЛ та БА, а також зустрічається при бронхоектатичній хворобі, муковісцидозі, кістозній гіпоплазії легень, при туберкульозі [16, 18, 28, 54, 62, 63]. Виникнення БОС негативно впливає на клінічний перебіг і прогноз захворювань, які призвели до його розвитку, що викликає необхідність верифікувати діагноз і проводити адекватну терапію того захворювання, проявом якого є БОС [55, 118, 119, 125, 143, 148].

З урахуванням зростання розповсюдженості туберкульозу легенів [115, 185, 187, 190], БОС різного ступеня тяжкості трапляється при всіх формах туберкульозу. Також БОС є основною ланкою патогенезу ХОЗЛ, а при БА

механізми бронхообструкції насамперед пов’язані з алергічним запаленням і є його наслідком [18, 22, 28, 33, 41, 56, 115, 149, 188, 239, 260].

Захворювання на ХОЗЛ або БА почали часто перебігати на тлі туберкульозу легенів [118, 119, 221]. Клінічний перебіг ХОЗЛ або БА супроводжується пригніченням імунологічної реактивності організму [200], кожне із захворювань характеризується порушенням вмісту цитокінів: при БА - інтерлейкіну (IL)-4 [30], при ХОЗЛ - IL-8 [9, 195, 199, 222], розвитком місцевого та системного оксидативного стресу [224], порушеннями фагоцитарної активності нейтрофілів [77]. Виразні негативні зміни імунного та цитокінового статусу мають місце при туберкульозі легень та при пневмонії [6, 39, 48, 63, 121, 129, 184, 191, 200, 253].

Наявність туберкульозу легенів у пацієнтів на ХОЗЛ прискорює процеси розвитку фіброзу легень [96, 213], ускладнює своєчасну діагностику БА [118, 119]. Наявність пневмонії погіршує клінічний перебіг і прогноз для пацієнтів із ХОЗЛ [6], є фактором ризику обтяження перебігу БА та збільшення обсягу її лікування [46]. Діагностика і ведення хворих на ХОЗЛ або БА за наявності у них туберкульозу легенів або пневмонії, які змінюють клінічний перебіг кожного із бронхообструктивних захворювань, мають значні складнощі, що потребує розробки нових, патогенетично обґрунтованих алгоритмів, і є актуальною проблемою сучасної пульмонології [188, 212, 274, 280, 281, 285, 292].

Супутнє ХОЗЛ мають від 30 % до 80 % хворих на туберкульоз легенів, що складає одну із найбільш складних завдань сучасної пульмонології і підтверджується зростанням кількості хворих на ХОЗЛ у всьому світі [243, 247, 249, 256, 262, 281, 294]. Науковцями всього світу проводиться пошук причин виникнення ХОЗЛ, починаючи з молекулярно-генетичних змін і закінчуючи епідеміологічними особливостями [47, 137, 140, 210, 212, 247, 264, 266]. ХОЗЛ є однією із основних причин захворюваності і смертності в усьому світі та являє собою серйозну економічну і соціальну проблему [29, 184, 186, 203, 206, 211 ,264, 266, 267]. Як прогресуюче захворювання, ХОЗЛ,

згідно даних ВООЗ, за завданими економічними збитками переміститься з 12 місця в 1990 році на 5-те місце до 2020 року, випередивши всі інші захворювання респіраторної системи, в тому числі туберкульоз легень [183, 185, 204, 205, 232, 235, 244, 280].

Щодо інвалідизації та економічних затрат, ХОЗЛ є одним з найобтяжливіших захворювань, посідає четверте місце в структурі смертності й характеризується стійкою тенденцією до поширеності в майбутньому у зв'язку з розповсюдженням шкідливих звичок з однієї сторони та здовженням тривалості життя з іншої [187, 188, 227, 230]. Поширеність ХОЗЛ у світі в людей старших 40-ка років складає 10,1 % (11,8 % - у чоловіків і 8,5 % - у жінок) [139, 142]. ХОЗЛ – єдине захворювання, при якому смертність продовжує збільшуватись, щорічно, призводячи до 2,75 млн випадків смерті у світі. Летальність від ХОЗЛ займає четверте місце серед усіх причин смерті в загальній популяції (приблизно 4 % в структурі загальної летальності) [169, 229, 237, 252]. Загострення ХОЗЛ складає приблизно 7 % усіх причин госпіталізації [231, 250]. Основною причиною смерті при ХОЗЛ є тяжке загострення і/або гостра дихальна недостатність [74, 233, 238, 246, 303].

Україна в "Європейській білій книзі легень" представлена як одна із країн з найвищим рівнем смертності зумовленого патології дихальних шляхів серед чоловіків [73, 74, 187, 190].

При хронічному обструктивному захворюванні легень спостерігається частково зворотнє обмеження швидкості повітряного потоку, однак експерти глобальної ініціативи GOLD підкреслюють, що жоден з існуючих способів лікування ХОЗЛ не здатен суттєво вплинути на зниження функції легень з часом і тому фармакотерапія ХОЗЛ направлена на зниження вираженості симптомів і/або ускладнень [2, 12, 23, 35, 43, 71, 138].

C. Fletcher, R.Peto в 1977 р. констатували невпинне зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду ($ОФВ_1$) протягом життя дорослої людини, прискорення зниження у курців і сповільнення - при припиненні

куріння. Але вже у 2002 році N. R. Anthonisen et al. описали покращення бронхіальної прохідності у хворих на ХОЗЛ, які припинили палити [230, 233, 235]. Вітчизняні дослідники, які вивчали ефективність застосування іпратропію, фенотеролу/іпраторпію і тіотропію зазначали, що активна і рання бронхолітична терапія дозволяє стабілізувати, а в деякому відсотку випадків – покращити показники функції дихання у хворих на ХОЗЛ I-IV стадії [166, 207, 216, 225].

Епідеміологічні дослідження мають важливе значення для розуміння суті хронічних респіраторних захворювань й включають в себе спірометрію і оцінку поширеності респіраторних симптомів. Аналізу підлягають ключові респіраторні симптоми: кашель, виділення мокроти, задишка [229, 257, 259, 284].

A. Medbo et al. (2008) вказують, що респіраторні симптоми являються предикторами бронхіальної обструкції і повинні використовуватися при відборі осіб, яким потрібна спірометрія. Дослідження, яке було проведено в Нідерландах, показало значущість оцінки кашлю, який є таким само важливим показником бронхіальної обструкції, як і задишка та свистяче дихання [282, 316, 319]. Одним із шляхів верифікації ХОЗЛ є анкетний скринінг, але можливість верифікації ХОЗЛ шляхом аналізу респіраторних симптомів за допомогою опитувальників неоднозначна: деякі дослідження підтверджують високу чутливість і специфічність даного методу, інші – ні. В роботі H. Mullerova et al (2004) чутливість анкетного скринінгу у виявленні ХОЗЛ склала 92 % при специфічності - 72,4 % [231]. За даними D. Freeman et.al. (2010), чутливість питань для виявлення ХОЗЛ, які стосуються віку, задишки, хрипів – досягала 77,4 %-87,1 %, а специфічність – 71,3 % - 76,2 % [262].

За даними Е. И. Шмелёва (2007), важливою особливістю виникнення ХОЗЛ у конкретної людини є тривала (часто десятиліттями) дія етіологічних факторів ризику. При цьому поєднана дія внутрішніх і зовнішніх факторів формує захворювання. Провідним зовнішнім фактором ризику розвитку

ХОЗЛ є тютюнопаління. До зовнішніх чинників відносяться також фактори, що ведуть до «гострої» респіраторної патології: токсичний набряк легень, термічні і хімічні опіки повітряних шляхів, токсичні альвеоліти і ін. Існує певний субклінічний період захворювання, який може тривати від 3-4 до 10 років і весь цей час фактори ризику продовжують діяти на пацієнта, уражаючи не лише респіраторну систему [212].

Результати досліджень цілого ряду авторів свідчать про високу поширеність факторів ризику розвитку ХОЗЛ. Фактори ризику розвитку ХОЗЛ не є строго специфічними, вони можуть призводити до формування і інших захворювань як в респіраторній системі, так і поза нею. Л. В. Юдина (2008) вказує на те, що особливістю ХОЗЛ є залучення у запальний процес термінальних бронхіол з розвитком перибронхіального фіброзу, емфіземи, навантаження на праві відділи серця, що в кінцевому результаті призводить до летального наслідку [218]. Погіршення функції дихання при ХОЗЛ викликане перш за все запаленням дрібних бронхів (менше 2 мм в діаметрі, що зменшує об’єм дихання [38, 50, 51, 251, 254, 317].

Цілий ряд авторів доказали, що запалення респіраторних і термінальних бронхіол призводять до бронхіальної обструкції, в основі якої лежить набряк стінки бронхів, накопичення слизу, аномалії руху та звуження просвіту бронхів. Крім того, гіперреактивність бронхів викликається запальним процесом в слизовій оболонці дихальних шляхів. Ступінь порушення бронхіальної прохідності тісно пов’язана із запаленням респіраторних і термінальних бронхіол. Зміна мукоциліарного транспорту і запальний набряк при ХОЗЛ призводять до порушення бронхіальної прохідності і формують так званий зворотний компонент бронхіальної обструкції [78, 79, 83, 275, 226, 273, 274, 318].

На даний час ХОЗЛ розглядається як хронічне, дифузне, неалергічне, персистуюче запалення бронхів, паренхіми легень та судин із системними наслідками [17, 39, 205, 206, 209, 210, 229, 255, 269, 299, 316].

В останні роки в науковій літературі все ширше обговорюються екстрапульмональні ефекти при ХОЗЛ, які обтяжують перебіг захворювання у окремих хворих, і є важливою частиною «причинного патогенетичного кола», їх необхідно завжди враховувати в клінічному веденні хворих [53, 184, 208, 213, 245, 248, 258, 261, 297, 298, 315].

Визначення наявності екстрапульмональних проявів при ХОЗЛ є клінічно важливим і може сприяти кращому розумінню розвитку захворювання. При цьому на різних стадіях ХОЗЛ вірогідність виникнення системних реакцій різна і наростає частота їх поєднаного перебігу з прогресуванням хвороби. Розвиток позалегеневих ефектів ХОЗЛ має важливе клінічне і прогностичне значення [9, 131, 139, 141, 151, 154].

Е. И. Шмелёв (2002) вказує на те, що недооцінка системних ефектів є однією із причин, яка визначає невдачі при контролі перебігу ХОЗЛ. Сама суть ХОЗЛ з її хронічним перебігом, кумуляцією тривалодіючих факторів ризику і довготривалим прийомом медикаментозних засобів програмує виникнення і існування інших захворювань, які можуть значно погіршувати його перебіг [209].

С. Н. Авдеев (2007) підкреслює, що основні прояви прогресування ХОЗЛ, які мають на певних етапах і фазах хвороби різний прояв і різну значущість, теж є факторами ризику виникнення і поглиблення супутніх захворювань (мікози, туберкульоз), тому недостатня увага до супутніх захворювань, а інколи і неадекватна оцінка їх впливу на основні прояви ХОЗЛ, є причиною діагностичних і лікувальних помилок [2].

Причинами виникнення системних реакцій у хворих на ХОЗЛ є запальна активність клітин легневої тканини на грунті хронічного системного запалення, активація нейтрофілів/лімфоцитів, збільшення рівня цитокінів і “гострофазних” протеїнів у плазмі хворих, перфузійно-вентиляційна гіпоксемія, циркуляторна і тканинна гіпоксія, порушення автономного контролю нервової системи над регуляцією циркадного ритму лептину, а

також тютюнопаління, промислові полютанти, терапія системними стероїдами і генетичні фактори [80, 81, 184, 209, 242].

Ю. М. Мостовий (2008) вказує на те, що системні прояви можуть бути зумовлені також хронічною інфекцією, сенсибілізацією, змінами газового складу крові, порушенням мікроциркуляції, наявністю оксидантного стресу, постійною дією факторів ризику виникнення захворювання та ін. [104].

Посилення локального запалення в бронхах, легеневій паренхімі і судинах веде до системної дії медіаторів і маркерів запального процесу, сприяє прогресуванню і розвитку ХОЗЛ, атеросклерозу, кардіоваскулярних ефектів і іншої патології [32, 34, 50, 101, 102, 283, 287].

До екстрапульмональних, тобто системних ефектів ХОЗЛ, відноситься значне зниження маси тіла пацієнта, дисфункція дихальних м'язів, підвищення ризику інфаркту міокарда, стенокардії, остеопорозу, переломів кісток, респіраторної інфекції, депресії, цукрового діабету, порушення дихання у сні (апное сну), анемії, глаукоми, раку легень. Тобто, для хворих ХОЗЛ характерна коморбідність [74, 76, 82, 212, 215]. Розвиток позалегеневих ефектів ХОЗЛ має важливе клінічне та прогностичне значення. Визнання наявності екстрапульмональних проявів ХОЗЛ являється клінічно вагомим і сприяє кращому розумінню розвитку захворювання. Наявність позалегеневих ефектів дозволяє визначити ХОЗЛ як системне захворювання і вивчати його системні прояви [64, 65, 153, 284, 288, 290]. Таким чином, основні клінічні прояви та патогенетичні механізми проявів і прогресування ХОЗЛ у хворих на туберкульоз легень, є визначеними недостатньо і потребують уточнення.

Негативний вплив на перебіг ХОЗЛ виявляють інфекційні захворювання нижнього відділу дихальної системи. Серед різноманітних форм інфекційного процесу, який локалізується в дихальних шляхах, найбільшу питому вагу мають пневмонії. Етіологія пневмоній у хворих на ХОЗЛ, а також клінічні прояви залежать від багатьох факторів. При наростанні дихальної недостатності зростає роль грамнегативних патогенів,

серед яких провідне місце займає синегнійна паличка. При легких формах ХОЗЛ на перше місце виходять такі збудники, як пневмококи, гемофільна паличка, моракселла та ін. В останні роки велика увагу приділяється атиповим збудникам, а також легіонелам [201, 205, 206, 273, 274].

В дослідженні A. Papi et al., (2006) звертає на себе увагу висока частка атипових мікроорганізмів (36 %) [273], а в дослідженні D. Lieberman et al., (2001) - високий відсоток атипової флори (25 %), а також висока частка вірусних інфекцій (78 %), висока частота виявлення асоціації мікроорганізмів (59 %) і рідкісне виявлення інфекцій H. influenzae [274]. Ці результати дослідження можна також пояснити тим, що для пошуку причинного фактора респіраторних інфекцій були використані тільки серологічні методи діагностики. Етіологічний фактор був виявлений у 96 % хворих, що на багато вище традиційних результатів. Трактування даних тестів, особливо щодо вірусних інфекцій Parainfluenza virus і Adenovirus, також досить суперечне. І крім того, в даному дослідженні не проводився пошук грамнегативних мікроорганізмів, що може значно спотворювати реальну картину причин пневмонії у хворих на ХОЗЛ [285, 289, 291, 293, 295].

Пошук етіологічного агента пневмонії у хворих із загостренням ХОЗЛ за допомогою культуральних методів також представляє певні проблеми: за даними мікробіологічних методів дослідження не можна відрізнити бактеріальне загострення ХОЗЛ від пневмонії. Багато авторів вказують на значну роль грамнегативних ентеробактерій (41 %) у розвитку пневмоній у хворих на ХОЗЛ [168, 170, 171].

За даними авторів, серед усіх хворих з позалікарняною пневмонією грамнегативні мікроорганізми найчастіше зустрічаються у хворих, що мають ХОЗЛ як фонове захворювання [182, 275, 302]. Більш повна етіологічна картина пневмонії у хворих на ХОЗЛ залишається невідомою зумовленого дуже частого використання антибактеріальних препаратів, безконтрольне застосування яких являється фактором ризику селекції резистентних

мікроорганізмів, хоча, резистентні микроорганизми не відіграють великої ролі в генезі пневмоній у хворих на ХОЗЛ [15, 46, 47, 61, 99].

Хронічне обструктивне захворювання легень вважають фактором ризику розвитку негоспітальної пневмонії (НП), і багато досліджень показали, що ХОЗЛ згадується як супутня патологія у 19-62 % пацієнтів з НП [87, 90, 105, 116]. При ХОЗЛ, яке супроводжує НП, рівень летальності зростає, що пояснється більш вираженим порушенням газообміну і високим числом коморбідних захворювань у таких пацієнтів. Що стосується статистики розвитку НП у хворих із загостренням ХОЗЛ, то на сьогоднішній день опублікована лише невелика кількість робіт щодо даної проблеми, причому вони присвячені особливо важким загостренням ХОЗЛ, які протікать з формуванням дихальної недостатності [49, 125]. Підвищення зацікавлення до проблеми пневмонії у хворих на ХОЗЛ в останній час пов'язано з появою відносно нових даних про підтримуючу терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами (іГКС) як фактору ризику розвитку НП.

Як вказують Н. А. Кароли (2008) і Г. Є. Баймаканова и соавт., (2009), діагностика НП у хворих із загостренням ХОЗЛ, а особливо при наявності складного коморбідного фону, складає значні труднощі. Звичайні клінічні і лабораторні критерії НП (лихоманка, посилене диспное, кашель, продукція гнійної мокроти, лейкоцитоз та ін.) достатньо неспецифічні і, крім того, властиві власне загостренню ХОЗЛ. І, нарешті, відносно небагато відомо про прогноз НП на фоні ХОЗЛ. Хворі на ХОЗЛ, в яких спостерігається НП, можуть мати свої клінічні, демографічні і функціональні особливості: це пацієнти старшого віку, серед яких переважать мужчини. Встановлення клінічного діагнозу негоспітальної пневмонії часом викликає труднощі тому, що ознаки цього захворювання часто нагадують симптоми грипу, бронхіту або просто загострення ХОЗЛ. Про наявність інфекції в нижніх дихальних шляхах свідчать такі класичні ознаки, як лихоманка, тахіпное, лейкоцитоз периферичної крові і тахікардія. Однак, не дивлячись на відносно високу інформативність цих симптомів, їх тлумачення не завжди може бути

однозначним, особливо при складному коморбідному фоні, так як названі ознаки у хворих на ХОЗЛ можуть бути обумовлені неінфекційними причинами. В такій складній діагностичній ситуації велике значення можуть відігравати біомаркери системного запалення, але дослідження, які були б присвячені ролі біомаркерів в діагностиці НП у хворих ХОЗЛ, практично немає. Незалежними предикторами розвитку НП можуть бути СРБ і частота загострення ХОЗЛ ≥ 3 разу в рік. Стосовно СРБ при пневмоніях можна говорити про високу діагностичну цінність даного маркера. Детальному вивченню ролі СРБ у діагностиці бактеріальної інфекції і пневмонії при загострені ХОЗЛ було присвячене дослідження С.Н Авдеева і співат. [86, 125].

В дослідженні A. Frostad et al. (2006), хворі на ХОЗЛ з НП часто мали супутні захворювання, такі, як цукровий діабет і хронічна серцева недостатність. Клінічною особливістю НП при ХОЗЛ був більш важкий перебіг, що проявлялося септичним шоком, тахіпное, низьким рівнем SpO_2, pH, PaO_2 і гіперкапнією. Гнійна мокрота частіше зустрічалась у пацієнтів з ХОЗЛ [297]. Важкість загострення, за даними J. M. Anto (2001), була більш виражена в групі пацієнтів з НП. У хворих на ХОЗЛ з НП відзначалось значне підвищення температури тіла, часті ознобі, кровохаркання і болі в грудній клітці [232].

Саме по собі ХОЗЛ є фактором ризику негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів, в тому числі НП. У хворих на ХОЗЛ є фактори, які сприяють розвитку НП, такі як трахеобронхіальна колонізація, запалення дихальних шляхів, порушення в ланках системного і місцевого захисту [3, 217, 218, 311, 320, 321].

Таким чином, у хворих на ХОЗЛ перебіг НП характеризується важким перебігом, вираженою системною запальною реакцією і гострою дихальною недостатністю. Поряд зі шкалою APACHE II, біомаркери запалення (СРБ і IL-6) дозволяють визначити прогноз і наслідки НП [6]. Пневмонія є причиною загострення хронічної дихальної недостатності в 15 % всіх

випадків. Деякі автори наводять більш високі цифри поширеності пневмоній у хворих на ХОЗЛ з гострою дихальною недостатністю (ГДН) - до 23-36 %. ХОЗЛ є одним із найбільш частих фонових захворювань серед хворих з НП [151, 287, 290].

За даними деяких досліджень, присвячених вивченню факторів ризику нозокоміальних пневмоній, наявність ХОЗЛ у хворих є незалежним предиктором розвитку вентиляційних пневмоній [171, 183, 257].

Діагноз пневмонії у хворих із загостренням ХОЗЛ, а особливо з ГДН, дуже складний. Звичайні клінічні та лабораторні критерії пневмонії (лихоманка, посилення диспное, кашель, продукція гнійної мокроти, лейкоцитоз та ін.) досить неспецифічні, крім того, вписуються в картину власне загострення ХОЗЛ. Навіть висока лихоманка з ознобами може бути відображенням трахеобронхіту, а не пневмонії [259]. У даній ситуації єдиним достовірним критерієм пневмонії є рентгенологічна картина інфільтрату легеневої тканини. Однак і рентгенографію грудної клітки в даній ситуації навряд чи можна визнати методом "золотого стандарту". Багато неінфекційних процесів у хворих на ХОЗЛ можуть виглядати як обмежені інфільтративні затемнення й імітувати пневмонію: ТЕЛА, пухлини, ателектази, легеневі кровотечі, медикаментозні ураження легень. З іншого боку, на тлі деструкції легеневої паренхіми зумовленого емфіземи, редукції капілярного русла і пор Кона, порушення бронхіолярної архітектоніки, рентгенологічні ознаки пневмонії втрачають свою класичну картину у хворих на ХОЗЛ. Проте, в реальній клінічній практиці рентгенографія грудної клітки залишається поки визначальним методом діагностики пневмонії у хворих на ХОЗЛ.

Чисельність хворих із БА на сьогодні в світі невпинно зростає. Незважаючи на поліпшення діагностики захворювання, розробку сучасних схем і методів лікування, показник досягнення астма-контролю у хворих залишається достатньо низьким [226, 265, 316]. До факторів ризику, що сприяють розвитку захворювання на сучасному етапі, відносять генетичну

схильність, атопію, гіперреактивність бронхів, домашні та зовнішні алергени, професійну сенсибілізацію, активне та пасивне паління тютюну, повітряні полютанти, респіраторні інфекції та хронічні інфекційні захворювання, вади в харчуванні, деякі ліки, ожиріння тощо [138, 152], порушення неспецифічної реактивності організму, яке часто буває зумовленого туберкульозу легень або пневмонії [226]. Пневмонія, яка перебігає на тлі БА, потребує спеціальних зусиль щодо її діагностики, підходів до терапії, визначення прогнозу та наслідків [138, 140].

1.2. Патогенетичний зв'язок і проблеми діагностики бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію

Бронхообструктивний синдром (БОС) зустрічається при всіх формах туберкульозу легень, частота його виявлення залежить від тривалості перебігу специфічного процесу і від вираженості залишкових змін в легенях. При вогнищевому туберкульозі бронхіальна обструкція зустрічається в 52,7 %, інфільтративному – в 56,6 %, фіброзно-каверзному – в 76,9 %, при дисемінованому - в 88,2 % хворих [212]. БОС створює сприятливі умови для тривалої персистенції мікобактерій туберкульозу та недостатньої концентрації антимікобактеріальних препаратів у зонах активного запалення, тобто здатний негативно впливати на ефективність лікування відповідних категорій хворих [189, 193, 194, 206, 310, 312].

С. В. Зайков (2009) наводить дані про те, що поширеність БОС серед осіб із посттуберкульозними змінами в легенях спостерігається в 2-3 разу частіше, ніж серед решти населення і складає від 59,5 % до 83,9 % випадків та є однією з основних причин тимчасової втрати працездатності, інвалідності і передчасної смерті цих хворих [54, 55].

За даними С. Б. Норейка (2008), синдром бронхіальної обструкції є невід'ємним проявом або факультативним ускладненням багатьох

захворювань респіраторної системи, в тому числі й туберкульозу легень. Наявність БОС у хворих на туберкульоз суттєво знижує ефективність їх лікування. Частково це пов'язано з порушенням саногенезу деструкції легеневої перенхіми, а частково обумовлено гіпоксичною вазоконстрикцією гіповентильованих ділянок (рефлекс Ейлера- Лільєстранда) [118].

Наявність бронхіальної обструкції у хворих на туберкульоз легень призводить до погіршення стану пацієнтів, сприяє важчому перебігу основного захворювання, вимагає додаткового медикаментозного навантаження, що призводить до збільшення інвалідності та смертності [39, 208, 213, 228, 250, 255]. Особливості діагностики та перебігу хронічного обструктивного захворювання легень і туберкульозу недостатньо висвітлені у медичній літературі**,** незважаючи на те**,** що наявність бронхіальної обструкції серед хворих на туберкульоз легень у 2-4,7 разу частіша, ніж серед усього населення. При наявності такого поєднання на перше місце завжди виходить туберкульоз і призначається відповідна хіміотерапія [14, 40, 44, 52, 56].

Вивчення особливостей патогенезу туберкульозного процесу в умовах епідемії, стрімка еволюція функціональної та ендоскопічної діагностики, збільшення частки обстежених хворих за допомогою даних методів у фтизіатричних закладах дозволило звернути увагу лікарів на особливість перебігу туберкульозу при наявності бронхообструкції [119, 123, 126, 155, 177, 178, 180, 279].

Згідно результатів вітчизняних науковців, за останні роки відбулись суттєві зміни в частоті та характері бронхологічних змін при туберкульозі: зросла частота виявлення неспецифічного ендобронхіту, що ускладнює перебіг легеневого туберкульозу з 54,5 % випадків у 1993 році до 83,1 % в 2003 році. Характерною рисою ендоскопічної картини бронхіального дерева у хворих на туберкульоз в умовах епідемії став реактивний "параспецифічний" ендобронхіт як наслідок токсико-алергічного впливу туберкульозного запалення [158, 162, 183, 184, 189, 191].

Значна частина науковців лише останнім часом звернула увагу на те, що БОС супроводжує туберкульоз легень, ускладнюючи перебіг основного захворювання. Бронхообструктивний синдром зустрічається при всіх формах туберкульозу, а частота його виявлення залежить від тривалості перебігу специфічного процесу і вираженості залишкових змін в легенях [163, 164, 226, 227, 243, 247, 268].

В. К. Гаврисюк (2004) наводить дані про те, що наявність бронхіальної обструкції при туберкульозі призводить до регіонарного погіршення газообміну, розвитку гіпоксемії і гіперкапнії, порушення бронхіальної прохідності, розвитку дихальної недостатності, формування хронічного легеневого серця, що своєю чергою являється причиною високої інвалідизації і смертності хворих хронічними формами туберкульозу [32].

За даними Е. И. Шмелёва (2006), функціонально зворотний характер обструктивних порушень при туберкульозі за результатами проб з бронхолітичними препаратами зустрічається в 44-88 % випадків. В зв'язку з чим для зниження частоти незворотних порушень функції зовнішнього дихання поряд з протитуберкульозною хіміотерапією використовуються сучасні бронхолітичні препарати, які аналогічні тим, що застосовуються при ХОЗЛ і БА [211].

Бронхіальна обструкція, яка найчастіше передує туберкульозу легень – це ХОЗЛ, яке діагностується в 21 % випадків [55, 190, 192, 194, 195, 221].

Відмінною рисою виникнення бронхіальної обструкції при туберкульозі є поєднання "неспецифічних" етіологічних факторів: куріння, хроніного подразнення, пов'язаного з побутовим чи виробничим запиленням і дією ірритантів зі специфічним компонентом (інтоксикація, подразнення дренуючих бронхів) [54, 58, 59, 62, 67, 68, 75].

Хронічний перебіг, кумуляція тривало діючих факторів ризику та тривалий прийом медикаментів у хворих на ХОЗЛ передбачають виникнення та співіснування інших захворювань, які можуть значно модифікувати перебіг ХОЗЛ і, особливе місце серед супутніх захворювань при перебігу

ХОЗЛ займає туберкульоз легень [47, 48, 60, 62, 86, 213, 214]. Діагностика поєднання ХОЗЛ з туберкульозом успішна при проведенні стандартного дослідження, яке використовується у фтизіатрії, а саме дослідження мокроти на наявність мікобактерій туберкульозу, рентгенографії, туберкулінової проби, визначенні антитіл до мікобактерій туберкульозу [86, 89, 94, 253].

При наявності бронхіальної обструкції перебіг туберкульозного процесу має свої особливості: у таких пацієнтів є більш виражена симптоматика, в 3,5 разу частіше виникають порожнини розпаду та бактеріовиділення, туберкульозний процес має хвилеподібний перебіг, зростає частота побічної дії хіміотерапії, терміни припинення бактеріовиділення здовжуються на 1,5-2 місяці; зростають як терміни лікування, так і питома частка хворих з великими залишковими змінами [127, 134, 277, 296, 307]. Неадекватне лікування в таких випадках обумовлено і супутніми захворюваннями (в тому числі і хронічними неспецифічними захворюваннями легень), які перешкоджають створенню адекватних концентрацій хіміопрепаратів як в крові, так і у вогнищах туберкульозного запалення [100, [101, 102, 103, 106, 294].

Приєднання до туберкульозу легень неспецифічних захворювань легень суттєво обтяжує перебіг захворювання [8, 24, 31, 36, 42, 45]. Найчастіше у хворих туберкульозом легень зустрічаються хронічний бронхіт і хронічне обструктивне захворювання легень. Зміни типу дифузного ендобронхіту в бронхіальному дереві у хворих туберкульозом легень в поєднанні з хронічним неспецифічним захворюванням легень спостерігаються в 100 % випадків, тоді як у хворих туберкульозом легень без хронічного неспецифічного захворювання легень – в 91,5 % випадків, з них у 76,9 % випадків зміни носять неспецифічний характер [117, 120, 130, 133, 301].

С. О. Черенько і співав., (2009), Ю. І. Фещенко, (2010) вказують на те, що патогенез одночасного розвитку поєднаного захворювання ХОЗЛ і туберкульозу має спільні механізми виникнення в результаті імунологічних реакцій у відповідь на інфекційний агент – мікобактерії туберкульозу (МБТ) і

подальший розвиток оксидативного стресу. Активація імунних реакцій у відповідь на розмноження МБТ в макрофагах легень супроводжується “респіраторним вибухом” і стимуляцією посилення вільнорадикального окислення ліпідів. Одночасно поряд з імунологічною реакцією уповільненого типу під дією туберкульозної інтоксикації й великої кількості хімічних сполук, які утворюються під час гострої та хронічної фази туберкульозного запалення, відбувається накопичення вільних радикалів кисню, які призводять до ініціації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), розвитку оксидантного стресу і гіпоксії [10, 60, 66, 69, 88, 191, 195].

Виявлена залежність процесів ліпопероксидації від стану бронхіальної прохідності. Подальший перебіг і тяжкість бронхообструктивного синдрому значною мірою залежить від подальшої імунної відповіді та результатів лікування. Встановлено, що у хворих на туберкульоз легень ступінь вільнорадикального окислення ліпідів залежить від форми процесу, його активності [95, 115, 128, 141, 154].

Встановлено, що окрім активації процесів ПОЛ і пов’язаного з цим збільшення а-адренореактивності легень, спільним патогенетичним механізмом виникнення ХОЗЛ і туберкульозу є дефіцит вітаміну D, зумовлений уродженим поліморфізмом генів, відповідальних за кількість рецепторів до активного вітаміну D і синтез протеїну, який зв’язує вітамін D [172, 173].

Антигени МБТ підвищують експресію рецепторів, що зв’язують вітамін D і ген CYP27B1, відповідальний за синтез 25-гідроксивітамін-D-1a, 25-гідроксилази. Активний вітамін D стимулює фагоцитарну активність макрофагів, забезпечує гомеостаз В-лімфоцитів шляхом пригнічення їх проліферації й індукції апоптозу в активованих В-лімфоцитах, пригнічує диференціацію В-лімфоцитів у плазматичні клітини. Напрямок диференціювання CD4-лімфоцитів, від якого залежить форма специфічної імунної відповіді, контролюється цитокінами, які утворюються в ході запальної реакції. Так, у присутності інтерлейкіну (IL)12 і інтерферону γ (IFNγ) CD_4-лімфоцити диференціюються в запальні Th1-клітини, починають

секретувати IL-2, IFNγ, TNF і визначають клітинний характер специфічної імунної відповіді, відповідальної за протитуберкульозний захист. Присутність IL-12 забезпечується його продукцією макрофагами, а IFNγ природними кілерами, активованими в ранню фазу на внутрішньоклітинно розташовані бактерії і віруси [78, 179]. CD_4-лімфоцити диференціюються в Th2, які починають продукувати IL-4, IL-5, IL-6 і запускають гуморальну імунну відповідь, тобто специфічних антитіл, імуноглобулінів. Між цими двома субпопуляціями CD_4-клітин відносини антагоністичні: IL-4 інгібує генерацію запальних Th1 і продукцію IFNγ, а IFNγ інгібує проліферацію Th-2, продукцію IL-4 і його активність [9, 77, 196, 198].

Динамічна рівновага функції Th1 і Th2 забезпечує велику гнучкість і пластичність імунної відповіді, що підтверджується численними даними літератури і клінічних спостережень. Тривалий контроль над мікобактеріальною інфекцією пов’язаний не тільки з підвищенням реакції Th1, а й з інгібіцією реакцій Th2. Так IFNγ інгібує проліферацію Th2, а IL-10 пригнічує синтез цитокінів хелперами 1-го типу [132, 200, 202].

Встановлено, що у 55 % хворих на туберкульоз із супутнім ХОЗЛ виявляють мультирезистентну форму захворювання, що, вірогідно, зумовлено несприятливим перебігом туберкульозу і неефективним лікуванням нових випадків захворювання [19, 160, 161, 167, 168, 176].

Бронхіальна обструкція у хворих на БА лабільна на протязі доби, її симптоми швидко виникають, тривають кілька годин і швидко самовільно або під дією лікування зникають. Тому основними ознаками бронхіальної астми є варіабельна та зворотня обструкція в поєднанні з гіперреактивністю бронхів, тобто підвищеною їх чутливістю до різноманітних подразнюючих чинників [21, 57, 222].

Бронхіальна обструкція при ХОЗЛ більш стійка на протязі доби, менше піддається змінам під дією подразнюючих чинників. При кожному загостренні запального процесу в трахеобронхіальному дереві бронхіальна обструкція наростає і є більш рефрактерною на проведення

бронходилятаційної терапії. Перебіг захворювання частіше ускладнюється емфіземою легень і ознаками легенево-серцевої недостатності [13, 15, 17].

Діагностиці БА суттєво допомагають лабораторні та інструментальні методи обстеження. В аналізі мокроти при бронхіальній астмі алергічного походження часто зустрічаються кристали Шарко-Лейдена і спіралі Куршмана. Серед лейкоцитів переважають еозинофіли при бронхіальній астмі та нейтрофіли і макрофаги при ХОЗЛ [48, 81, 111].

До основних патогенетичних механізмів бронхіальної обструкції у хворих на бронхіальну астму належить неадекватний мукоциліарний кліренс (МЦК) [140]. Механізми порушення мукоциліарного кліренсу надзвичайно складні у зв'язку з фізіологічною полікомпонентністю структур і факторів регуляції [220, 223, 224, 258]. У хворих на БА бронхіальний секрет втрачає властивості лабільного фільтру і в короткі терміни трансформується у в'язкий корок на фоні метаплазії миготливого епітелію і порушеної видільної функції. Швидко наростаюча закупорка бронхів змінює електролітний склад бронхіального секрету (низький вміст органічних речовин, Na, K, хлоридів і високий вміст Ca), що посилює ексудацію і обтурацію бронхів. Повільне наростання задишки сприяє утворенню густого і в'язкого бронхіального секрету з високим вмістом сухого залишку зумовленого дегідратації [145, 146, 152].

Забруднення довкілля, куріння, незадовільний клімат в приміщеннях негативно впливають на стан мукоциліарного кліренсу, що веде до порушення дренажної функції' бронхів та є одним з основних факторів в патогенезі бронхолегеневих захворювань. Тому велику увагу слід приділяти своєчасній діагностиці порушень МЦК для раціональної корекції з метою можливого попередження бронхолегеневих захворювань або для контролю за ефективністю лікування [132, 152, 316].

Основними клітинними елементами запалення при БА є еозинофіли, опасисті клітини, Т-лімфоцити, макрофаги. У запальному процесі беруть участь також інші клітинні елементи, у тому числі базофіли крові.

[91, 136, 144]. Каталізаторами для запуску механізмів виділення медіаторів, окрім специфічних факторів, можуть бути повсякденні у нашому житі алергени, що в комплексі призводять у хворих на БА до бронхообструкції, зумовленої спазмом гладких мязів бронхів, набряком бронхіальної стінки та гіпер секрецією бронхіальних залоз [130, 145, 150, 189]. Ключовим моментом алергічної активації базофілів є залучення в цей процес високоафінних рецепторів до Рс-фрагменту імуноглобуліну Е, що при наступному зв'язуванні з алергеном призводить до вивільнення медіаторів, які викликають гострі алергічні прояви і сприяють розвитку пізньофазової реакції із залученням клітин запалення. З активованих клітин вивільняються продукти, що утворюються (переважно з ліпідних попередників) в ході активації клітин. До них відносяться лейкотрієни $С_4$, $Д_4$, $Е_4$, простагландин $Д_2$, тромбоксан $А_2$, ендопероксиди G_2, $Н_2$, ФАТ, простагландин-генеруючий фактор і базофільний каллікреїн анафілаксії. Головним медіатором базофілів вважається гістамін. Цей нейромедіатор різних фізіологічних функцій - один із центральних ендогенних медіаторів алергії і запалення [157, 173, 190, 209].

Важливою ланкою, що сприяє розвитку хронічного запалення і гіпоксії у хворих на БА, є порушення процесів клітинного метаболізму, насамперед вільнорадикального окислення, що веде до розвитку оксидантного стресу і пошкоджень. Еозинофільні гранулоцити у хворих на БА, незалежно від вираженості цитозу, вивільняють значну кількість супер оксид аніону – основного попередника вільнорадикальних сполук в організмі, як спонтанно, так і при стимуляції різноманітними факторами: IL-5, IgE та ін. Доведена безпосередня участь перикисного окислення ліпідів в формуванні бронхіальної обструкції [69, 83, 95, 130].

Складний патогенез БА не обмежується тільки алергічним запаленням, але включає в себе механізми нейрогенного запалення з участю нейропептидів. В дихальних шляхах людини ідентифіковані численні нейропептиди, які можуть впливати на тонус бронхів, діаметр

судин та їх дифузійні властивості. Кількість рецепторів до нейропептидів, що присутні в дихальних шляхах людини, а також рівень нейропептидів в лаважній рідині бронхів різняться у хворих на бронхіальну астму і у здорових людей [156, 157, 199]. Нейрогенне запалення з участю субстанції Р та інших нейропептидів може поглиблювати алергічне запалення, ініціатором якого є реагін-залежна реакція. Є факти взаємозв'язку алергічного і нейрогенного запалення. Ефекти нейрогенного запалення, що проявляються в процесі захворювання, впливають на його тяжкість і перебіг [209, 220, 223, 224, 228, 231].

Певну роль серед механізмів, що підтримують хронічне запалення при БА, відіграють зміни клітинного метаболізму, які сприяють зміні цитокінових співвідношень, механізму апоптозу клітин, дисбалансові в системі перекисного окислення ліпідів і вимагають подальшого вивчення, особливо у хворих з БА та ХОЗЛ [150, 157, 220, 224] за умови їх поєднання з ТБ легень або при перенесеній пневмонії.

1.3. Інструментальні методи при верифікації бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію

Респіраторні симптоми (кашель, виділення мокроти, задишка, свистяче дихання) часто зустрічаються серед осіб старших вікових груп, курців і працівників, які працюють в шкідливих умовах. Наявність хоча б одного респіраторного симптому зареєстрована у 41 % дорослого населення [236, 276].

Самооцінка стану здоров’я показала, що значна частина опитуваних вказувала на наявність хронічних легеневих захворювань. Виявлена висока розповсюдженість порушення ФЗД, яка досягала у чоловіків до 29 %. Застосування скринінгових методів дослідження (опитування, спірометрія) являються важливим для формування категорії осіб, яким потрібне більш детальне обстеження [291, 292, 300].

Згідно з даними Європейського респіраторного співтовариства (ERS), тільки в 25 % випадків ХОЗЛ діагностується своєчасно, а 75 % випадків - ні [248, 262]. Результати об'єктивного дослідження пацієнтів, хворих на ХОЗЛ, залежать від ступеня вираженості бронхіальної обструкції і емфіземи, але відображають важкість захворювання повною мірою, а відсутність клінічних симптомів не виключає наявності ХОЗЛ у пацієнта [265, 304]. Велике значення в діагностиці ХОЗЛ і об'єктивній оцінці ступеня тяжкості захворювання має дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД). До традиційних методів обстеження ФЗД належить спірографія, пневмотахометрія, а також пневмотахографія, пікфлоурометрія. Спірометрія є незамінною для діагностики ХОЗЛ, але у хворих необхідно також враховувати і показники газів артеріальної крові (ГАК) для підтвердження ступеня гіпоксії та вирішення питання довгострокової оксигенотерапії, в період загострення - для визначення вентиляційної функції легень. Після того, як на основі спірографії встановлений діагноз ХОЗЛ, рекомендовано щорічно вимірювати $ОФВ_1$ для виявлення пацієнтів з швидким порушенням функції легень (> 100 мл/рік) і постійно наголошувати їм про шкідливість куріння [305, 308, 309]. Рекомендується проводити визначення $ОФВ_1$ для об'єктивної оцінки ступеня тяжкості та прогресування захворювання на ХОЗЛ, а також для прогнозування смертності при $ОФВ_1 < 50$ % [311]. Відносні і абсолютні зміни $ОФВ_1$ також можна використовувати для оцінки ефективності лікування.

Враховуючи добру відтворюваність і простоту вимірювань, об'єм форсованого вдиху за першу секунду ($ОФВ_1$) на сьогоднішній день являється загальноприйнятим показником для оцінки ступеня обструкції. З його врахуванням визначається і ступінь тяжкості ХОЗЛ: легка – при $ОФВ_1 > 70$ %, середня – 50-69 %, важка – < 50 %. При застосуванні тестів з бронходилятаторами приріст $ОФВ_1 > 12$ % від вихідних показників свідчить про зворотність бронхіальної обструкції [306]. Важливим методом, який дозволяє підтвердити діагноз ХОЗЛ, являється моніторинг $ОФВ_1$ – його

багаторічне повторне вимірювання. В зрілому віці в нормі реєструється постійне зниження $ОФВ_1$ в межах 30 мл за рік. Проведені в різних країнах великі епідеміологічні дослідження дозволили встановити, що для хворих на ХОЗЛ характерне щорічне зниження $ОФВ_1$ більше, ніж на 50 мл. [13]. Використання простих показників (ФЗД) – пікової швидкості видиху (ПШВ), $ОФВ_1$ може бути корисне для первинної оцінки тяжкості функціональних порушень і динамічних спостережень за хворими, оцінки відповіді на проведену терапію, а також може мати прогностичне значення [36]. Первинна діагностика ХОЗЛ базується на концепції обмеження потоку повітря по бронхіальному дереві на видосі з неповною зворотністю показників за результатами спірографії та тривалому впливові факторів ризику (найперше – куріння) в анамнезі.

Значна кількість наукових досліджень останніх років присвячена вивченню екзогенних та ендогенних факторів, які сприяють розвитку бронхообструктивного синдрому [256, 260]. Особлива увага авторами зверталася на вивчення впливу куріння, його тривалість і інтенсивність, на ймовірний вплив професійних факторів забруднення оточуючого середовища, на виникнення і розвиток бронхообструктивного синдрому [177, 178, 180, 262, 272]. Багато наукових робіт присвячені вивченню генетичної схильності до розвитку бронхообструктивного синдрому, наявності алергічних та інфекційних захворювань дихальних шляхів [265, 272].

Найкращим методом при первинному дослідженні пацієнтів з ХОЗЛ являється стандартна рентгенографія органів грудної клітки в передній прямій і правій боковій проекціях при вертикальному положенні пацієнта. Цифрова рентгенографія легень в останні роки набула все більшого поширення. Її перевагою є стандартно висока якість зображення, яка не залежить від особливостей фотохімічної обробки плівки. Цифрові зображення мають набагато більший динамічний діапазон, який дозволяє одночасно аналізувати як легеневу тканину, так і щільні структури середостіння. Променеве дослідження хворого на ХОЗЛ починається з

рентгенографії або флюорографії органів грудної порожнини. При наявності клінічних показань або сумнівних результатів рентгенографії може бути проведена комп'ютерна томографія (КТ) легень. Інші методи візуалізації - ультразвукове і радіонуклідне дослідження, магнітно-резонансна томографія - в діагностиці ХОЗЛ застосовуються обмежено [36, 214, 215].

Рентгенограма органів грудної клітки у хворих з загостренням ХОЗЛ переважно не відрізняється від картини легень при стабільному стані, але частіше спостерігаються класичні ознаки емфіземи легень (підвищена прозорість легеневих полів, ущільнення діафрагми, розширення ретростернального простору, зменшення числа і калібру легеневих судин в периферійних зонах) і хронічного бронхіту (посилення легеневого зображення, особливо в базальних відділах). Однак за допомогою рентгенографії можна виявити ознаки пневмонії, ателектазів, застійних явищ в легенях, які не виявляються при фізикальному обстеженні [5, 18, 87].

Емфізема при ХОЗЛ має нерівномірний характер, найчастіше руйнуються периферійні відділи легень, а зони, які знаходяться ближче до коренів, залишаються малозміненими, хоча виявляються здавленими ззовні. В результаті виникає вентиляційно-перфузійний дисбаланс, коли ділянки легень, що вентилюються найкраще, постачаються кров'ю погано і навпаки, зони, які добре постачаються кров'ю, практично не вентилюються. Патогномонічним симптомом ХОЗЛ при КТ є шаблевидна деформація трахеї, яка не зустрічається у пацієнтів без ХОЗЛ. Комп'ютерна томографія високого розрішення (КТВР) дозволяє диференціювати ступені тяжкості ХОЗЛ, але тільки не початкові захворювання. КТ дозволяє робити висновок про ступінь здуття будь-якої ділянки легень. Зміни між вдихом і видихом є індексом регіональної вентиляції. КТВР – цінний інструмент визначення ступеня тяжкості ХОЗЛ, особливо в середніх полях обох легень під час видиху і її результати добре корелюють з тестами ФЗД. Крім цього, КТВР зі спірометрією дозволяє удосконалити стандартизацію КТ – показників при ХОЗЛ. КТВР може слугувати неінвазивним методом виявлення

морфологічних змін легень ще на ранніх стадіях ХОЗЛ, дозволяючи своєчасно призначити адекватне лікування і робити висновки про ефективність проведеної терапії [311, 312].

Сцинтіографічне дослідження вентиляції легень проводиться з метою визначення локалізації, характеру і поширеності обструктивних уражень бронхіального дерева. Вже при ХОЗЛ легкого ступеня тяжкості виявляються дифузні порушення перфузії переважно в верхніх і плащових відділах легень. Змін, виявлених за допомогою перфузійної сцинтіографії більше, ніж морфологічних змін, які виявляються за допомогою КТ (зони емфізематозної перебудови), а зміни мікроциркуляції збільшуються і носять незворотний характер [36].

Бронхологічне дослідження при ХОЗЛ є додатковим і слугує для оцінки стану слизової оболонки бронхів і для диференційного діагнозу [1, 2]. В ряді випадків можуть бути виявлені захворювання, які є причиною хронічної бронхіальної обструкції, тому здійснюють огляд слизової оболонки бронхів, проводять культуральне дослідження бронхіального вмісту, бронхоальвеолярний лаваж з визначенням клітинного складу з метою уточнення характеру запалення, проводять біопсію слизової оболонки бронхів.

Таким чином, із наведеного огляду літератури очевидна проблема верифікації бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію. Наведені літературні дані свідчать проте, що на певному етапі свого розвитку такі захворювання, як туберкульоз легень, ХОЗЛ, БА та пневмонії мають однакові симптоми і синдроми, в тому числі бронхообструктивний. Тому питання оптимізації диференційної діагностики нозологічної належності БОС у хворих на туберкульоз легень або пневмонію є актуальною науковою проблемою.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих

Під спостереженням перебували 181 пацієнт. Критерії включення пацієнтів у дослідження: вік 18 років та більше, наявність бронхообструктивного синдрому у хворих на неускладнений туберкульоз легень, без деструктивних змін в легенях (перша або третя категорії обліку) після завершення інтенсивної фази основного курсу антимікобактеріальної терапії (АМБТ) та наявність бронхообструктивного синдрому у хворих на неускладнену позашпитальну пневмонію після завершення неспецифічної антибактеріальної терапії.

Серед 181 обстеженого були 27 осіб, хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), 65 осіб з бронхообструктивним синдромом (БОС) на тлі туберкульозу, 25 осіб, хворих на бронхіальну астму (БА), 64 особи з бронхообструктивним синдромом на тлі пневмонії. Всі пацієнти перебували на лікуванні у пульмонологічному та терапевтичних відділеннях Львівського регіонального фтизіопульмонологічного клінічного лікувально-діагностичного центру у 2008-2014 роках.

З лікувальним закладом, у якому були обстежені відібрані хворі, був підписаний договір про співпрацю. Хворі, які були відібрані для обстеження, були поінформовані про план обстеження і дали на це згоду.

Верифікацію бронхолегеневих захворювань у досліджуваних хворих проводили згідно наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" [111], наказ МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 р. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації меддопомоги при туберкульозі" [112], наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. " Про затвердження та впровадження медико-

технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень" [113], наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомогои при бронхіальній астмі" [114].

Обстежені хворі були розподілені на наступні групи (табл. 2.1):

І-а групу склали 33 пацієнти з БОС зумовленого ХОЗЛ у хворих на туберкульоз. Серед них чоловіків було 21 (63,6 %), жінок – 12 (36,4 %).

І-б групу склали 32 пацієнти з БОС зумовленого БА у хворих на туберкульоз. Серед них було 10 (31,3 %) чоловіків та 22 (68,7 %) жінки.

Першу контрольну групу (І-К) склали 27 хворих на ХОЗЛ, серед яких чоловіків було 18 (66,7 %) та 9 (33,3 %) – жінок.

ІІ-а групу склали 32 пацієнти з БОС зумовленого ХОЗЛ у хворих на пневмонію. Серед них було 19 (59,4 %) чоловіків та 13 (40,6 %) жінок.

ІІ-б групу склали 32 пацієнти з БОС зумовленого БА у хворих на пневмонію. Серед них чоловіків було 12 (37,5 %), жінок – 20 (62,5 %).

Другу контрольну групу (ІІ-К) склалили 25 хворих на БА, серед яких було 9 (36,0 %) чоловіків та 16 (64,0 %) жінок.

Лікування в стаціонарі включало призначення комбінації фенотерол/ іпратропія бромід у краплях або β_2-агоністів короткої дії (сальбутамол) за допомогою небулайзеру «Omron X», системних глюкокортикостероїдних (ГКС) препаратів (преднізолон, дексаметазон, бетаметазон) внутрішньовенно, при стабілізації стану хворого призначали β_2-агоністи короткої дії через спейсер та пролонгованої дії (сальметерол, формотерол) – в комбінації з інгаляційними ГКС препаратами (будесонід, флутиказон) у відповідній дозі через небулайзер та дозовані інгалятори, муколітичні та мукорегуляторні засоби (ацетилцистеїн, амброксол або сиропи з їх вмістом), за необхідності – теофіліни пролонгованої дії перорально (амінофілін), антигістамінні препарати другого та третього покоління (лоратадин, цетиризин, фексофенадин), інгібітори лейкотрієнових рецепторів –

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених хворих за статтю та віком

Показники	Хворі на ХОЗЛ І-К (n = 27)		БОС у хворих на туберкульоз				Хворі на БА ІІ-К (n = 25)		БОС у хворих на пневмонію			
			зумовленого ХОЗЛ І-а (n = 33)		зумовленого БА І-б (n = 32)				зумовленого ХОЗЛ ІІ-а (n = 32)		зумовленого БА ІІ-б (n = 32)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Стать:												
- чоловіча	18	66,7	21	63,6*	10	31,3	9	36,0	19	59,4*	12	37,5
- жіноча	9	33,3	12	36,4	22	68,7*	16	64,0	13	40,6	20	62,5*
Вік:												
- до 35 р.	8	29,6	17	51,5	20	62,5*	18	71,7	18	56,2	23	71,9*
- після 35 р.	19	70,4	16	48,5	12	37,5	7	28,3	14	43,8	9	28,1

Примітка. * □ різниця між групами спостережень вірогідна ($p < 0,05$).

монтелукаст у дозі 10 мг (1 табл) ввечері – для пацієнтів із БА, або цефалоспорини II покоління у таблетках, або амоксицилін таблетований – хворим на ХОЗЛ.

Фізіотерапевтичне лікування здійснювалося із використанням масажу грудної клітини, магнітотерапії на грудну клітину, індуктотермії, відвідувань кімнати штучного мікроклімату, дихальної гімнастики.

Для розробки референтної норми деяких біохімічних та імунологічних показників були обстежені 15 здорових донорів у тому ж віковому та гендерному діапазоні.

Таким чином, хворі з обстежуваних та контрольних груп були співставлюваними між собою за статтю та не відрізнялися за віком, що надавало можливість порівнювати отримані показники.

2.2. Методи обстеження і діагностики

У обстежених хворих були використані наступні методи дослідження: клінічні, рентгенологічні, загальноприйняті лабораторні, інструментальні – спірометричний із визначенням показників функції зовнішнього дихання, яке проводилося за допомогою спірометру «Пульмовент» (ТзОВ «Сенсорні системи», Росія). При проведенні спірометрії оцінювалися життєва ємність легень (ЖЄЛ), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об’єм форсованого видиху за першу секунду ($ОФВ_1$), співвідношення $ОФВ_1$/ФЖЄЛ, пікову об’ємну швидкість видиху (ПОШ), миттєві об’ємні швидкості (МОШ) на рівні 25 %, 50 %, 75 % ФЖЄЛ, всім хворим проводилася проба на зворотність бронхіальної обструкції з інгаляцією бронхолітика короткої дії сальбутамолу у дозі 400 мкг з оцінкою до та через 15 хвилин після інгаляції. Стан трахеобронхіального дерева оцінювався за допомогою фібробронхоскопу «Olympus» (Японія). Проведення фібробронхоскопії полягало у візуальному огляді внутрішньої поверхні трахеї та бронхів, дослідженні рельєфу слизової оболонки та її складок,

судинного малюнка, конфігурації гирл бронхів і шпор, а також проводився забір лаважної рідини на цитологічне та імунологічне дослідження [62, 117, 121, 128]. Під час проведення ендоскопічного дослідження виконувався забір рідини бронхоальвеолярного лаважу для дослідження в ній вмісту про- та протизапальних цитокінів методом імуноферментного аналізу.

Для обструкції переважно центральних дихальних шляхів характерне зниження ПОШ (пікова об'ємна швидкість), $МОШ_{25}$. Обструкція переважно периферичних дихальних шляхів характеризується зниженням $МОШ_{50}$, $МОШ_{75}$ за умови нормальних показників ПОШ, ЖЄЛ.

Щоб визначити зворотність обструкції дихальних шляхів був використаний фармакологічний бронходилятаційний тест [27]. Суть дослідження полягає у визначенні показника функції зовнішнього дихання $ОФВ_1$ до і після вдихання короткодіючого бронхолітичного препарату (400 мкг сальбутамолу).

Для визначення інформативності імунологічних методів обстеження у відібраних хворих проведено вивчення показників, які характеризують стан клітинного та гуморального імунітету.

Кількісні показники Т- і В-ланок імунітету вивчали за допомогою непрямого імунофлюоресцентного методу з використанням моноклональних антитіл проти антигенів лімфоцитів CD_3^+, CD_4^+, CD_8^+, CD_{16}^+, CD_{25}^+ (виробник Вітебський медичний університет, Росія). Фенотипування лімфоцитів проводили в тестах розеткоутворення з моноклональними антитілами за допомогою набору діагностичних тест-систем. Суть методу фенотипування полягає в розеткоутворенні лімфоцитів людини з частинками, покритими моноклональними антитілами. Для цього підраховують відсоток розеткоутворюючих лімфоцитів, які з’єднали не менше трьох еритроцитів з CD-антитілами. Відсоток Т-лімфоцитів підраховують за формулою:

$$AxBxC/10000,$$

де А- кількість лейкоцитів в 1 мкл крові,

В-відсоток лімфоцитів в формулі крові,

С-відсоток розеткоутворюючих Т-лімфоцитів.

Відсоток Т-хелперів серед усіх лімфоцитів визначався як відсоток розеткоутворюючих лімфоцитів з CD_4-діагностикумом. Відсоток Т-супресорів визначали як відсоток розеткоутворюючих лімфоцитів з CD_8-діагностикумом. Імунорегуляторний індекс CD_4/CD_8 визначався в межах 1,4-2,0. Відсоток натуральних кілерів становив відсоток розеткоутворюючих лімфоцитів з CD_{16}-діагностикумом. Відсоток IL-2 активованих Т-лімфоцитів дорівнював відсотку розеткоутворюючих лімфоцитів з CD_{25}-діагностикумом [135].

Проліферативну активність Т-лімфоцитів визначали в реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА) за методом J. Bach, K. Hirschorn [234] в модифікації М.П. Григорєвої та І. І. Копелян [37].

Кількість В-лімфоцитів оцінювали при визначенні CD_{22}^{+}-маркера. Функціональну активність В-лімфоцитів визначали за продукцією сироваткових імуноглобулінів (Ig) класів IgA, IgM, IgG методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем "Roche" на біохімічному аналізаторі фотометрі «COBAS Integra 400 Plus». Рівні IgA, IgM, IgG визначали в супернатанті, отриманому після центрифугування методом імуноферментного аналізу при довжині хвилі 340 нм. Інтенсивність кольору в лунках полістирольних планшеток прямо пропорційна кількості IgA, IgM, IgG в біологічному матеріалі. Одиниці виміру – мг/дл [263].

В розвитку захворювань, які перебігають по типу реакції негайної гіперчутливості, визначальна роль належить імуноглобуліну Е (IgE), тому для визначення рівня загального IgE методом імунохемілюмінісцентного аналізу за допомогою тест-системи "Immulite/Immulite 1000 IgE" на імунохемілюмінісцентному аналізаторі Immulite/Immulite 1000 DPS.

Визначення рівня IgE проводили в супернатанті, отриманому після центрифугування, методом імунохемілюмінісцентного аналізу при довжині хвилі 340 нм. Інтенсивність кольору в лунках полістирольних планшеток

прямо пропорційна кількості IgE в біологічному матеріалі. Одиниці виміру – МО/мл [270].

Для визначення активності патологічного процесу, а також в якості тесту, що характеризує розвиток імунної відповіді в організмі, вивчено рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за методикою V. Haskova (1977) [286] в модифікації К. А. Максимович, В. В. Желтвай [97]. Одиниці виміру показника – у. о.

Враховуючи регуляторну роль первинних медіаторів, які включають цілу групу інтерлейкінів (IL) у реалізації функціональної взаємодії між імунною та іншими системами in vivo, нами проведено визначення ролі інтерлейкінів в процесах формування і прогресування бронхообструктивних захворювань [278]. З цією метою проведено визначення рівнів прозапальних інтерлейкінів IL-1β, IL-2, IL-6, туморнекротизуючого фактору альфа (TNF-α) та протизапального IL-4 за допомогою тест-систем "Вектор-Бест". Рівень IL-2 визначали за допомогою тест-систем "ELISA-Diaklon" методом імуноферментного аналізу (ІФА) на ІФА-Rider виробництва “Tecan” (Austria GmbH). Одиниці виміру – пг/мл [108-110].

Вивчення прозапальних та протизапальних інтерлейкінів проведено в сироватці крові та рідині бронхоальвеолярних змивів, які отримували при проведенні фібробронхоскопії на рівні бронхів другого та третього порядку.

При проведенні бронхоскопії для отримання бронхоальвеолярного змиву в ділянки сегментарних бронхів вводили 10-15 мл ізотонічного розчину NaCl з подальшою аспірацією рідини через 15-20 секунд. Рівні IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, TNF-α визначали в супернатанті, отриманому після центрифугування бронхоальвеолярного змиву при проведенні ІФА при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність кольору в лунках полістирольних планшеток прямо пропорційна кількості IL-lβ, IL-2, IL-4, IL-6, TNF-α в біологічному матеріалі. Одиниці виміру – пг/мл. [107-110].

Одержані результати імунологічного обстеження були використані для верифікації хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної

астми у хворих на туберкульоз або пневмонію з явищами бронхіальної обструкції та визначення ступеня імунологічних порушень.

Проведене вивчення показників, що характеризують стан імунологічної реактивності організму, дало можливість визначити діагностичну інформативність імунологічних показників у порівнянні з даними клінічних і загальноприйнятих лабораторних обстежень при БОС зумовленого ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію.

Для оцінки стану метаболічних процесів проводили визначення процесів перекисного окислення ліпідів, загальної протеолітичної активності та антитрипсинової активності сироватки крові та показників гострофазних білків сироватки крові.

Дослідження продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) мембран еритроцитів включало визначення рівня дієнових кон'югатів (ДК) [174] та малонового діальдегіду (МДА) за методом И. Д. Стальной, Т. Г. Гариашвили [175]. Дієнові кон'югати визначали шляхом екстракції органічними розчинниками (гептанізопропілового спирту) еритроцитарних ліпідів з наступною спектрофотометрією в гептановій фразі поліненасичених жирних кислот із системою поєднаних подвійних зв'язків та піком поглинання при довжині хвилі λ_{max} = 233 нм.

Метод визначення малонового діальдегіду ґрунтується на тому, що в кислому середовищі МДА реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс з максимумом поглинання при довжині хвилі λ = 532 нм. Одиницями виміру ДК і МДА є ммоль/л.

Визначення загальної протеолітичної активності (ПА) сироватки крові проводили за методикою К. Н. Веремеєнко, Л. М. Погореловой [25], яка ґрунтується на визначенні аргініну, що відщеплюється від протамін-сульфату протеолітичними ферментами сироватки крові. Кількість аргініну в надосадковій рідині визначали за калібрувальною кривою. Оцінювали загальну протеолітичну активність в мкмоль/лхсек.

В патогенезі захворювань легень важлива роль належить інгібіторам протеїназ, особливо альфа-1-антитрипсину (α_1-АТ), який забезпечує понад 90 % усієї антипротеолітичної активності сироватки крові [236, 240, 241]. Кількісне визначення α_1-АТ проведено за методом М. Д. Рейдермана [165]. Суть методу полягає у здатності сироватки крові гальмувати лізис желатинової поверхні рентгенівської плівки при дії на неї різних концентрацій розчину трипсину. Розрахунок кількості α_1-АТ проводився за полями лізису. Одиниця виміру – мкмоль/л.

Важливим білком, який значну роль відіграє у реалізації гострої фази запалення, є гаптоглобін (Нр). Суттєву роль при запальних процесах має трансферин (Тф). Визначення в сироватці крові рівня загального гаптоглобіну (Нр) проведено методом З. Я. Прохуровской, Б. Л. Мовшович [159]. Суть методу полягає в осадженні гаптоглобін-гемоглобінового комплексу ріванолом. Надлишок незв’язаного гаптоглобіном гемоглобіну визначається фотометрично при довжині хвилі $\lambda = 560$ нм і вимірюється в г/л.

Рівень трансферину (Тф) в сироватці крові визначали методом I. O. Ilk et. al. [271], в основі якого лежить здатність трансферину до насичення залізом, яка може змінюватись під впливом системного запалення. Реакція проводиться при додаванні до 0,2 % розчину залізо-амонієвого цитрату (pH-5,5-5,8) сироватки крові з наступним інкубуванням та фотометрією суміші при довжині хвилі $\lambda = 610$ нм. Рівень трансферину визначається в умовних одиницях.

Серед ферментів антиоксидантного захисту важлива роль належить церулоплазміну (Цп). Дослідження церулоплазміну (ЦП) проводили методом N. A. Rawin в модифікації В. Г. Колб, В. С. Камышникова [85]. Метод ґрунтується на окисленні фенілендіаміну при наявності міді. Ферментативну реакцію зупиняли додаванням 3 % розчину фтористого натрію. За оптичною щільністю продуктів, що утворилися, оцінювали концентрацію церулоплазміну в ммоль/л.

Результати дослідження, одержані при проведені комплексних клініко-рентгенологічних, лабораторних, інструментальних, імунологічних, біохімічних методів обстеження дали можливість визначити особливості клінічного перебігу БОС зумовленого ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію.

2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Одержані в результаті проведених обстежень дані були статистично опрацьовані з визначенням середньо-арифметичного (M), середньоквадратичного відхилення a, середньої помилки m, показника вірогідності t та різниці вірогідності P за критерієм Ст'юдента, при непараметричному розподілі даних – за критеріями Вілксона та χ^2 [181]. Результати одержаних досліджень також опрацьовані на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм SPSS для Windows, версія 11 (serial: 31455927535892) [20]. Рівень значущості для всіх показників, що аналізувалися, був $p < 0,05$.

Для диференційної діагностики БОС зумовленого ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію було проведено порівняння змінних (клінічні симптоми, що виявлені при суб'єктивному та об'єктивному обстеженні, результати лабораторних досліджень) за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Описова статистика була визначена для кожної інтервальної змінної та представлена у вигляді середнього значення ± стандартна похибка. Щоб встановити асоціативні зв'язки між бальними характеристиками соматотипу та клінічними ознаками БОС зумовленого ХОЗЛ та БА, що відносились до інтервальної шкали, у зв'язку з невідповідністю згаданих показників нормальному розподіленню, застосовували рангову кореляцію за Спірменом.

При розробці бальної системи диференційної діагностики БОС, зумовленого ХОЗЛ та БА, була використана формула Т. Байеса, спрощений

варіант якої базується на методах бального розпізнавання хвороб, висвітлених в монографії И. П. Антонова, Я. А. Лупянова, (1986) [11].

Для визначення диференційно-діагностичної цінності окремих ознак захворювання, ми визначали частоту їх наявності у відсотках. Якщо ознаку (симптом, синдром, лабораторний критерій та ін.) ділили на градації (наприклад, кашель – сухий, вологий), то для кожного з них визначали у відсотках частоту наявності кожної ознаки окремо. Всі розрахунки проводили, беручи до уваги абсолютні числа всіх клініко-лабораторних проявів захворювання у пацієнтів з БОС зумовленого ХОЗЛ або БА у хворих на туберкульоз або пневмонію.

Наступним етапом було визначення десяткових логарифмів із одержаних відсотків цифрових характеристик, які приймалися за діагностичні коефіцієнти. Тоді вичисляли різницю між «найбільшим» і «найменшим» значенням і отриману величину вносили в графу коефіцієнту з «найбільшою» величиною, а в графу з мінімальним коефіцієнтом реєстрували "нуль". Отримані характеристики, попередньо помножені на 10, давали кінцеву кількість балів кожного симптому або параметру зокрема. За допомогою таблиць вираховували вірогідність різниць підсумкових балів для БОС зумовленого ХОЗЛ або БА, і якщо різниця сум перевищувала 13 балів, ймовірність прийнятого діагнозу була більше 95,0 %, а ймовірність помилкового діагнозу менше 5,0 %. В тому випадку, коли різниця підсумованих балів дорівнювала 10, ймовірність правильного діагнозу знижувалася до 91,0 %, а ймовірність помилкового діагнозу збільшувалася до 9,0 %. Опрацювання отриманих результатів досліджень проводили за допомогою ліцензійних програм, які входили в пакет Microsoft Office Professional 2000 (ліцензія Russian Academic OPEN No Level №17016297) на персональному комп’ютері IBM програмою Exel за рекомендаціями Лапач С. Н. (2000) [95]. Застосовані різні методи статистичної обробки даних, одержаних в результаті обстеження хворих, дозволили визначити вірогідність одержаних результатів досліджень.

Таким чином, для обстеження хворих були обрані сучасні інформативні методи дослідження. Наведені дані свідчать про те, що для досягнення мети дослідження і вирішення поставлених задач були сформовані репрезентативні групи хворих, а вибрані сучасні інформативні методи дослідження дозволяли у повному обсязі об’єктивно оцінювати та порівнювати функціональний стан органів і систем у обстежених пацієнтів та застосувати отримані дані для обраного математичного методу.

РОЗДІЛ 3
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ АБО ПНЕВМОНІЮ

Для вирішення завдань дослідження всі хворі були обстежені за допомогою сучасних клінічних, загальних лабораторних та інструментальних методів.

При поступленні в стаціонар у частини пацієнтів кожної з обстежених груп визначався синдром загальної інтоксикації, що проявлявся головним болем, зниженням апетиту, підвищенням температури тіла до субфебрильних цифр. Синдром респіраторних порушень характеризувався задишкою, яка носила експіраторний або змішаний характер, нападами ядухи або стиснення в грудній клітині, кашлем сухим (непродуктивним) або продуктивним (вологим) із виділенням від 5 до 30 мл слизового, слизово-гнійного або гнійного мокротиння. Порівняльна характеристика різних клінічних симптомів, що складають наведені вище синдроми, представлена в табл. 3.1.

Як видно з наведених в табл.3.1 даних, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр у 3,2 разу частіше спостерігалося серед пацієнтів І-а групи (23 хворих або 69,7 %), ніж у хворих І-б групи (7 пацієнтів або 21,9 %) та у 3,0 рази частіше у хворих ІІ-а групи (21 хворий або 65,6 %), ніж у хворих ІІ-б групи (6 хворих або 21,9 %), ($p < 0,05$). Проте суттєвих розбіжностей в І-а і ІІ-а групах, та І-б як і в ІІ-б групах за рівнем нормальної температури тіла з хворими відповідних контрольних груп не було.

Експіраторна задишка у пацієнтів І-а групи зустрічалася у 1,9 разу рідше, ніж у хворих І-К групи (12 хворих або 36,4 % проти 19 хворих або 70,4 %, $p < 0,05$) та майже у 2,0 рази рідше, ніж у хворих ІІ-а групи (12 хворих або 36,4 % проти 23 хворих або 71,9 %, $p < 0,05$). В І-а групі переважною скаргою була змішана задишка, яка зустрічалася у пацієнтів І-а

Таблиця 3.1

Порівняльна характеристика клінічних симптомів у пацієнтів обстежуваних груп

Клінічні симптоми	I-К(n=27)		I-а (n=33)		I-б (n=32)		II-К(n=25)		II-а (n=32)		II-б(n=32)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Температура тіла:												
- нормальна	11	40,7	10	30,3	25	78,1	17	68,0	11	34,4	25	78,1
- субфебрильна	16	59,3	23	69,7*	7	21,9*	8	32,0	21	65,6*	6	21,9*$^{\Delta}$
Задишка:												
- експіраторна	19	70,4	12	36,4$^{\Delta}$	14	43,8$^{\Delta}$	18	72,0	23	71,9	23	71,9
- змішана	8	29,6	21	63,6$^{\Delta}$	18	56,2$^{\Delta, \#}$	7	28,0	9	28,1	9	28,1$^{\Delta}$
Приступи:												
- ядухи	5	18,5	8	24,2	24	75,0$^{\Delta}$*	24	96,0	4	12,5	30	93,8*
- стиснення в грудях	22	81,5	25	75,8	8	25,0*$^{,\#}$	1	4,0	28	87,5	2	6,2*
Кашель:												
- сухий	4	14,8	13	39,4$^{\Delta}$	22	68,7$^{\Delta}$	22	88,0	5	15,6	28	87,5
- продуктивний	23	85,2	20	60,6*	10	31,3$^{\Delta}$	3	12,0	27	84,4*	4	12,5*
Мокротиння:												
- слизове	-	-	-	-	4	12,5	3	12,0	-	-	6	18,8
- слизово-гнійне	3	11,1	-	-	4	12,5$^{\Delta}$	-	-	3	9,4	2	6,3
- гнійне	20	74,1	20	62,5	2	6,3*	-	-	24	75,0	-	-

Примітки:

* – різниця між групами хворих з однотипною позначкою вірогідна ($p<0,05$);

\# – різниця між групами хворих з різною позначкою вірогідна ($p<0,05$);

$^{\Delta}$ – різниця з відповідною контрольною групою вірогідна ($p<0,05$).

групи в 1,8 разу частіше, ніж експіраторна (21 хворих або 63,6 % проти 12 хворих або 36,4 %, $p < 0,05$), а у хворих І-б групи – у 1,3 разу частіше, ніж експіраторна (18 хворих або 56,2 % проти 9 хворих або 28,1 %, $p < 0,05$).

Змішана задишка також зустрічалася частіше серед пацієнтів І-а, ніж ІІ-а груп (21 хворих або 63,6 % проти 9 хворих або 28,1 %, $p < 0,05$), так і частіше у І-б, ніж ІІ-б групах хворих (18 хворих або 56,2 % проти 9 хворих або 28,1 %, $p < 0,05$).

Приступи ядухи реєструвалися у пацієнтів І-а групи (8 хворих або 24,2 %) та у хворих із І-К групи (5 хворих або 18,5 %) з однаковою частотою. Проте, у хворих ІІ-а групи ядуха зустрічалася майже в 2,0 рази рідше, ніж І-а групи (4 хворих або 12,5 % проти 8 хворих або 24,2 %, $p < 0,05$).

Переважною скаргою у хворих ІІ-а групи було відчуття стиснення в грудях (28 хворих або 87,5 %).

У обстежених І-б групи найбільш часто виникали саме приступи ядухи, частота яких спостерігалася в 1,3 разу рідше, ніж у пацієнтів ІІ-К групи (24 хворих або 75,0 % проти 24 хворих або 96,0 %, $p < 0,05$) та ІІ-б групи (24 хворих або 75,0 % проти 30 хворих або 93,8 %, $p < 0,05$), проте відчуття стиснення в грудях було у 4 рази частішою скаргою у пацієнтів І-б, ніж ІІ-б груп (8 хворих або 25,0 % проти 2 хворих або 6,2 %, $p < 0,05$).

Сухий кашель у 2,7 разу частіше турбував пацієнтів І-а групи, ніж хворих І-К групи (13 хворих або 39,4 % проти 4 хворих або 14,8 %, $p < 0,05$). В той же час, у обстежених із І-б групи частота сухого кашлю не відрізнялась від аналогічної у хворих І-К групи (22 хворих або 68,7 % проти 4 хворих або 14,8 %, $p > 0,05$).

Переважною скаргою осіб І-а групи був вологий кашель, який турбував їх у 1,5 разу частіше, ніж сухий (13 хворих або 39,4 % проти 20 хворих або 60,6 %, $p < 0,05$), але зустрічався у 1,4 разу рідше, ніж в ІІ-а групі (20 хворих або 60,6 % проти 27 хворих або 84,4 %, $p < 0,05$).

В І-б групі хворі скаржилися на сухий кашель, який зустрічався у 2,2 разу частіше, ніж вологий (22 хворих або 68,7 % проти 10 хворих або

31,3 %, $p < 0,05$), проте спостерігався в 1,3 разу рідше порівняно з його частотою у пацієнтів ІІ-К групи (22 хворих або 68,7 % проти 22 хворих або 88,0 %, $p < 0,05$), а також у 1,3 разу рідше стосовно обстежених із ІІ-б групи (22 хворих або 68,7 % проти 28 хворих або 87,5 %, $p < 0,05$).

Хворі із І-а групи виділяли гнійне мокротиння з однаковою частотою порівняно із пацієнтами І-К групи (20 хворих або 62,5 % проти 20 хворих або 74,1 %, $p > 0,05$) та ІІ-а групи (20 хворих або 62,5 % проти 24 хворих або 75,0 %, $p > 0,05$).

Пацієнти І-б групи найчастіше відхаркували слизове (3 хворих або 12,0 % або слизово-гнійне мокротиння дещо частіше, ніж хворі ІІ-К групи (4 хворих або 12,5 % проти 3 хворих або 12,0 %, $p > 0,05$).

Хворі ІІ-б групи в 1,6 разу частіше відхаркували слизове мокротиння порівняно з хворими ІІ-К групи (6 хворих або 18,8 % проти 3 хворих або 12,0 %, $p < 0,05$) та в 1,5 разу частіше, ніж хворі І-б групи (6 хворих або 18,8 % проти 4 хворих або 12,5 %, $p < 0,05$).

Стаж паління у хворих І-а групи складав $(32,2 \pm 1,3)$ роки; індекс пачко/років дорівнював $(23,3 \pm 3,7)$ у.о., у пацієнтів ІІ-а групи стаж паління дорівнював $(32,3 \pm 1,4)$ роки; індекс пачко/років – $(24,8 \pm 3,5)$ у.о.

Серед хворих І-б групи палили 7 (10,9 %) осіб, індекс пачко-років у них складав $(6,4 \pm 0,5)$ у.о.

Серед пацієнтів І-а групи погіршення загального стану також спостерігалося внаслідок гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) у 53 (81,5 %) осіб, а у хворих І-б групи погіршення загального стану спостерігалося внаслідок гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) у 29 (45,3 %) хворих.

При огляді хворих у 16 (59,3 %) осіб І-К, у 18 (56,3 %) хворих І-а та 19 (57,6 %) осіб ІІ-а груп грудна клітка була циліндричної форми. У решти пацієнтів в кожній із названих груп грудна клітка мала трапецієвидну форму. У 3 (12,0 %) осіб ІІ-К, 3 (9,4 %) осіб І-б та 4 (12,5 %) осіб ІІ-б груп грудна клітка була циліндричної форми.

Застосування методів фізикального обстеження продемонструвало, що найбільш суттєва перкуторна та аускультативна динаміка на тлі лікування мала місце у І-К, І-а та ІІ-а групах. В групах ІІ-К, І-б та ІІ-б динаміка фізикальної симптоматики протягом лікування не була вираженою. Результати фізикального обстеження хворих відображені в табл.3.2.

Як видно з даних табл.3.2, при перкусії легеневий перкуторний звук у пацієнтів І-а групи спостерігався у 12 (36,4)% випадках, що не відрізнялося від аналогічного показника в ІІ-а (10 хворих або 31,3 %) та І-К (9 хворих або 33,3 %), ($p > 0,05$) групах. Кількість обстежених із коробковим перкуторним звуком в І-а групі була менша за аналогічну кількість в І-К групі у 1,8 разу (10 хворих або 30,3 % проти 15 хворих або 55,6 %, $p < 0,05$), а в ІІ-а групі не відрізнялася від показника в І-К групі (18 хворих або 56,3 % проти 15 хворих або 55,6 %, $p > 0,05$), проте перевищувала кількість хворих з коробковим перкуторним звуком у І-а групі у 1,9 разу (18 хворих або 56,3 % проти 10 хворих або 30,3 %, $p < 0,05$). Притуплений перкуторний звук у І-а групі був наявним у 3 рази частіше, ніж у хворих І-К групи (11 хворих або 33,3 % проти 3 хворих або 11,1 %, $p < 0,05$), а в ІІ-а групі не відрізнявся від контрольних цифр (4 хворих або 12,4 % проти 3 хворих або 11,1 %, $p > 0,05$), проте у 2,7 разу рідше зустрічалося у порівнянні з хворими І-а групи (4 хворих або 12,4 % проти 11 хворих або 33,3 %, $p < 0,05$).

У пацієнтів І-б групи легеневий перкуторний звук реєструвався в 1,7 разу рідше, ніж в ІІ-К групі (15 хворих або 46,9 % проти 20 хворих або 80,0 %, $p < 0,05$). Також кількість пацієнтів із легеневим перкуторним звуком у ІІ-б групі була меншою, ніж в ІІ-К групі (19 хворих або 59,4 % проти 20 хворих або 80,0 %, $p < 0,05$). У хворих І-б групи частота зустрічання коробкового перкуторного звуку була в 1,4 разу частіше порівняно з контролем (9 хворих або 28,1 % проти 5 хворих або 20,0 %, $p < 0,05$), а в ІІ-б групі коробковий перкуторний звук визначався ще більш виражено – в 1,6 разу частіше, ніж в ІІ-К групі (10 хворих або 31,3 % проти 5 хворих або 20,0%, $p < 0,05$).

Таблиця 3.2

Дані результатів фізикального обстеження досліджених груп хворих

Фізикальна ознака	І-К (n=27)		І-а (n=33)		І-б (n=32)		ІІ-К (n=25)		ІІ-а (n=32)		ІІ-б (n=32)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс	%	абс.	%
Перкуторний звук:												
- легеневий	9	33,3	12	36,4	15	46,9*$^{\Delta}$	20	80,0	10	31,3	19	59,4*$^{\Delta}$
- коробковий	15	55,6	10	30,3$^{\Delta}$	9	28,1	5	20,0	18	56,3	10	31,3*$^{\Delta}$
- притуплений	3	11,1	11	33,3$^{\Delta}$	8	25,0$^{\Delta}$	-	-	4	12,4	3	9,3$^{\Delta}$
Екскурсія легеневого края:												
- нормальна	17	62,9	12	36,4$^{\Delta}$	14	43,8$^{\Delta}$	25	100	18	56,3	29	90,6*
- обмежена	10	37,1	21	63,6$^{\Delta}$	18	56,2$^{\Delta}$	-	-	14	43,7	3	9,3*
Характер дихання:												
- ослаблене	14	51,9	10	30,3$^{\Delta}$	-	-	-	-	11	34,4	-	-
- жорстке	13	48,1	23	69,7$^{\Delta}$	20	62,5$^{\Delta}$	6	24	21	65,6	13	40,6$^{\Delta}$
- везикулярне	-	-	-	-	12	37,5$^{\Delta}$	19	76	-	-	19	59,4$^{\Delta}$
Хрипи:												
- сухі	22	81,5	27	81,8	17	53,1	6	24	28	87,5	9	28,1
- вологі	5	18,5	6	18,2	-	-	-	-	4	12,5	-	-

Примітка:

* - різниця між групами хворих з однотипною позначкою вірогідна ($p<0,05$);

__ - різниця між групами хворих з різною позначкою вірогідна ($p<0,05$);

$^{\Delta}$ - різниця з відповідною контрольною групою вірогідна ($p<0,05$).

Притуплений перкуторний звук визначався у 2,7 разу частіше у пацієнтів І-б групи порівняно з пацієнтами із ІІ-б групи (8 хворих або 25,0 % проти 3 хворих або 9,3 %, $p < 0,05$).

Легеневий перкуторний звук у пацієнтів ІІ-а групи зустрічався у 1,9 разу рідше, ніж у ІІ-б групі (10 хворих або 31,3 % проти 19 хворих або 59,4 %, $p < 0,05$). Частота виявлення коробкового перкуторного звука у хворих І-а та ІІ-а груп була однаковою (12 хворих або 36,4 % проти 15 хворих або 46,9 %, $p > 0,05$), а коробковий перкуторний звук у пацієнтів І-б групи спостерігався у 1,8 разу частіше, ніж у ІІ-б групі (18 хворих або 56,3 % проти 10 хворих або 31,3 %, $p < 0,05$). Притуплений перкуторний звук в І-а та І-б групах зустрічався частіше, ніж в контрольних (11 хворих або 33,3 % та 4 хворих або 12,4 % проти 0 випадків в групі І-К, $p < 0,05$). Наявність притуплення перкуторного звука при фізикальному дослідженні пацієнтів І-а та І-б груп можна пояснити змінами у щільності легеневої тканини на тлі туберкульозу легенів.

Екскурсія нижнього краю легенів по лопатковій лінії була обмеженою у пацієнтів І-а групи у 1,7 разу частіше порівняно з такою у хворих І-К групи (21 хворий або 63,6 % проти 10 хворих або 37,1 %, $p < 0,05$), а у пацієнтів ІІ-а групи кількість осіб із обмеженням легеневої екскурсії різного ступеня вираженості була у 1,5 разу рідше, ніж в І-а групі (14 хворих або 43,7 % проти 21 хворого або 63,6 %, $p < 0,05$), проте, суттєво не відрізнялась від контрольного показника (14 хворих або 43,7 % проти 10 хворих або 37,1 %, $p > 0,05$).

Обмеження екскурсії нижнього краю легенів по лопатковій лінії у хворих І-б групи зустрічалося в 6,1 разу частіше ніж у хворих ІІ-б групи (18 хворих або 56,2 % проти 3 хворих або 9,3 %, $p < 0,05$) і не було виявлено у хворих контрольної групи.

При аускультації легенів у хворих І-а групи ослаблене везикулярне дихання зустрічалось в 1,7 разу рідше, ніж в І-К групі (10 хворих або 30,3 % проти 14 хворих або 51,9 %, $p < 0,05$), в той же час жорстке дихання

вислуховувалося в 1,4 разу частіше, ніж в І-К групі (23 хворих або 69,7 % проти 13 хворих або 48,1 %, $p < 0,05$). Частота вислуховування ослабленого та жорсткого дихання пацієнтів І-а та ІІ-а груп не відрізнялася, як між собою, так і з показниками контрольної групи. В І-б групі жорстке дихання при аускультації хворих вислуховували у 2,6 разу частіше, ніж в ІІ-К групі (20 хворих або 62,5 % проти 6 хворих або 24,0 %, $p < 0,05$), везикулярне дихання вислуховували у 2 рази рідше порівняно з ІІ-К групою (12 хворих або 37,5 % проти 19 хворих або 76,0 %, $p < 0,05$). Жорстке дихання діагностували у пацієнтів ІІ-б групи в 1,7 разу частіше, ніж в ІІ-К групі (13 хворих або 40,6 % проти 6 хворих або 24,0 %, $p < 0,05$), а везикулярне дихання – у 1,3 разу рідше, ніж в ІІ-К групі (12 хворих або 37,5 % проти 19 хворих або 76,0 %, $p < 0,05$).

Частота вислуховування різних сухих хрипів у І-К, І-а та ІІ-а групах не відрізнялася одна від одної (27 хворих або 81,8 % проти 28 хворих або 87,5 % проти 22 хворих або 81,5 %, $p > 0,05$). Наявність вологих хрипів (середньо- та великопухирцевих по ходу великих бронхів) у хворих І-а групи не відрізнялася від даних у контрольній групі (6 хворих або 18,2 % проти 5 хворих або 18,5 %, $p > 0,05$), а у хворих ІІ-а групи наявність вологих хрипів визначалася в 1,5 разу рідше порівняно з хворими як І-а групи (4 хворих або 12,5 % проти 6 хворих або 18,2 %, $p < 0,05$),так і І-К групи (4 хворих або 12,5 % проти 5 хворих або 18,5 %, $p < 0,05$).

Наявність сухих свистячих хрипів у період приступу визначалася у всіх пацієнтів із БА, після перенесеного приступу невелика кількість розсіяних сухих хрипів спостерігалася у незначної кількості хворих, найчастіше у пацієнтів І-б групи, що було у 2,2 разу частіше, ніж в ІІ-К групі (17 хворих або 53,1 % проти 6 хворих або 24,0 %, $p < 0,05$) і в 1,9 разу частіше, ніж у хворих ІІ-б групи (17 хворих або 53,1 % проти 9 хворих або 28,1 %, $p < 0,05$).

Таким чином, однією із провідних скарг при БОС, зумовленого ХОЗЛ або БА у хворих на туберкульоз легенів, порівняно зі скаргами при БОС, зумовленого ХОЗЛ або БА у хворих на пневмонію можна вважати задишку,

яка носила змішаний характер, кашель, який при БОС, зумовленому ХОЗЛ у хворих на туберкульоз легенів частіше був вологим, а при БОС, зумовленому БА у хворих на туберкульоз легенів – сухим, порівняно з контрольними показниками. Продуктивний кашель у більшості пацієнтів при БОС, зумовленому ХОЗЛ, незалежно від групи, був із виділенням гнійного мокротиння, а при БОС, зумовленому БА у хворих на туберкульоз легенів найчастіше мало місце виділення слизово-гнійного, рідше – гнійного мокротиння, порівняно з контрольною групою, в якій пацієнти виділяли переважно слизове та рідше – слизово-гнійне мокротиння. При БОС, зумовленому БА у хворих на туберкульоз легенів замість характерних нападів ядухи більш часто мало місце відчуття стиснення в грудях.

Порівняльний аналіз гемограми у пацієнтів І-а, ІІ-а та І-К груп не виявив суттєвої різниці за рівнем лейкоцитів та лейкоцитарною формулою: середній рівень лейкоцитів у пацієнтів складав відповідно $(8,2 \pm 0,6)x10^9$/л, $(8,0 \pm 0,4)x10^9$/л та $(8,3 \pm 0,5)x10^9$/л. ШОЕ визначалося відповідно на рівні (18,7 ± 1,1) мм/год, (20,1 ± 1,3) мм/год та (19,4 ± 0,9) мм/год. Аналогічні результати гемограми визначалися і в І-б, ІІ-б та ІІ-К групах, проте, кількість лейкоцитів була дещо нижчою, відповідно, $(5,7 \pm 0,4)$х х10^9/л, $(5,9 \pm 0,3)x10^9$/л та $(5,8 \pm 0,5)x10^9$/л. ШОЕ становила відповідно (19,6 ± 0,9) мм/год, (18,3 ± 1,1) мм/год та (19,7 ± 1,2) мм/год.

Аналіз біохімічних показників крові у хворих обстежуваних груп (табл. 3.3) виявив, що у хворих ІІ-а та ІІ-б груп при порівнянні рівня АЛТ відхилень від показників практично здорових осіб та від показників І-К та ІІ-К груп не спостерігалося (відповідно 0,36 ± 0,07 ммоль/л і 0,34 ± 0,03 ммоль/л стосовно 0,33 ± 0,04 ммоль/л, 0,38 ± 0,05 ммоль/л, 0,37 ± 0,07 ммоль/л, $p > 0,05$). Концентрація АЛТ у сироватці крові І-а групи перевищувала дані І-К групи у 1,5 разу (0,52 ± 0,06 ммоль/л проти 0,38 ± 0,05 ммоль/л, $p < 0,05$), в групі І-б також було відзначено підвищення АЛТ у 1,5 разу порівняно з аналогічним в групі ІІ-К (0,57 ± 0,09 ммоль/л проти 0,37 ± 0,07 ммоль/л, $p < 0,05$).

Таблиця 3.3

Показники функціонального стану печінки у досліджених пацієнтів

Показники	Здорові донори (n=15)	I-К (n=27)	I-а (n=33)	I-б (n=32)	II-К (n=25)	II-а (n=32)	II-б (n=32)
АЛТ, ммоль/л	0,33 ± 0,04	0,38 ± 0,05	0,52 ± 0,06 $^{\Delta}$	0,57 ± 0,09 $^{\Delta}$	0,37 ± 0,07	0,36 ± 0,07	0,34 ± 0,03
АСТ, ммоль/л	0,46 ± 0,05	0,30 ± 0,03*	0,32 ± 0,05*	0,35 ± 0,06*	0,27 ± 0,04*	0,29 ± 0,04*	0,31 ± 0,03*
Загальний білірубін (мкмоль/л)	7,50 ± 0,46	11,9 ± 0,34*	13,2 ± 0,42*	14,3 ± 0,47* $^{\Delta}$	8,8 ± 0,38	12,8 ± 0,46*	9,2 ± 0,48
Реакція Вельтмана	6,14 ± 0,33	6,64 ± 0,29	7,28 ± 0,34 $^{\Delta}$	7,32 ± 0,46 $^{\Delta}$	5,89 ± 0,27	6,49 ± 0,36	6,07 ± 0,39
Сулемова проба (од.)	1,64 ± 0,03	1,68 ± 0,15	1,80 ± 0,04	1,78 ± 0,22	1,48 ± 0,18	1,74 ± 0,13	1,59 ± 0,16
Тимолова проба (од.)	1,94 ± 0,12	2,01 ± 0,18	4,88 ± 0,26* $^{\Delta}$	3,79 ± 0,16* $^{\Delta}$	1,87 ± 0,31	2,29 ± 0,24	1,79 ± 0,22

Примітка:

$^{\Delta}$ – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$);

* – різниця з групою здорових донорів вірогідна ($p < 0,05$);

__ – різниця між групами хворих з різною позначкою вірогідна ($p<0,05$).

Зміни в концентрації АЛТ, очевидно, були пов'язані із наслідками лікування з приводу ТБ легенів. Концентрація АСТ в жодній з досліджених груп пацієнтів не відрізнялася між групами та з відповідними контрольними групами. Проте, при порівнянні з даними АСТ у здорових донорів встановлено, що рівень АСТ у хворих І-К групи був в 1,5 разу нижчий (0,30 ± 0,03 ммоль/л проти 0,46 ± 0,05 ммоль/л, $p < 0,05$), а у хворих ІІ-К групи він був в 1,7 разу нижчий (0,27 ± 0,04 ммоль/л проти 0,46 ± 0,05 ммоль/л, $p < 0,05$).

У пацієнтів І-а групи визначалося також підвищення рівня загального білірубіну стосовно аналогічного у здорових донорів у 1,8 разу (13,2 ± 0,42 мкмоль/л проти 7,50 ± 0,46 мкмоль/л, $p < 0,05$), у хворих ІІ-а групи – у 1,7 разу вище (12,8 ± 0,46 мкмоль/л проти 7,50 ± 0,46 мкмоль/л, $p < 0,05$), проте, його рівень у хворих І-а та ІІ-а груп не відрізнявся від аналогічного у хворих І-К групи (відповідно 13,2 ± 0,42 мкмоль/л і 12,8 ± 0,46 мкмоль/л проти 11,9 ± 0,34 мкмоль/л, $p > 0,05$).

Вміст загального білірубіну у пацієнтів І-б групи був у 1,9 разу вищим за такий в групі здорових донорів (14,3 ± 0,47 мкмоль/л проти 7,50 ± 0,46 мкмоль/л, $p < 0,05$), у 1,6 разу – за аналогічний в групі ІІ-К (14,3 ± 0,47 мкмоль/л проти 8,8 ± 0,38 мкмоль/л, $p < 0,05$) та у 1,5 разу вищий за його вміст у пацієнтів ІІ-б групи (14,3 ± 0,47 мкмоль/л проти 9,2 ± 0,48 мкмоль/л, $p < 0,05$). Підвищення вмісту загального білірубіну у І-а та І-б групах порівняно з показниками у здорових донорів та хворих І-К, ІІ-К, ІІ-а та ІІ-б групах ми пояснювали із наслідками прийому гепатотоксичних препаратів з приводу лікування туберкульозу легень.

Ймовірно та ж причина викликала підвищення осадкових проб у пацієнтів І-а та І-б груп стосовно їх значень як у здорових донорів, так і стосовно тимолової проби та реакції Вельтмана у пацієнтів та ІІ-б груп, порівняно зі здоровими донорами у 1,2 разу – проба Вельтмана (7,28 ± 0,34 і 7,32 ± 0,46 проти 6,14 ± 0,33 , $p < 0,05$) та у 2,5 і 1,9 разу – тимолова проба (4,88 ± 0,26 од. і 3,79 ± 0,16 од. проти 1,94 ± 0,12 од., $p < 0,05$). Показники ІІ-а

та ІІ-б груп не відрізнялись ані від значень здорових донорів, ані від значень груп І-К та ІІ-К, які, в свою чергу, також були порівняними зі значеннями здорових донорів.

При рентгенологічному дослідженні у 23 (69,7 %) пацієнтів І-а групи виявлялися ознаки емфіземи легень, полісегментарний пневмофіброз, деформація і посилення легеневого малюнка, ущільнення і тяжистість коренів легень, збіднення васкулярного малюнка у периферичних зонах легень, у 6 (18,2 %) осіб цієї групи були наявними емфізема легень, обмежений пневмофіброз, ущільнення і тяжистість коренів легень, поодинокі петрифікати в коренях легень, у 4 (12,1 %) – виявлялися тільки обмежений пневмофіброз та деформація структури коренів легень, поодинокі петрифікати у коренях. В групі І-К рентгенологічні зміни стосувалися розвитку емфіземи легень та обмеженого лінійного пневмофіброзу у 16 (59,3 %) осіб, полісегментарного пневмофіброзу та деформації бронхосудинного малюнку – у 8 (29,6 %) хворих, що було менше за аналогічний показник в групі І-а у 2,4 разу (8 хворих або 29,6 % проти 23 хворих або 69,7 %, $p < 0,05$), ознаки деформації структури кореня легень та обмежений лінійний пневмофіброз спостерігався у 3 (11,1 %) випадках. В групі ІІ-а рентгенологічні зміни були порівняними з аналогічними в групі І-К: емфізема легень та обмежений пневмофіброз діагностувався відповідно у 21 (65,6 %) та у 19 (70,4 %) пацієнтів, емфізема та полісегментарний пневмофіброз – відповідно у 9 (28,1 %) та 7 (25,9 %) осіб, деформація структури коренів легень та лінійний обмежений пневмофіброз – відповідно у 2 (6,3 %) та у 1 (3,7 %) випадках.

Найбільш вираженими рентгенологічні зміни в легенях були також у хворих групи І-б: у них найчастіше зустрічалося поєднання ознак емфіземи легень, полісегментарного пневмофіброзу та деформації бронхосудинного малюнку і структури кореня легень – у 13 (40,6 %) осіб, проте ці зміни зустрічалися в 1,7 разу рідше за такі в групі І-а; у 15 (46,9 %) осіб спостерігали ознаки емфіземи легенів та обмежений пневмофіброз,

поодинокі петрифікати в коренях легень та деформацію останніх – у 3 (12,5 %) випадках.

У пацієнтів групи ІІ-б зміни рентгенограми не відрізнялися від аналогічних в групі ІІ-К: обмежений пневмофіброз та емфізема легень діагностувалися відповідно у 26 (81,3 %) та 21 (84,0 %) випадках, деформація структури коренів легень – відповідно у 4 (12,5 %) та 2 (8,0 %) осіб. У двох випадках в кожній із груп (відповідно у 6,2 % та 8,0 %) рентгенологічних змін у пацієнтів не визначалося.

Спірографічне обстеження всіх хворих було проведено із пробою на зворотність бронхіальної обструкції (табл.3.4).

Таблиця 3.4

Деякі показники функції зовнішнього дихання у досліджених хворих при проведенні проби на зворотність бронхіальної обструкції (M ± m)

Показник, у % від належного	Групи хворих					
	І-К (n=27)	І-а (n=33)	І-б (n=32)	ІІ-К (n=25)	ІІ-а (n=32)	ІІ-б (n=32)
ЖЄЛ	89,2±5,3	74,2±3,3$^{\Delta}$	78,3±3,5$^{\Delta}$	92,4±4,3	85,8±3,7	96,3±4,1
ФЖЄЛ	88,7±4,1	73,9±3,8$^{\Delta}$	77,6±2,9$^{\Delta}$	90,3±3,7	83,9±6,2	94,7±5,2
$ОФВ_1$	61,4±3,9	51,3±4,2$^{\Delta}$	68,3±3,6	74,5±3,2	56,8±3,9	72,2±4,4
$ОФВ_1$/ФЖЄЛ	69,2±3,2	69,4±5,2	88,0±3,4	82,5±4,3	67,6±3,5	76,2±4,7
$МОШ_{25}$	63,8±2,9	52,3±3,2$^{\Delta}$	58,4±3,2$^{\Delta}$	69,3±3,8	64,3±3,4	67,4±3,1
$МОШ_{50}$	59,4±4,2	53,2±3,7	60,3±2,8	61,4±3,8	61,5±2,8	58,4±2,5
$МОШ_{75}$	58,8±3,3	39,3±3,2$^{\Delta}$	41,4±3,2$^{\Delta}$	54,5±4,6	49,8±4,2	53,9±2,8

Примітка. $^{\Delta}$ – різниця з відповідною контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$).

При аналізі показників спірограми найнижчі значення ЖЄЛ та ФЖЄЛ визначені у пацієнтів І-а групи – вони були нижчі за контрольні значення відповідно в 1,2 разу (74,2 ± 3,3 % проти 89,2 ± 5,3 % та 73,9 ± 3,8 % проти

88,7 ± 4,1 %, p < 0,05). Рівень $ОФВ_1$ у пацієнтів І-а групи був також нижчим за контрольні показники у 1,2 разу (51,3 ± 4,2 % проти 61,4 ± 3,9 %, p < 0,05).

У досліджених І-а групи вірогідно зниженими порівняно з контрольними значеннями були і показники бронхіальної прохідності на рівні великих ($МОШ_{25}$) та дрібних ($МОШ_{75}$) бронхів – відповідно у 1,2 разу (52,3 ± 3,2 % проти 63,8 ± 2,9 %, p < 0,05) та 1,5 разу (39,3 ± 3,2 % проти 58,8 ± 3,3 %, p < 0,05).

Всі об'ємні та швидкісні показники спірограми у пацієнтів ІІ-а групи суттєво не відрізнялися від контрольних значень. У хворих І-б групи спрямованість змін даних спірограми була аналогічною – у них значення ЖЄЛ, ФЖЄЛ були нижчими за показники групи ІІ-К відповідно у 1,2 разу (78,3 ± 3,5 % проти 92,4 ± 4,3 % і 77,6 ± 2,9 % проти 90,3 ± 3,7 %, p < 0,05); $ОФВ_1$ був зниженим у 1,1 разу (68,3 ± 3,6 % проти 74,5 ± 3,2 %, p > 0,05).

Показники $МОШ_{25}$ та $МОШ_{75}$ були зниженими порівняно з такими у пацієнтів групи ІІ-К відповідно в 1,2 разу (58,4 ± 3,2 % проти 69,3 ± 3,8 %, p < 0,05) та 1,3 разу (41,4 ± 3,2 % проти 54,5 ± 4,6 %, p < 0,05).

Динаміка показників спірограми після проведення проби на зворотність бронхіальної обструкції у хворих обстежених груп відображена в табл.3.5.

Як видно з даних табл.3.5, після проби з бронхолітиком короткої дії приросту показника $ОФВ_1$ у пацієнтів І-К групи не визначалося, показник $ОФВ_1$/ФЖЄЛ також не перевищував 70 %.

У хворих І-б групи приріст $ОФВ_1$ був більше 12 % (81,2 ± 2,9 % проти 68,3 ± 3,6 %, приріст 18,9 ± 3,2 %), але нижчим за аналогічний у хворих в групі ІІ-К у 1,7 разу (18,9 ± 3,2 % проти 31,9 ± 2,7 %, p < 0,05) та нижчим за аналогічний в групі ІІ-б – у 2,1 разу (18,9 ± 3,2 % проти 39,1 ± 3,8 %, p < 0,05).

В групі ІІ-б приріст $ОФВ_1$ перевищував такий в групі ІІ-К у 1,2 разу (39,1 ± 3,8 % проти 31,9 ± 2,7 %, p < 0,05).

Таблиця 3.5

Динаміка деяких показників спірограми після проведення проби на зворотність бронхіальної обструкції (M ± m)

Показники до/після проби	Групи хворих					
	I-К (n = 27)	I-а (n = 33)	I-б (n = 32)	II-К (n = 25)	II-а (n = 32)	II-б (n = 32)
ФЖЄЛ	88,7±4,1 89,9±3,8	73,9±3,8 74,1±2,7	77,6±2,9 81,2±3,4	90,3±3,7 94,3±2,9	83,9±6,2 84,4±5,3	94,7±5,2 97,3±3,6
$ОФВ_1$	61,4±3,9 61,9±3,5	51,3±4,2 51,7±3,4	68,3±3,6 81,2±2,9 Приріст 18,9±3,2$^{\Delta}$	74,5±3,2 98,3±3,8 Приріст 31,9±2,7	56,8±3,9 58,1±3,6	72,2±4,4 100,4±3,8 Приріст 39,1±3,8$^{\Delta}$
$ОФВ_1$/ /ФЖЄЛ	69,2±3,2 68,8±3,6	69,4±5,2 69,8±3,1	88,0±3,4 100,0±3,3	82,5±4,3 104,2±4,6	67,6±3,5 68,8±4,4	83,6±4,7 103,2 ± 3,7

Примітка. $^{\Delta}$ – різниця з відповідною контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$).

Підсумовуючи результати одержаних рентгенологічних та спірографічних обстежень, можемо стверджувати, що у пацієнтів I-а групи порівняно з хворими I-К та II-а групи при рентгенологічному дослідженні частіше реєструвалися емфізема легенів і полісегментарний пневмофіброз із деформацією структури кореня легенів та виявлялися вірогідно зниженими показники ЖЄЛ, ФЖЄЛ та $ОФВ_1$ із зниженням $МОШ_{25}$ та $МОШ_{75}$. Рентгенологічні та спірографічні показники пацієнтів II-а групи не відрізнялись від контрольних.

У хворих I-б групи спрямованість змін на рентгенограмі була аналогічною зі значною частотою полісегментарного та обмеженого пневмофіброзу, але полісегментарний пневмофіброз зустрічався рідше, ніж в групі I-а. Порівняно з контрольними показниками найбільш суттєво знижувалися ЖЄЛ, ФЖЄЛ та $ОФВ_1$, $МОШ_{25}$ та $МОШ_{75}$. Показник зворотності бронхіальної обструкції в тесті з бронхолітиком у I-б групі також

був найнижчим, але діагностично значущим для хворих ІІ-К групи. При БОС, зумовленому БА у хворих на пневмонію приріст $ОФВ_1$ перевищував аналогічний у пацієнтів ІІ-К групи.

При проведенні у хворих обстежуваних груп бронхоскопічного дослідження у 6 (22,2 %) пацієнтів І-К групи було виявлено хронічний дифузний катаральний ендобронхіт. Слизова оболонка бронхів мала блідо-рожевий колір, інколи з явищами локальної гіперемії, не кротовочила та була покрита в'язким слизом. Гирла бронхів були вільно прохідні, без видимих деформацій, їх рухомість була збереженою. У 9 (33,3 %) обстежених цієї групи був діагностований хронічний дифузний катарально-гнійний ендобронхіт, який характеризувався гіперемією слизової оболонки бронхів, наявністю в'язкого секрету, місцями гнійного. У 12 (44,5 %) осіб групи І-К спостерігався хронічний дифузний гнійний ендобронхіт з дифузною гіперемією слизової оболонки бронхів та її потовщенням, нашарування в'язкого гнійного секрету. Гирла бронхів були прохідними, без видимих деформацій, зі збереженою рухомістю.

У 18 (72,0 %) пацієнтів групи ІІ-К при фібробронхоскопічному дослідженні виявлено катаральний ендобронхіт – у 7 (28,0 %) осіб вогнищевий та у 11 (44,0 %) – дифузний. У 7 (28,0 %) хворих при ендоскопічному дослідженні діагностували катарально-гнійний ендобронхіт.

У 4 (12,1 %) пацієнтів І-а групи при ендоскопічному дослідженні виявлено хронічний дифузний катаральний ендобронхіт, у 18 (66,7 %) – хронічний дифузний катарально-гнійний ендобронхіт, були наявні рубцеві стенози сегментарних або субсегментарних бронхів у вигляді білуватих тяжів, що деформують бронхіальну стінку, у 11 (21,2 %) осіб діагностували хронічний дифузний гнійний ендобронхіт із наявністю значної кількості гнійного секрету.

У пацієнтів ІІ-а групи хронічний дифузний катаральний ендобронхіт спостерігали у 7 (21,9 %) випадках, хронічний дифузний катарально-гнійний ендобронхіт виявлено у 11 (34,4 %) осіб, хронічний дифузний гнійний – у

14 (43,7 %) обстежених, при цьому деформацій або рубцевих змін бронхів не виявлено у жодного хворого ІІ-а групи.

При ендоскопічному дослідженні пацієнтів І-б групи катаральний ендобронхіт мав місце у 4 (12,5 %) пацієнтів: вогнищевий – у 1 (3,1 %) та дифузний – у 3 (9,4 %). При цьому у хворих під час бронхоскопічного дослідження виявляли рубцеві деформації субсегментарних бронхів. У 25 (78,1 %) досліджених І-б групи діагностували катарально-гнійний ендобронхіт із рубцевим стенозом та деформаціями бронхів, у 3 (9,4 %) осіб І-б групи був виявлений дифузний гнійний ендобронхіт.

У ІІ-б групі катаральний вогнищевий ендобронхіт мав місце у 9 (28,1 %) випадках, катаральний дифузний – у 12 (37,5 %), дифузний катарально-гнійний – був виявлений у 8 (25,0 %) пацієнтів, дифузний гнійний – у 3 (9,4 %) осіб.

Цитологічна характеристика рідини бронхоальвеолярних змивів у пацієнтів контрольних груп І-К та ІІ-К наведена у табл.3.6. При дослідженні цитологічного складу рідини бронхоальвеолярних змивів у І-К групі було встановлено переважання нейтрофілів у хворих із катарально-гнійним ендобронхітом порівняно з хворими із катаральним ендобронхітом ($16,5 \pm 1,7$ клітин проти $9,8 \pm 1,4$ клітин, $p < 0,05$) та при гнійному ендоброніхіті порівняно з катарально-гнійним ендобронхіатом ($22,4 \pm 2,2$ клітин проти $16,5 \pm 1,7$ клітин, $p < 0,05$).

Слід вказати, що при гнійному ендобронхіті визначався нижчий показник наявності макрофагів порівняно з дифузним катаральним ендобронхітом ($7,6 \pm 1,6$ клітин проти $13,7 \pm 1,3$ клітин, $p < 0,05$) та порівняно з катарально-гнійним ендобронхітом ($7,6 \pm 1,6$ клітин проти $10,6 \pm 1,3$ клітин, $p < 0,05$). У хворих групи ІІ-К у рідині бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) переважали еозинофіли, кількість яких була вищою, ніж при всіх варіантах ендобронхіту у хворих І-К групи та зростала зі ступенем тяжкості ендобронхіту – при дифузному катаральному їх кількість була у 1,6 разу менше, ніж при дифузному катарально-гнійному

(відповідно11,8 ± 1,3 клітин та 18,6 ± 1,2 клітин, p < 0,05).

Таблиця 3.6

Цитологічна характеристика бронхоальвеолярних змивів у пацієнтів І-К та ІІ-К груп (M ± m)

Тип клітин	Групи хворих				
	І-К (n = 27)			ІІ-К (n = 25)	
	катаральний ендобронхіт (n = 6)	катарально-гнійний ендобронхіт (n = 9)	гнійний ендобронхіт (n = 12)	катаральний ендобронхіт (n = 18)	катарально-гнійний ендобронхіт (n = 7)
Нейтрофіли	9,8 ± 1,4	16,5 ± 1,7*,**	22,4 ± 2,2$^{\Delta}$	2,6 ± 0,4*	5,6 ± 1,2$^{\Delta}$
Макрофаги	13,7 ± 1,3	10,6 ± 1,3	7,6 ± 1,6	6,9 ± 0,7*	11,8 ± 1,3
Еозинофіли	2,3 ± 0,3	2,8 ± 0,6	3,2 ± 0,3	11,8 ± ,3*	18,6 ± 1,2$^{\Delta}$
Лімфоцити	6,9 ± 0,8	4,6 ± 0,5	2,8 ± 0,6	5,9 ± 0,4	13,6 ± 1,1$^{\Delta}$
Епітелій	3,4 ± 0,3	7,6 ± 1,2*,**	17,6 ± 1,3$^{\Delta}$	2,5 ± 0,4	4,3 ± 0,6

Примітки:

* − різниця порівняно з хворими із катаральним ендобронхітом вірогідна (p < 0,05);

** − різниця порівняно з хворими з гнійним ендобронхітом вірогідна (p < 0,05);

Δ − різниця порівняно з хворими із катарально-гнійним ендобронхітом різних груп вірогідна (p < 0,05).

При дослідженні цитологічного складу рідини БАЛ у пацієнтів І-а та І-б груп (табл.3.7) виявлено переважання нейтрофілів, кількість яких зростала зі ступенем тяжкості ендобронхіту в кожній групі. Так, у рідині БАЛ пацієнтів І-а групи переважали нейтрофільні лейкоцити при гнійному ендобронхіті та менша кількість макрофагів при дифузному гнійному ендобронхіті порівняно з хворими на катарально-гнійний ендобронхіт (відповідно нейтрофілів 19,5 ± 1,6 клітин і 29,2 ± 1,9 клітин, проти 12,3 ± 1,2 клітин, p < 0,05) і макрофагів 8,1 ± 0,3 клітин і 7,2 ± 0,6 клітин, проти 8,9 ± 0,7 клітин, p < 0,05). У І-а групі було встановлено зростання кількості епітеліальних клітин зі зростанням ступеня тяжкості ендобронхіту (17,6 ± 1,0 клітин і 19,3 ± 1,1 клітин, проти 3,6 ± 0,4 клітин, p < 0,05).

Таблиця 3.7

Цитологічна характеристика бронхоальвеолярних змивів у пацієнтів I-а та I-б груп (M ± m)

Тип клітин	Групи хворих					
	I-а (n = 33)			I-б (n = 32)		
	катаральний ендобронхіт (n = 4)	катарально-гнійний ендобронхіт (n = 18)	гнійний ендобронхіт (n = 11)	катаральний ендобронхіт (n = 4)	катарально-гнійний ендобронхіт (n = 25)	гнійний ендобронхіт (n = 3)
Нейтрофіли	12,3 ± 1,2	19,5 ± 1,6*,**	29,2 ± 1,9$^{\Delta}$	4,1 ± 0,4	11,3 ± 0,9*	14,3 ± 1,3 *$^{\Delta}$
Макрофаги	8,9 ± 0,7	8,1 ± 1,1**	7,2 ± 0,6$^{\Delta}$	7,2 ± 0,5	10,8 ± 1,3	6,4 ± 0,4
Еозинофіли	2,1 ± 0,2	2,4 ± 0,3	3,1 ± 0,2	10,8 ± 1,2	19,4 ± 1,1*	23,2 ± 1,6*
Лімфоцити	13,7 ± 1,1	14,6 ± 0,7	12,8 ± 0,5	7,1 ± 0,3	12,2 ± 0,9*	13,6 ± 0,8*
Епітелій	3,6 ± 0,4	17,6 ± 1,0*	19,3 ± 1,4*	4,5 ± 0,3	7,3 ± 0,4	11,3 ± 0,7*

Примітки:

* - різниця порівняно з хворими із катаральним ендобронхітом вірогідна ($p < 0,05$);

** - різниця порівняно з хворими із гнійним ендобронхітом вірогідна ($p < 0,05$);

$^{\Delta}$ - різниця порівняно з хворими із катарально-гнійним ендобронхітом вірогідна ($p < 0,05$).

У хворих І-б групи поряд із зростанням кількості нейтрофілів при катарально-гнійному та гнійному ендобронхіті порівняно з аналогічними показниками пацієнтів ІІ-К групи (відповідно 11,3 ± 0,9 клітин і 14,3 ± 1,3 клітин, проти 4,1 ± 0,4 клітин, $p < 0,05$), визначалося зростання кількості еозинофілів (відповідно 19,4 ± 1,1 клітин і 23,2 ± 1,6 клітин, проти 10,8 ± 1,2 клітин, $p < 0,05$) та несуттєве зростання кількості епітеліальних клітин (відповідно 7,3 ± 0,4 клітин і 11,3 ± 0,7 клітин, проти 4,5 ± 0,3 клітин, $p < 0,05$), що ми пов'язували із більшою інтенсивністю місцевого запалення при туберкульозі легень.

У пацієнтів груп ІІ-а та ІІ-б суттєвої різниці стосовно значень цитологічної характеристики у групах І-К та ІІ-К не виявлено (табл. 3.8).

Встановлено зростання кількості нейтрофілів в рідині БАЛ у пацієнтів ІІ-а групи зі зростанням ступеня тяжкості ендобронхіту (відповідно 9,1 ± 1,1 клітин проти 14,8 ± 0,8 клітин, проти 20,3 ± 1,8 клітин, $p < 0,05$). Односпрямовані зміни спостерігалися у пацієнтів ІІ-б групи, однак, зростання кількості нейтрофілів було менш інтенсивним (відповідно 2,8 ± 0,3 клітин проти 9,5 ± 0,7 клітин, проти 10,3 ± 0,8 клітин, $p < 0,05$), але із ступенем тяжкості ендобронхіту зростала і кількість еозинофілів (відповідно 9,4 ± 0,8 клітин проти 15,8 ± 1,1 клітин, проти 17,4 ± 1,2 клітин, $p < 0,05$). Це вказує на необхідність мікроскопічного дослідження мокротиння або цитологічного дослідження рідини БАЛ у пацієнтів ІІ-К групи за наявності у них гнійного характеру мокротиння. Значна кількість еозинофілів при несуттєвій кількості нейтрофілів за відсутності запальних змін у загальному аналізі крові буде обмежувати застосування антибактеріальних препаратів у таких пацієнтів Таким чином, у обстежених групах пацієнтів з БОС, зумовленого як ХОЗЛ, так і з БА у хворих на туберкульоз легенів, на відміну від пацієнтів з БОС, зумовленого як ХОЗЛ, так і БА у хворих на пневмонію, спостерігається респіраторний синдром із змішаною задишкою та кашлем, який має певні

Таблиця 3.8

Цитологічна характеристика бронхоальвеолярних змивів у пацієнтів II-а та II-б груп (M ± m)

Тип клітин	Групи хворих					
	I-б (n = 32)			II-б (n = 32)		
	катаральний ендобронхіт (n = 7)	катарально-гнійний ендобронхіт (n = 11)	гнійний ендобронхіт (n = 14)	катаральний ендобронхіт (n = 21)	катарально -гнійний ендобронхіт (n = 8)	гнійний ендобронхіт (n = 3)
Нейтрофіли	9,1 ± 1,1	14,8 ±0,8	20,3 ± 1,8 *$^{\Delta}$	2,8 ± 0,3	9,5 ± 0,7*	10,3 ± 0,8*
Макрофаги	12,5 ± 0,9	10,1 ± 1,1	8,2 ± 1,2	6,3 ± 0,9	11,4 ± 0,9*	6,8 ± 0,7
Еозинофіли	3,1 ± 0,4	3,4 ± 0,5	2,8 ± 0,2	9,4 ± ,8	15,8 ± 1,1*	17,4 ± 1,2*
Лімфоцити	7,5 ± 0,6	4,7 ± 0,4	5,1 ± 0,5	5,2 ± 0,5	10,7 ± 1,2*	11,2 ± 0,9*
Епітелій	3,1 ± 0,4	7,0 ± 0,8	12,3 ± 0,9* $^{\Delta}$	2,7 ± 0,3	8,2 ± 0,7*	8,9 ± 0,7*

Примітки:

* - різниця порівняно з хворими із катаральним ендобронхітом вірогідна ($p < 0,05$);

**- різниця порівняно з хворими з гнійним ендобронхітом вірогідна ($p < 0,05$);

$^{\Delta}$ - різниця порівняно з хворими із катарально-гнійним ендобронхітом вірогідна ($p < 0,05$).

клініко-рентгенологічні, ендоскопічні та лабораторні особливості. Зміни на спірограмі при БОС, причиною якого є ХОЗЛ і БА у хворих на туберкульоз носять односпрямований характер із зниженням ЖЄЛ, ФЖЄЛ, $ОФВ_1$, $МОШ_{25}$ та $МОШ_{75}$. При БОС, зумовленому як ХОЗЛ, так і БА у хворих на пневмонію суттєвої різниці більшості показників з відповідними контрольними групами не спостерігається, окрім більш високого показника зворотності бронхіальної обструкції при БОС, зумовленому БА, при цьому більш інтенсивні прояви місцевого запалення цитологічно визначаються при БОС у хворих на туберкульоз легенів із супутніми ХОЗЛ і БА, що проявляється переважанням нейтрофілів, кількість яких вірогідно зростає зі ступенем тяжкості ендобронхіту.

Одержані нами результати досліджень відображені у наступних основних публікаціях:

1. Механізм формування бронхообструктивного синдрому в клініці внутрішньої медицини [Текст] / І. Г. Ільницький, О. П. Костик, Х. І. Вольницька [та ін.] // Практична медицина. – 2007. – Т. XIII, № 3. – С. 117–123.

2. Вольницька, Х. І. Синдром бронхіальної обструкції в пульмонологічній практиці [Текст] / І. Г. Ільницький, О. П. Костик, Р. Ю. Грицко, Л. І. Ільницька, О. Я. Витриховський, І. В. Суворкіна, В. Я. Чайка // Практична медицина. – 2008. – Т. XIV, № 2. – С. 223–228.

3. Поліморфізм клініко-лабораторних проявів «атипової» пневмонії в умовах епідемії респіраторно-вірусної інфекції [Текст] / І. Г. Ільницький, О. П. Костик, Х. І. Вольницька, Н. Д. Рудницька, Л. М. Рак, Л. І. Білозір, З. Р. Наконечний, О. Р. Лагошняк, О. Я. Мандрига, Р. О. Кухар / Львівський медичний часопис ACTA MEDICA LEOPOLIENSIA. – 2010. – Т. XVI, № 2. – С. 7–10.

4. Ільницький, І. Г. Характер ендоскопічних виявів ураження слизової оболонки бронхіального дерева при туберкульозі органів дихання [Текст] /

І. Г. Ільницький, О. П. Костик, Х. І. Вольницька, Л. І. Білозір // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 4. – С.43–48.

5. Вольницька, Х. І. Патоморфоз клініко-рентгенологічних та брохоскопічних виявів запалення бронхіального дерева при туберкульозі у поєднанні із хронічними неспецифічними захворюваннями легень [Текст] / Х. І. Вольницька // Львівський медичний часопис – 2014, Vol.XX. – № 3–4. – С.17–21.

6. Volnytska, Kh. I. Clinical and radiological and endoscopic Manifestations of inflammation of the bronchial tree in tuberculosis combined with nonspecific lung diseases [Text] / Kh. I. Volnytska // The Pharma Innovation Journal. – 2014. – № 3(10). – С.29–32.

РОЗДІЛ 4
ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ АБО ПНЕВМОНІЮ

4.1. Стан клітинного імунітету

Для вирішення завдань дослідження, у пацієнтів обстежуваних груп були визначені показники, які характеризують стан клітинного та гуморального імунітету, що відображено в табл.4.1. Встановлено, що у хворих І-К групи визначалося вірогідне зниження у 1,3 разу рівня CD_3^+-лімфоцитів стосовно такого рівня у здорових донорів (57,2 ± 1,4 % проти 73,2 ± 1,4 %, $p < 0,05$).

У пацієнтів І-а групи визначалося вірогідне зниження показника популяції CD_3^+-лімфоцитів порівняно з показником у здорових осіб у 1,9 разу (39,1 ± 1,1 % проти 73,2 ± 1,4 %, $p < 0,05$), з показником І-К групи – у 1,5 разу (39,1 ± 2,1 %проти 57,2 ± 1,4 %, $p < 0,05$), а з показником ІІ-а групи – в 1,3 разу (39,1 ± 2,1 % проти 52,1 ± 1,6 %, $p < 0,05$), що свідчило про найбільші зміни кількості Т-лімфоцитів при перебігу БОС у хворих на туберкульоз легень.

У хворих ІІ-а групи також спостерігалося зниження показника CD_3^+-лімфоцитів, але менш інтенсивне: порівняно зі здоровими особами – у 1,4 разу (52,1 ± 1,6 % проти 73,2 ± 1,4 %, $p < 0,05$), а із відповідною контрольною групою – у 1,1 разу (52,1 ± 1,6 % проти 57,2 ± 1,4 %, $p > 0,05$). У хворих ІІ-К групи показник CD_3^+-лімфоцитів був у 1,1 разу меншим за аналогічний у здорових донорів (68,3 ± 1,5 % проти 73,2 ± 1,4 %, $p > 0,05$).

У обстежених І-б групи вміст CD_3^+-лімфоцитів був меншим за аналогічний в ІІ-К групі у 1,2 разу (56,4 ± 2,3 % проти 68,3 ± 1,5 %, $p < 0,05$) та нижчим за такий в ІІ-б групі – у 1,16 разу (56,4 ± 2,3 % проти 65,4 ± 3,1 %, $p > 0,05$).

Таблиця 4.1

Субпопуляційний склад лімфоцитів у хворих обстежених груп (M ± m)

Показник	Здорові донори (n=15)	I-К (n = 27)	I-а (n = 33)	I-б (n = 32)	II-К (n = 25)	II-а (n = 32)	II-б (n = 32)
CD_3^+,%	73,2±1,4	57,2±1,4*	39,1±1,1*$^{\Delta}$	56,4±2,3*$^{,\Delta}$	68,3±1,5*	52,1±1,6*	65,4±3,1*
CD_4^+,%	41,6±1,5	34,6±1,1*	21,1±1,2*	31,7±2,4*$^{,\Delta,}$**	40,1±2,9	30,5±2,1*	38,2±2,8**
CD_8^+,%	24,3±1,3	22,5±1,2	18,4±1,1*,**	25,1±1,9	28,2±3,5	22,5±1,3	27,1±2,5
CD_4/CD_8	1,7±0,2	1,5±0,1*	1,1±0,1*	1,2±0,1*$^{,\Delta,}$ **	1,4±0,1*	1,3±0,1*$^{\Delta}$**	1,4±0,1
CD_{16}^+,%	6,6 ± 0,5	23,0±1,1*	19,7±1,1*	17,8±2,1*	7,1±1,2	22,7±2,7*	8,6±1,9
CD_{25}^+,%	42,1±1,1	24,3±1,1*	22,7±2,7*	27,4±2,2*$^{,\Delta}$	38,6±2,9	25,1±1,8*	39,1±2,6

Примітки:

* – різниця стосовно показників у здорових донорів вірогідна ($p < 0,05$);

** – різниця між групами порівняння з різною позначкою вірогідна ($p < 0,05$);

$^{\Delta}$ – різниця з відповідною контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$)

Значення CD_3^+-лімфоцитів у ІІ-б групі не відрізнялись від таких в ІІ-К групі та були вірогідно зниженими порівняно із здоровими донорами, що свідчило про відновлювання кількості Т-лімфоцитів при БОС зумовленого БА у хворих на пневмонію.

Рівень CD_4^+-клітин у хворих І-К групи був нижчим від аналогічного у здорових донорів у 1,2 разу і становив (34,6 ± 1,1 % проти 41,6 ± 1,1 %, $p < 0,05$). Показник CD_4^+-лімфоцитів у І-а групі сягав (21,1 ± 1,2 %) і був у 2 разу нижчим, ніж у практично здорових донорів (21,1 ± 1,2 % проти 41,6 ± 1,5 %, $p < 0,05$); у 1,6 разу нижчим за аналогічний показник в І-К групі (21,1 ± 1,2 % проти 34,6 ± 1,1 %, $p < 0,05$) та у 1,4 разу – за такий у пацієнтів ІІ-а групи (21,1 ± 1,2 % проти 30,5 ± 2,1 %, $p < 0,05$).

Показник CD_4^+-лімфоцитів у хворих ІІ-а групи був нижчим за такий у здорових донорів у 1,4 разу (30,5 ± 2,1 % проти 41,6 ± 1,5 %, $p < 0,05$), а за відповідний показник у І-К групі – у 1,13 разу (30,5 ± 2,1 % проти 34,6 ± 1,1 %, $p > 0,05$).

Рівень CD_4^+-лімфоцитів у І-б групі був нижчим у 1,3 разу за аналогічний у здорових донорів (31,7 ± 2,4 % проти 41,6 ± 1,5 %, $p < 0,05$) і у хворих ІІ-К групи (31,7 ± 2,4 % проти 40,1 ± 2,9 %, $p < 0,05$) та у 1,2 разу стосовно показника в ІІ-б групі (31,76 ± 2,48 % проти 38,2 ± 2,8 %, $p < 0,05$), а у хворих ІІ-б групи суттєво не відрізнявся ані від такого в групі здорових донорів (38,2 ± 2,8 % проти 41,6 ± 1,5 %, $p > 0,05$), ані від відповідного в ІІ-К групі (38,2 ± 2,8 % проти 40,1 ± 2,9 %, $p > 0,05$).

Рівень CD_8^+-лімфоцитів у пацієнтів І-а групи був нижчим за аналогічний у донорів у 1,3 разу (18,4 ± 1,1 % проти 24,3 ± 1,3 %, $p < 0,05$) та нижчим у 1,2 разу за такі у хворих І-К групи (18,4 ± 1,1 % проти 22,5 ± 1,2 %, $p < 0,05$).

Вміст CD_8^+-клітин у інших групах хворих не відрізнявся від аналогічного як у практично здорових осіб, так і контрольних групах.

Показник CD_4/CD_8 у хворих І-К групи був нижчим від аналогічного у донорів у 1,14 разу і становив (1,5 ± 0,1 проти 1,7 ± 0,2, $p > 0,05$), а у хворих І-а

групи сягав (1,1 ± 0,1) і був нижчим порівняно з донорами у 1,5 разу (1,1 ± 0,1 проти 1,7 ± 0,2, p < 0,05), у 1,3 разу порівняно з даними у І-К групі (1,1 ± 0,1 проти 1,5 ± 0,1, p < 0,05) та у 1,2 разу порівняно з аналогічним у ІІ-а групі (1,1 ± 0,1 проти 1,3 ± 0,1, p < 0,05), що свідчило про більш виражене пригнічення Т-ланки імунітету при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз.

У хворих ІІ-К групи імунорегуляторний індекс був нижчим від такого у донорів у 1,2 разу (1,4 ± 0,1 проти 1,7 ± 0,2, p < 0,05), а у хворих І-б групи був нижчим за відповідний в ІІ-К групі (1,2 ± 0,1 проти 1,4±0,1, p > 0,05) та за такий в ІІ-б групі (1,2 ± 0,1 проти 1,4±0,1, p > 0,05).

В ІІ-б групі співвідношення (CD_4/CD_8) суттєво не відрізнялося від аналогічного в ІІ-К групі, що свідчило про відновлювання стану Т-ланки імунітету при БОС, зумовленому БА, у хворих на пневмонію.

Рівень CD_{16}^+-клітин у пацієнтів І-К групи був підвищеним порівняно з таким у донорів у 3,5 разу (23,0 ± 1,1 % проти 6,6 ± 0,5 %, p < 0,05), а у хворих І-а групи він був нижчим за аналогічний у донорів у 3 рази (19,7 ± 1,1 % проти 6,6 ± 0,5 %, p < 0,05), та у 1,2 разу нижчим за такий в ІІ-а групі (19,7 ± 1,1 % проти 22,7 ± 2,7 %, p < 0,05).

У осіб І-б групи вміст CD_{16}^+-лімфоцитів був вищим у 3,4 разу за такий у донорів (22,7 ± 2,7 % проти 6,6 ± 0,5 %, p < 0,05) і суттєво не відрізнявся від такого у І-К групі (22,7 ± 2,7 % проти 23,0 ± 1,1 %, p > 0,05).

У пацієнтів ІІ-К групи показник CD_{16}^+-клітин не відрізнявся від відповідного у донорів (7,1 ± 1,2 % проти 6,6 ± 0,5 %, p > 0,05) та в 1,2 разу був нижчий від таких у ІІ-б групі (7,1 ± 1,2 % проти 8,6 ± 1,9 %, p < 0,05).

У хворих І-б групи вміст CD_{16}^+-лімфоцитів був вищим за аналогічний у донорів у 2,7 разу (17,8 ± 2,1 % проти 6,6 ± 0,5 %, p < 0,05), а за аналогічний в ІІ-К групі – у 2,5 разу (17,8 ± 2,1 % проти 7,1 ± 1,2 %, p < 0,05).

Вміст CD_{25}^+-лімфоцитів у пацієнтів І-К групи був в 1,7 разу нижчим за такий у донорів (24,3 ± 1,1 % проти 42,1 ± 1,1 %, p < 0,05), а у хворих І-а групи

він був нижчим від рівня у донорів у 1,9 разу (22,7 ± 2,7 % проти 42,1 ± 1,1 %, p < 0,05), але не відрізнявся від його рівня в І-К (22,7 ± 2,7 % проти 24,3 ± 1,1 %, p > 0,05) та ІІ-а групах (22,7 ± 2,7 % проти 25,1 ± 1,8 %, p > 0,05).

У хворих ІІ-К групи значення CD_{25}^{+}-клітин не відрізнялося від аналогічних у практично здорових донорів (38,6 ± 2,9 % проти 42,1 ± 1,1 %, p > 0,05) та від таких у ІІ-б групі (38,6 ± 2,9 % проти 24,3 ± 1,1 %, p > 0,05).

У пацієнтів І-б групи вміст CD_{25}^{+}-лімфоцитів був знижений у 1,5 разу порівняно з таким у здорових донорів (27,4 ± 2,2 % проти 42,1 ± 1,1 %, p < 0,05), у 1,4 разу нижчим за аналогічний в ІІ-К групі (27,4 ± 2,2 % проти 38,6 ± 2,9 %, p < 0,05), та у 1,4 разу нижчим за показник у ІІ-б групі (27,4 ± 2,2 % проти 39,1 ± 2,6 %, p < 0,05).

Таким чином, зміни, виявлені у показниках клітинної ланки імунітету хворих І-а та І-б груп можна розцінювати як наявність виразного пригнічення Т-ланки імунітету за рахунок імунологічного дисбалансу зумовленого як хелперної, так і супресорної ланок клітинного імунітету у пацієнтів І-а групи та хелперної – у пацієнтів І-б групи, що підтверджується зниженням імунорегуляторного індекса, більш вираженим у пацієнтів І-а групи. В той же час, у пацієнтів І-а групи визначалося більш суттєве підвищення вмісту CD_{16}^{+}-клітин та зниження CD_{25}^{+}-клітин, ніж у пацієнтів І-б групи. У пацієнтів ІІ-а та ІІ-б груп зміни в субпопуляційному складі лімфоцитів суттєво не відрізнялися від аналогічних в І-К та ІІ-К групах відповідно (рис.4.1, 4.2).

Значення CD_{22}^{+}-лімфоцитів у І-К та ІІ-а групах не відрізнялися від даних у донорів (19,34 ± 1,72 % і 18,20 ± 1,3 % проти 16,31 ± 1,51 %, p > 0,05), а у І-а перевищували дані у донорів у 1,2 разу (20,12 ± 1,54 % проти 16,31 ± 1,51 %, p < 0,05). Рівень CD_{22}^{+}-лімфоцитів у ІІ-К групі перевищував дані у донорів в 1,6 разу (26,43 ± 1,17 % проти 16,31 ± 1,51, p < 0,05), а у І-б групі – в 1,9 разу (31,14 ± 1,42 % проти 16,31 ± 1,51, p < 0,05) та у 1,2 разу – відповідний у ІІ-К групі (31,14 ± 1,42 % проти 26,43 ± 1,17, p < 0,05) і у 1,4 разу – такий у хворих ІІ-б групи (31,14 ± 1,42 % проти 22,71 ± 1,64, p < 0,05).

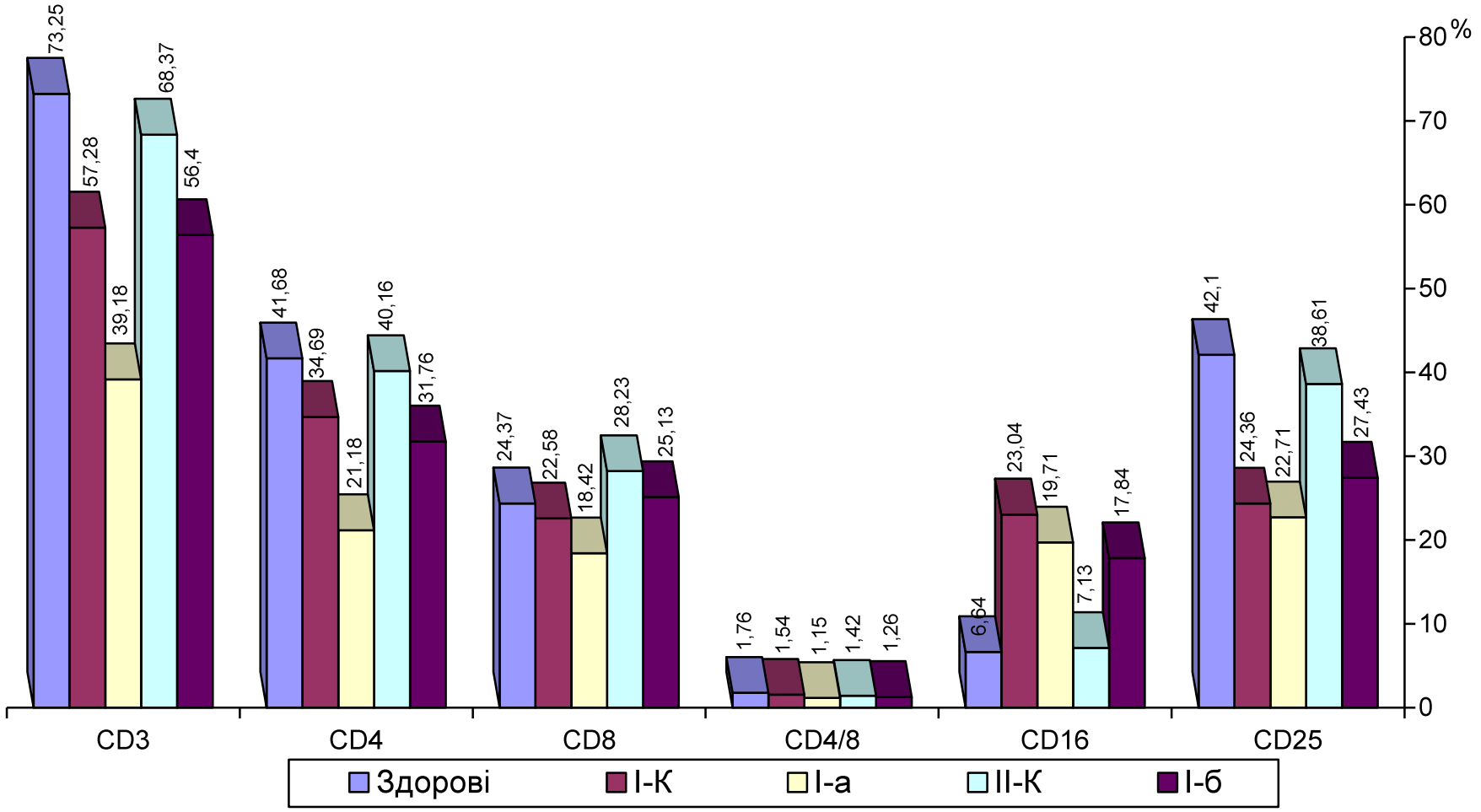

Рис.4.1. Субпопуляційний склад лімфоцитів периферійної крові при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легень

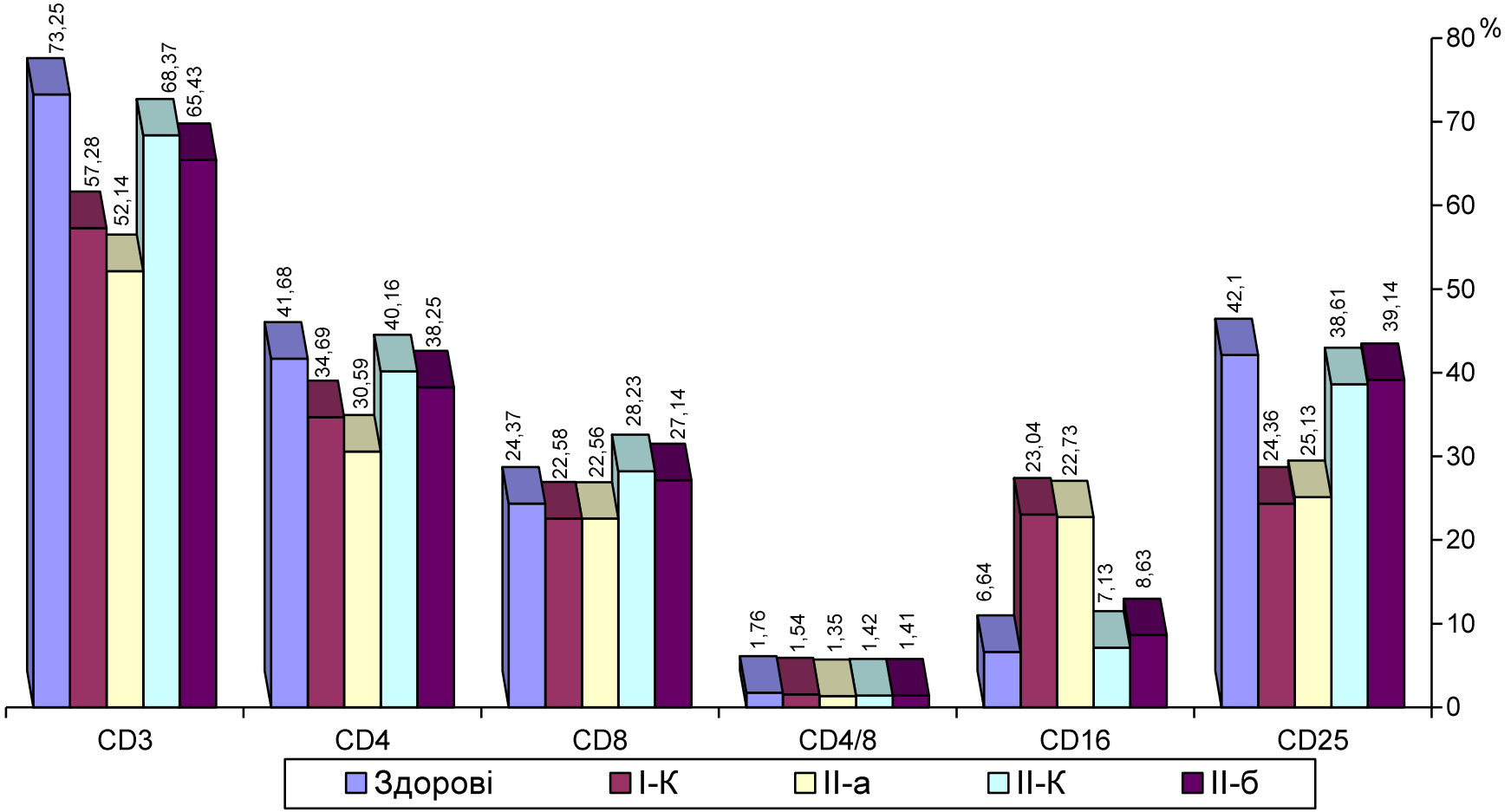

Рис.4.2. Субпопуляційний склад лімфоцитів периферійної крові при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на пневмонію

Стан клітинного імунітету аналізували також за даними проліферативної активності Т-лімфоцитів на неспецифічний мітоген фітогемаглютинін (ФГА) у реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Стан проліферативної активності лімфоцитів у хворих обстежених груп за даними РБТЛ з ФГА (M ± m)

Показ-ник	Донори (n = 15)	I-К (n = 27)	I-а (n = 33)	I-б (n = 32)	II-К (n = 25)	II-а (n = 32)	II-б (n = 32)
РБТЛ з ФГА, %	78,4 ± ±1,6	68,8 ± ±1,2*	57,6 ± ±1,8*,Δ	61,4 ± ±1,8*,Δ	72,5 ± ±2,4	62,9 ± ±1,4*,Δ	67,3 ± ±2,2*,Δ

Примітки:
* – різниця стосовно показників здорових донорів вірогідна (p < 0,05);
Δ – різниця з відповідною контрольною групою вірогідна (p < 0,05).

Встановлено, що у хворих I-К групи спостерігалося зниження РТБЛ з ФГА у 1,13 разу порівняно з рівнем у донорів (68,8 ± 1,4 % проти 78,4 ± 1,6 %, p > 0,05). У пацієнтів I-а групи рівень РТБЛ з ФГА був нижчим у 1,4 разу стосовно даних у донорів (57,6 ± 1,8 % проти 78,4 ± 1,6 %, p < 0,05) та у 1,2 разу порівняно з даними I-К групи (57,6 ± 1,8 % проти 68,8 ± 1,2 %, p < 0,05). У обстежених групи величина РБТЛ з ФГА була у 1,2 разу нижчою за аналогічну у донорів (62,9 ± 1,4 % проти 78,4 ± 1,6 %, p < 0,05) та у 1,1 разу нижчою за показник у II-а групі I-К (62,9 ± 1,4 % проти 68,8 ± 1,2 %, p > 0,05). У хворих II-К групи рівень РБТЛ з ФГА не відрізнявся від даних у здорових осіб (72,5 ± 2,4 % проти 78,4 ± 1,6 %, p > 0,05). В I-б групі значення РБТЛ з ФГА були достовірно нижчими за відповідні у здорових осіб у 1,3 разу (61,4 ± 1,8 % проти 78,4 ± 1,6 %, p < 0,05) та нижчими у 1,1 разу за аналогічні у II-б групі (61,4 ± 1,8 % проти 67,3 ± 2,2 %, p > 0,05).

Графічне зображення показників РБТЛ з ФГА у обстежених осіб наведено на рис 4.3.

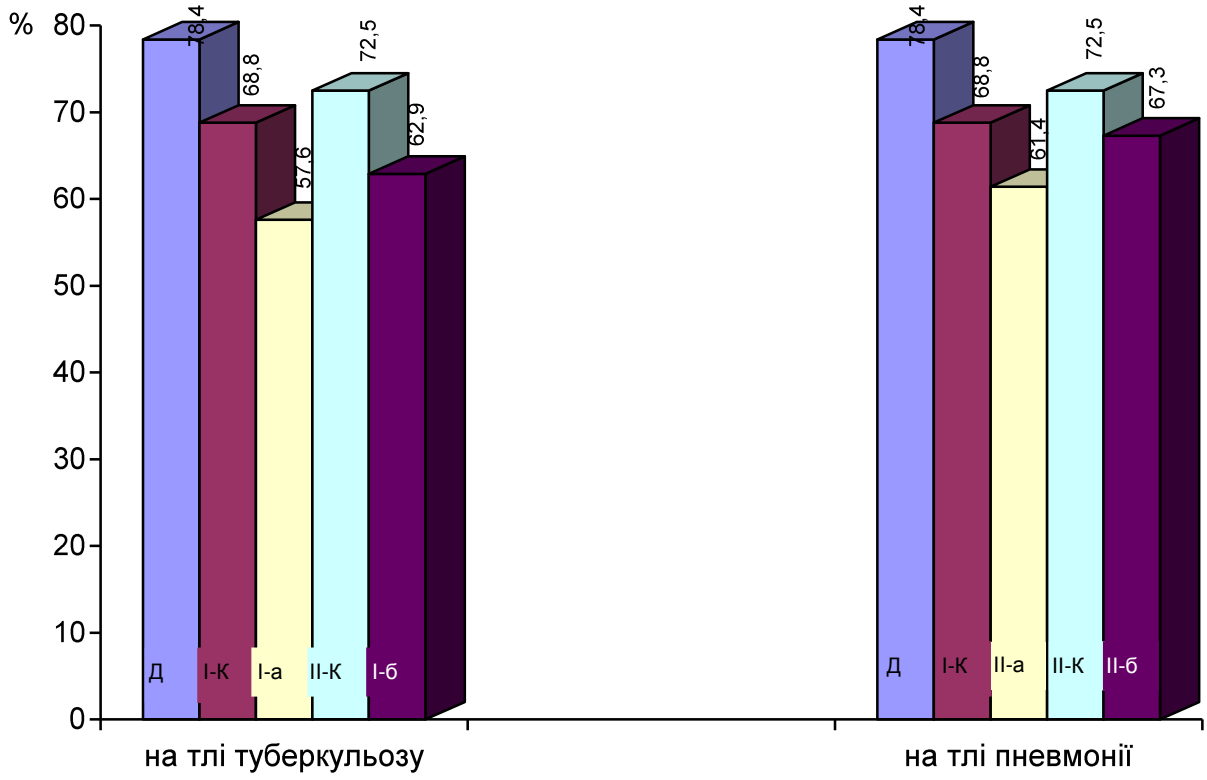

Рис.4.3. Показники проліферативної активності Т-лімфоцитів на ФГА у хворих обстежених груп

Таким чином, поряд із розвитком імунного дисбалансу, що характеризувався вираженим пригніченням Т-ланки імунітету за рахунок зниження кількісного вмісту Т-лімфоцитів при БОС, зумовленому ХОЗЛ у хворих на туберкульоз легенів, визначалося також зниження проліферативної активності Т-лімфоцитів на неспецифічний мітоген ФГА. При БОС, зумовленому БА у хворих на туберкульоз легенів вказані зміни були односпрямованими, але менш виражені. Зміни проліферативної активності Т-лімфоцитів при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на пневмонію, були дещо нижчими за аналогічні у відповідних контрольних групах і свідчили про менш виражені зміни функціональної активності імунокомпетентних клітин.

4.2. Стан гуморального імунітету

Для досягнення мети дослідження у сироватці крові всіх обстежених були вивчені показники імуноглобулінів (Ig) класів A, M, G, E та вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), що відображено в табл. 4.3.

Як видно з даних табл.4.3, рівень IgA у пацієнтів І-К групи перевищував відповідний у здорових донорів у 1,15 разу (256,3 ± 12,1 мг/дл проти 223,7 ± 14,6мг/дл, $p > 0,05$). У пацієнтів І-а групи концентрація IgA достовірно перевищувала аналогічну у здорових осіб у 1,3 разу (298,5 ± 13,2 мг/дл проти 223,7 ± 14,6 мг/дл, $p < 0,05$), у 1,16 разу у пацієнтів І-К групи (298,5 ± 13,2 мг/дл проти 256,3 ± 12,1 мг/дл, $p > 0,05$), а пацієнтів ІІ-а групи – у 1,2 разу (298,5 ± 13,2 мг/дл проти 242,4 ± 13,2 мг/дл, $p < 0,05$).

У хворих ІІ-а групи вміст IgA суттєво не відрізнявся від аналогічного у хворих І-К групи (242,4 ± 13,2 мг/дл проти 256,3 ± 12,1 мг/дл, $p > 0,05$), перевищуючи аналогічний у здорових осіб у 1,1 разу (242,4 ± 13,2 мг/дл проти 223,7 ± 14,6 мг/дл, $p > 0,05$). У обстежених ІІ-К групи значення IgA не відрізнялися від таких у здорових донорів (236,8 ± 15,7 мг/дл проти 223,7 ± 14,6 мг/дл, $p > 0,05$), проте, у 1,08 разу було нижче за аналогічні в групі І-К (236,8 ± 15,7 мг/дл проти 256,3 ± 12,1 мг/дл, $p > 0,05$). У пацієнтів І-б групи показник IgA переважав аналогічний у здорових осіб у 1,4 разу (316,2 ± 10,5 мг/дл проти 223,7 ± 14,6 мг/дл, $p < 0,05$) та відповідний у хворих І-К групи у 1,3 разу (316,2 ± 10,5 мг/дл проти 256,3 ± 12,1 мг/дл, $p < 0,05$). Слід відзначити, що у ІІ-б групі показники вмісту вміст IgA не відрізнялися ані від аналогічних у практично здорових осіб (229,4 ± 16,3 мг/дл проти 223,7 ± 14,6 мг/дл, $p > 0,05$), ані від таких у ІІ-К групі (229,4 ± 16,3 мг/дл проти 236,8 ± 15,7 мг/дл, $p > 0,05$). Рівень IgM у пацієнтів І-К групи не відрізнявся від аналогічних у здорових донорів (167,4 ± 11,9 мг/дл проти 172,1 ± 15,9 мг/дл, $p > 0,05$). Показники IgM у хворих І-а групи не відрізнялися від аналогічних у здорових осіб (164,1 ± 12,6 мг/дл проти 172,1 ± 15,9 мг/дл, $p > 0,05$), а також від даних у пацієнтів І-К

(164,1 ± 12,6 мг/дл проти 167,4 ± 11,9 мг/дл, p > 0,05), та II-а групи (164,1 ± 12,6 мг/дл проти 169,4 ± 14,3 мг/дл, p > 0,05). У пацієнтів II-К, I-б та II-б груп всі показники вмісту IgM були порівняними між собою (173,2 ± 12,8 мг/дл проти 162,0 ± 12,8 мг/дл проти 178,4 ± 16,2 мг/дл, (p > 0,05) і не відрізнялися від даних у здорових осіб − проти 172,1 ± 15,9 мг/дл, p > 0,05). Рівень IgG у I-К групі незначно переважав показники практично здорових осіб (1298,4 ± 19,5 мг/дл проти 1201,3 ± 22,4 мг/дл, p > 0,05), а у I-а групі у 1,2 разу був вищим за аналогічний у здорових донорів (1392,3 ± 25,8 мг/дл проти 1201,3 ± 22,4 мг/дл, p < 0,05), перевищував аналогічний у I-К групі у 1,08 разу (1392,3 ± 25,8 мг/дл проти 1298,4 ± 19,5 мг/дл, p > 0,05), та у 1,2 разу – відповідний у пацієнтів II-а групи (1392,3 ± 25,8 мг/дл проти 1118,2 ± 18,6 мг/дл, p < 0,05).

Показники IgG у пацієнтів II-К, I-б та II-б груп не відрізнялися значуще між собою та від даних у здорових донорів (1198,6 ± 20,3 мг/дл, 1224,2 ± 21,7 мг/дл і 1146,3 ± 22,8 мг/дл проти 1201,3 ± 22,4 мг/дл, p > 0,05).

Рівень IgE у пацієнтів I-К групи не відрізнявся від даних у здорових осіб (113,7 ± 18,1 МО/мл проти 125,7 ± 20,4 МО/мл, p > 0,05). У хворих I-а групи вміст IgE переважав такий у здорових донорів у 1,5 разу (192,4 ± 18,6 МО/мл проти 125,7 ± 20,4 МО/мл, p < 0,05) та аналогічний в I-К групі – у 1,7 разу (192,4 ± 18,6 МО/мл проти 113,7 ± 18,1 МО/мл, p < 0,05).

Порівняно з даними пацієнтів I-б групи, вміст IgE у хворих I-а групи був більшим у 1,6 разу (192,4 ± 18,6 МО/мл проти 120,5 ± 17,8 МО/мл, p < 0,05). У хворих II-а групи показник IgE значно не відрізнявся від відповідного у I-К та у здорових осіб (120,5 ± 17,8 МО/мл проти 113,7 ± 18,1 МО/мл, проти 125,7 ± 20,4 МО/мл p > 0,05). В II-К групі рівень IgE був достовірно вищим, ніж аналогічний у донорів у 2,2 разу (279,3 ± 21,6 МО/мл проти 125,7 ± 20,4 МО/мл p < 0,05), а у пацієнтів I-б групи він був вищим за такий у донорів у 2,6 разу (327,0 ± 20,4 МО/мл проти 125,7 ± 20,4 МО/мл p < 0,05) і незначно перевищувала аналогічний у групі II-б (327,0 ± 20,4 МО/мл проти 291,4 ± 22,8 МО/мл, p > 0,05).

Таблиця 4.3

Стан показників гуморального імунітету у хворих обстежених груп (M ± m)

Показник	Здорові донори (n = 15)	I-К (n = 27)	I-а (n = 33)	I-б (n = 32)	II-К (n = 25)	II-а (n = 32)	II-б (n = 32)
IgA, мг/дл	223,7 ± 14,6	256,3 ± 12,1*	298,5 ± 13,2*,Δ,#	316,2 ± 10,5*,Δ,#	236,8 ± 15,7	242,4 ± 13,2	229,4 ± 16,3
IgM, мг/дл	172,1 ± 15,9	167,4 ± 11,9	164,1 ± 12,6	162,0 ± 12,8	173,2 ± 12,8	169,4 ± 14,3	178,4 ± 16,2
IgG, мг/дл	1201,3 ± 22,4	1298,4 ± 19,5	1392,3 ± 25,8*,Δ,#	1224,2 ± 21,7	1198,6 ± 0,3	1118,2 ± 18,6	1146,3 ± 22,8
IgE, МО/мл	125,7 ± 20,4	113,7 ± 18,1	192,4 ± 18,6*,Δ,#	327,0 ± 20,4*	279,3 ± 21,6*	120,5 ± 7,8	291,4 ± 22,8*
ЦІК, у.о.	106,0 ± 15,6	176,4 ± 14,7	210,5 ± 16,2	194,2 ± 10,6*,Δ	154,2 ± 9,7*	126,3 ± 11,7	141,4 ± 11,8*

Примітки:

* – різниця стосовно показників здорових донорів вірогідна ($p < 0,05$);

\# – різниця між групами порівняння хворих з різною позначкою вірогідна ($p < 0,05$);

$^{\Delta}$ – різниця з відповідною контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$).

В групі ІІ-б показник IgE у 2,3 разу був вищим, ніж у донорів (291,4 ± 22,8 МО/мл проти 125,7 ± 20,4 МО/мл $p < 0,05$), суттєво не відрізняючись від показників у групі ІІ-К та І-б (291,4 ± 22,8 МО/мл проти 279,3 ± 21,6 МО/мл і 327,0 ± 20,4 МО/мл, $p > 0,05$).

Показник ЦІК у сироватці крові пацієнтів І-К групи перевищував такий у донорів у 1,7 разу (176,4 ± 14,7 у.о. проти 106,0 ± 15,6 у.о., $p < 0,05$), а аналогічний в ІІ-а групі – в 1,4 разу (176,4 ± 14,7 у.о. проти 126,3 ± 11,7 у.о., $p < 0,05$). Рівень ЦІК у І-а групі перевищував дані донорів у 2 рази (210,5 ± 16,2 у.о. проти 106,0 ± 15,6 у.о., $p < 0,05$), а його рівень у ІІ-а групі – у 1,7 разу (210,5 ± 16,2 у.о. проти 126,3 ± 11,7 у.о., $p < 0,05$). У хворих ІІ-К групи показник ЦІК перевищував аналогічний у донорів у 1,5 разу (154,2 ± 9,7 у.о. проти 106,0 ± 15,6 у.о., $p < 0,05$). У хворих І-б групи рівень ЦІК був достовірно вищим за аналогічний у донорів у 1,8 разу (194,2 ± 10,6 у.о. проти 106,0 ± 15,6 у.о., $p < 0,05$), а у хворих І-К групи – у 1,3 разу (194,2 ± 10,6 у.о. проти 154,2 ± 9,7 у.о., $p < 0,05$). Рівень ЦІК у ІІ-б групі був вищим, ніж у донорів у 1,3 разу (141,4 ± 11,8 у.о. проти 106,0 ± 15,6 у.о., $p < 0,05$), не відрізнявся від такого в ІІ-К групі (141,4 ± 11,8 у.о. проти 154,2 ± 9,7 у.о., $p > 0,05$), але був вірогідно нижчим, ніж в І-б групі у 1,4 разу (141,4 ± 11,8 у.о. проти 194,2 ± 10,6 у.о., $p < 0,05$), (рис.4.4).

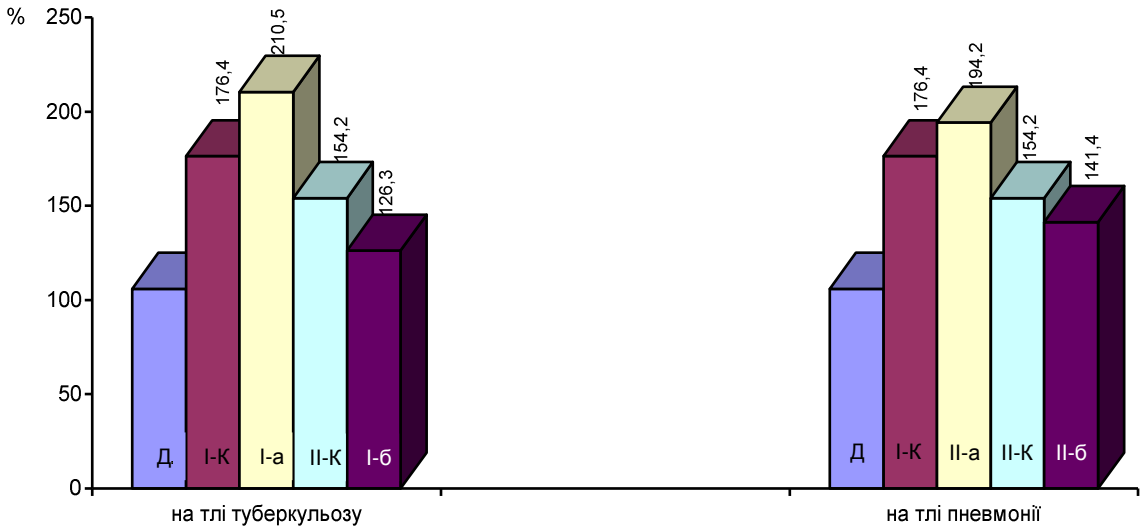

Рис.4.4. Рівень ЦІК у сироватці крові хворих обстежених груп

Таким чином, при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легень спостерігалась активація гуморальної ланки неспецифічного імунного захисту із підвищенням рівня IgG, IgE та рівня ЦІК. При БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на пневмонію, визначалися односпрямовані зміни гуморальної ланки імунітету, проте, менш інтенсивні.

4.3. Особливості цитокінового профілю

Для вивчення цитокінового статусу у обстежених групах хворих були визначені концентрації деяких прозапальних та протизапальних цитокінів у сироватці крові та у рідині бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ).

Результати вивчення цитокінового профілю в сироватці крові наведено в табл.4.4. Як видно з даних таблиці, вміст прозапального цитокіну IL-1β у сироватці крові пацієнтів І-К групи був вищим за відповідний у донорів у 1,5 разу (2,42 ± 0,58 пг/мл проти 1,65 ± 0,63 пг/мл, $p < 0,05$). У хворих І-а групи концентрація IL-1β у сироватці крові перевищувала аналогічну у донорів в 2,4 разу (3,91 ± 1,42 пг/мл проти 1,65 ± 0,63 пг/мл, $p < 0,01$), а у хворих І-К групи – у 1,6 разу (3,91 ± 1,42 пг/мл проти 2,42 ± 0,58 пг/мл, $p < 0,05$) і у пацієнтів ІІ-а групи – у 1,4 разу (3,91 ± 1,42 пг/мл проти 2,88 ± 0,33 пг/мл, $p < 0,05$). У обстежених ІІ-а групи рівень IL-1β перебільшував аналогічний у донорів у 1,7 разу (2,88 ± 0,33 пг/мл проти 1,65 ± 0,63 пг/мл, $p < 0,05$) та у 1,2 разу аналогічний рівень у пацієнтів І-К групи (2,88 ± 0,33 пг/мл проти 2,42 ± 0,58 пг/мл, $p < 0,05$).

У пацієнтів ІІ-К групи вміст IL-1β у сироватці крові був дещо вищим за такий у здорових осіб (1,86 ± 0,22 пг/мл проти 1,65 ± 0,63 пг/мл, $p > 0,05$), але у 1,3 разу нижчим за аналогічний у І-К групі (1,86 ± 0,22 пг/мл проти 2,42 ± 0,58 пг/мл, $p < 0,05$), що підкреслює більшу вираженість системного запалення при БОС зумовленому ХОЗЛ або БА у хворих на туберкульоз легенів, ніж при БОС зумовленому ХОЗЛ або БА у хворих на пневмонію.

Таблиця 4.4

Вміст деяких про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові хворих обстежених груп (M ± m)

Показник	Здорові донори (n = 15)	I-К (n = 27)	I-а (n = 33)	I-б (n = 32)	II-К (n = 25)	II-а (n = 32)	II-б (n = 32)
IL-1β, пг/мл	1,65 ± 0,63	2,42 ± 0,58*	3,91 ± 1,42$^{*,\Delta,**}$	2,26 ± 0,31$^{*,\Delta}$	1,86 ± 0,22	2,88 ± 0,33*	2,79 ± 0,26*
IL-2, пг/мл	2,96 ± 0,40	1,18 ± 0,40*	1,64 ± 0,12$^{*,\Delta}$	6,23 ± 0,8$^{*,\Delta,**}$	4,10 ± 0,43*	1,49 ± 0,43*	3,78 ± 0,62*
IL-6, пг/мл	1,70 ± 0,82	14,80 ± 1,62*	19,21 ± 1,58$^{*,\Delta,**}$	22,24 ± 2,17$^{*\Delta**}$	16,80 ± 1,35*	16,82 ± 1,26	14,6 ± 2,28*
TNF-α, пг/мл	3,90 ± 0,48	17,61 ± 1,39*	21,4 ± 1,83$^{*,\Delta}$	17,0 ± 1,04$^{*\Delta}$	14,10 ± 0,59*	22,47 ± 1,78*	16,42 ± 0,28$^{*,\Delta}$
IL-4, пг/мл	1,62 ± 0,48	0,91 ± 0,14*	0,75 ± 0,12$^{*,\Delta}$	11,2 ± 1,06$^{*,\Delta,**}$	8,47 ± 1,18*	1,53 ± 0,27$^{*,\Delta,**}$	9,41 ± 0,68*

Примітки:

* – різниця стосовно показників здорових донорів вірогідна ($p < 0,05$);

** – різниця між групами порівняння з різними позначками вірогідна ($p < 0,05$);

$^{\Delta}$ – різниця з відповідною контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$).

У хворих І-б групи концентрація IL-1β була у 1,3 разу вищою, ніж у практично здорових осіб (2,26 ± 0,31 пг/мл проти 1,65 ± 0,63 пг/мл, p < 0,05), не відрізнялася від такої у хворих І-К групи (2,26 ± 0,31 пг/мл проти 2,42 ± 0,58 пг/мл, p > 0,05) та у 1,3 разу була достовірно нижчою за відповідну в ІІ-а групі (2,26 ± 0,31 пг/мл проти 2,88 ± 0,33 пг/мл, p < 0,05). В осіб ІІ-б групи рівень IL-1β у сироватці крові був більшим у 1,7 разу за аналогічний в групі практично здорових осіб (2,79 ± 0,26 пг/мл проти 1,65 ± 0,63 пг/мл, p < 0,05), у 1,5 разу вищим за аналогічний у ІІ-К групі (2,79 ± 0,26 пг/мл проти 1,86 ± 0,22 пг/мл, p < 0,05) та у 1,2 разу вищим за такий в І-б групі (2,79 ± 0,26 пг/мл проти 2,26 ± 0,31 пг/мл, p < 0,05).

Значення IL-2 у сироватці крові хворих І-К групи були у 1,5 разу достовірно нижчими за відповідні у донорів (1,64 ± 0,12 пг/мл проти 1,18 ± 0,40 пг/мл, p < 0,05). У пацієнтів І-а групи вміст IL-2 був у 1,4 разу вищим за аналогічний у І-К групі (1,64 ± 0,12 пг/мл проти 1,18 ± 0,40 пг/мл, p < 0,05), але нижчим за такий у здорових донорів у 1,8 разу (1,64 ± 0,12 пг/мл проти 2,96 ± 0,40 пг/мл, p < 0,05) і суттєво не відрізнявся від значень IL-2 у пацієнтів ІІ-а групи (1,64 ± 0,12 пг/мл проти 1,49 ± 0,43 пг/мл, p > 0,05). У хворих ІІ-а групи концентрація IL-2 була у 2,0 разу нижчою, ніж у здорових донорів (1,49 ± 0,43 пг/мл проти 2,96 ± 0,40 пг/мл, p < 0,05). Рівень прозапального цитокіну IL-2 у сироватці крові пацієнтів ІІ-К групи перевищував аналогічний у практично здорових осіб у 1,4 разу (4,10 ± 0,43 пг/мл проти 2.96 ± 0,40 пг/мл, p < 0,05). У обстежених І-б групи вміст у сироватці крові IL-2 переважав аналогічний у практично здорових осіб у 2,1 разу (6,23 ± 0,82 пг/мл проти 2.96 ± 0,40 пг/мл, p < 0,01), переважав дані у пацієнтів ІІ-К групи у 1,5 разу (6,23 ± 0,82 пг/мл проти 4,10 ± 0,43 пг/мл, p < 0,05) та І-а групи – у 3,8 разу (6,23 ± 0,82 пг/мл проти 1,64 ± 0,12 пг/мл, p < 0,01). У хворих ІІ-б групи показник IL-2 у сироватці крові був вищий за аналогічний у здорових осіб у 1,3 разу (3,78 ± 0,62 пг/мл проти 2.96 ± 0,40 пг/мл, p < 0,05), а за відповідний в І-б групі – у 1,6 разу (3,78 ± 0,62 пг/мл проти 6,23 ± 0,82 пг/мл, p < 0,05).

У хворих І-К групи рівень IL-6 у сироватці крові був вищим за такий у практично здорових осіб у 8,7 разу (14,80 ± 1,62 пг/мл проти 1,70 ± 0,82 пг/мл, $p < 0,01$), а у хворих І-а групи вміст IL-6 перевищував відповідний у донорів у 11,3 разу (19,21 ± 0,58 пг/мл проти 1,70 ± 0,82 пг/мл, $p < 0,01$) та рівень в І-К групі у 1,3 разу (19,21 ± 0,58 пг/мл проти 14,80 ± 1,62 пг/мл, $p < 0,05$). У хворих ІІ-а групи IL-6 суттєво не відрізнявся від його значень у здорових донорів (1,82 ± 0,26 пг/мл проти 1,70 ± 0,82 пг/мл, $p > 0,05$) та був нижчим за відповідний в І-а групі у 10,6 разу (1,82 ± 0,26 пг/мл проти 19,21 ± 01,58 пг/мл, $p < 0,01$). Значення IL-6 у хворих ІІ-К групи були у 9,9 разу вищі, ніж у донорів (16,80 ± 1,35 пг/мл проти 1,70 ± 0,82 пг/мл, $p < 0,01$). У хворих І-б групи вміст IL-6 був найвищим серед усіх обстежених хворих, перевищував аналогічний у донорів у 13,1 разу (22,24 ± 2,17 пг/мл проти 1,70 ± 0,82 пг/мл, $p < 0,001$) та у 1,3 разу – рівень в ІІ-К групі (22,24 ± 2,17 пг/мл проти 16,80 ± 1,35 пг/мл, $p < 0,05$). В сироватці крові хворих ІІ-б групи рівень IL-6 був більшим за аналогічний у здорових донорів у 8,6 разу (14,6 ± 2,28 пг/мл проти 1,70 ± 0,82 пг/мл, $p < 0,05$), за відповідний у пацієнтів І-б групи – у 1,5 разу (14,6 ± 2,28 пг/мл проти 22,24 ± 2,17 пг/мл, $p < 0,05$), а пацієнтів ІІ-а групи – у 8,0 разів (14,6 ± 2,28 пг/мл проти 1,82 ± 0,26 пг/мл, $p < 0,001$).

Вміст TNF-α у сироватці крові хворих І-К групи перевищував дані у здорових донорів у 4,5 разу (17,61 ± 1,39 пг/мл проти 3,90 ± 0,48 пг/мл, $p < 0,05$). Рівень TNF-α у сироватці крові пацієнтів І-а групи у 5,5 разу перевищував аналогічний у здорових донорів (21,4 ± 1,83 пг/мл проти 3,90 ± 0,48 пг/мл, $p < 0,05$), був більшим за відповідний в І-К групі у 1,2 разу (21,4 ± 1,83 пг/мл проти 17,61 ± 1,39 пг/мл, $p < 0,05$) і не відрізнявся від аналогічного в ІІ-а групі (21,4 ± 1,83 пг/мл проти 22,47 ± 1,78 пг/мл, $p > 0,05$).

У обстежених ІІ-а групи значення TNF-α у сироватці крові перевищували такі у здорових донорів у 5,8 разу (22,47 ± 1,78 пг/мл проти 3,90 ± 0,48 пг/мл, $p < 0,05$) та в І-К групі – у 1,3 разу (22,47 ± 1,78 пг/мл проти 17,61 ± 1,39 пг/мл, $p < 0,05$).

Значення TNF-α у пацієнтів ІІ-К групи були у 3,6 разу вищими за такі у здорових донорів (14,10 ± 0,59 пг/мл проти 3,90 ± 0,48 пг/мл, $p < 0,05$). У осіб І-б групи вміст TNF-α у сироватці крові був найвищим серед хворих на БА та переважав такий у здорових донорів у 4,4 разу (17,0 ± 1,04 пг/мл проти 3,90 ± 0,48 пг/мл, $p < 0,001$) і за аналогічний в ІІ-К групі – у 1,2 разу (17,0 ± 1,04 пг/мл проти 14,10 ± 0,59 пг/мл, $p < 0,05$). У обстежених ІІ-б групи рівень TNF-α перевищував аналогічний у здорових донорів у 4,2 разу (16,42 ± 0,28 пг/мл проти 3,90 ± 0,48 пг/мл, $p < 0,05$) та такий у пацієнтів ІІ-К групи – у 1,2 разу (16,42 ± 0,28 пг/мл проти 14,10 ± 0,59 пг/мл, $p < 0,05$).

Показник протизапального IL-4 у сироватці крові хворих І-К групи був у 1,8 разу нижчим за відповідний у здорових донорів (0,91 ± 0,14 пг/мл проти 1,62 ± 0,48 пг/мл, $p < 0,05$). У хворих І-а групи IL-4 був найнижчим серед хворих на ХОЗЛ і визначався у 2,2 разу нижчим за аналогічний у здорових донорів (0,75 ± 0,12 пг/мл проти 1,62 ± 0,48 пг/мл, $p < 0,05$). Рівень IL-4 у обстежених ІІ-а групи не відрізнявся від аналогічного у здорових донорів (1,53 ± 0,27 пг/мл проти 1,62 ± 0,48 пг/мл, $p < 0,05$), перевищував у 1,7 разу такий в І-К групі (1,53 ± 0,27 пг/мл проти 0,91 ± 0,14 пг/мл, $p < 0,05$) та був у двічі вищим за відповідний у хворих І-а групи (1,53 ± 0,27 пг/мл проти 0,75 ± 0,12 пг/мл, $p < 0,05$). У пацієнтів ІІ-К групи рівень IL-4 перевищував аналогічний у донорів у 5,2 разу (8,47 ± 1,18 пг/мл проти 1,62 ± 0,48 пг/мл, $p < 0,05$). В І-б групі рівень IL-4 був вищим і переважав аналогічний у здорових донорів у 6,9 разу (11,2 ± 1,06 пг/мл проти 1,62 ± 0,48 пг/мл, $p < 0,05$), у хворих ІІ-К групи – у 1,3 разу (11,2 ± 1,06 пг/мл проти 8,47 ± 1,18 пг/мл, $p < 0,05$) та такий в ІІ-б групі – у 1,2 разу (11,2 ± 1,06 пг/мл проти 9,41 ± 0,68 пг/мл, $p < 0,05$). В сироватці крові хворих ІІ-б групи вміст IL-4 перевищував відповідний у здорових донорів у 5,8 разу (9,41 ± 0,68 пг/мл проти 1,62 ± 0,48, $p < 0,05$), суттєво не відрізняючись від аналогічного в ІІ-К групі (9,41 ± 0,68 пг/мл проти 8,47 ± 1,18, $p > 0,05$).

Порівняння вмісту цитокінів у сироватці крові пацієнтів І-а та І-б груп, а також ІІ-а та ІІ-б груп відображено на рис.4.5. та 4.6.

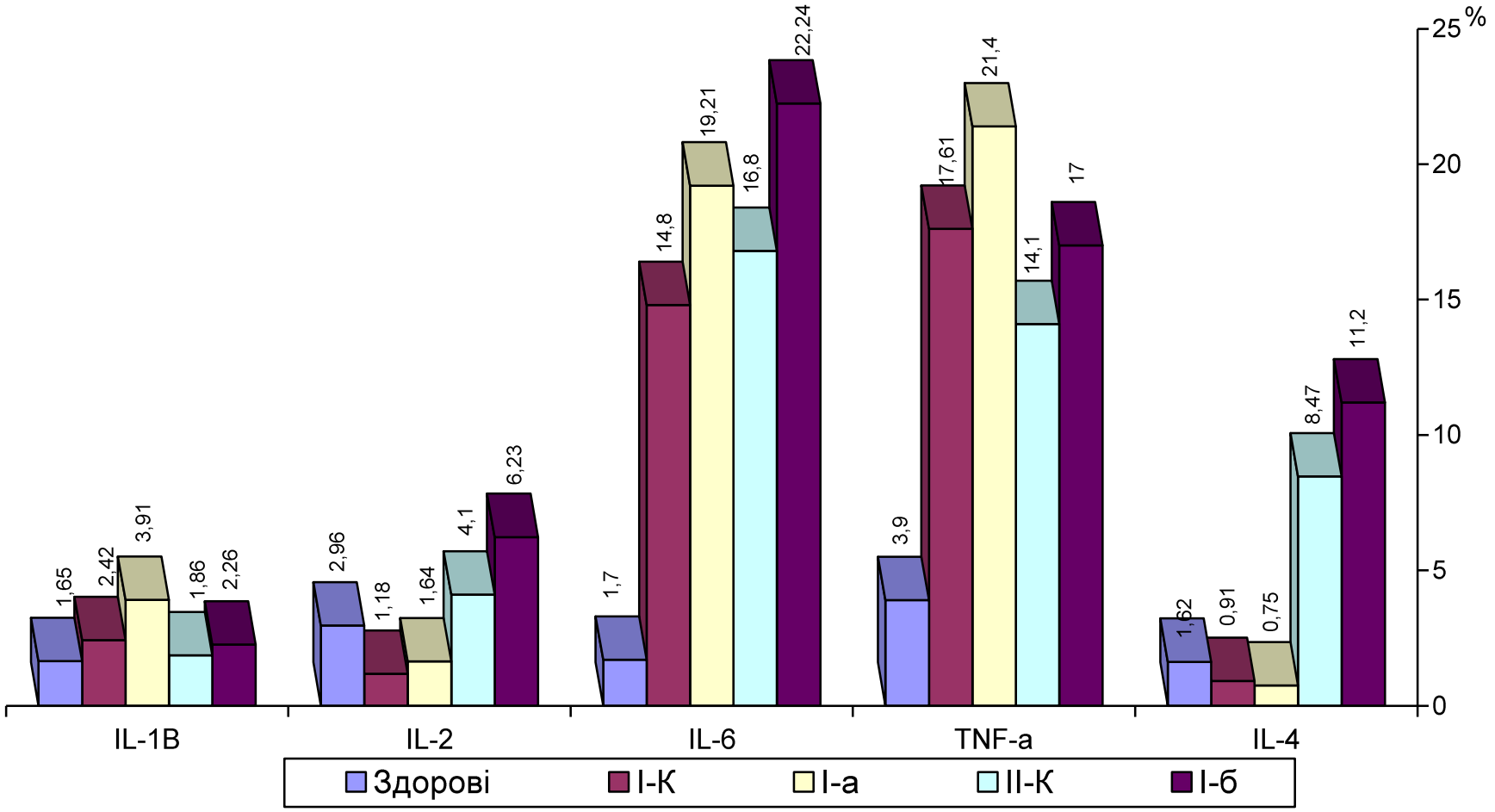

Рис.4.5. Цитокіновий профіль сироватки крові при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легень

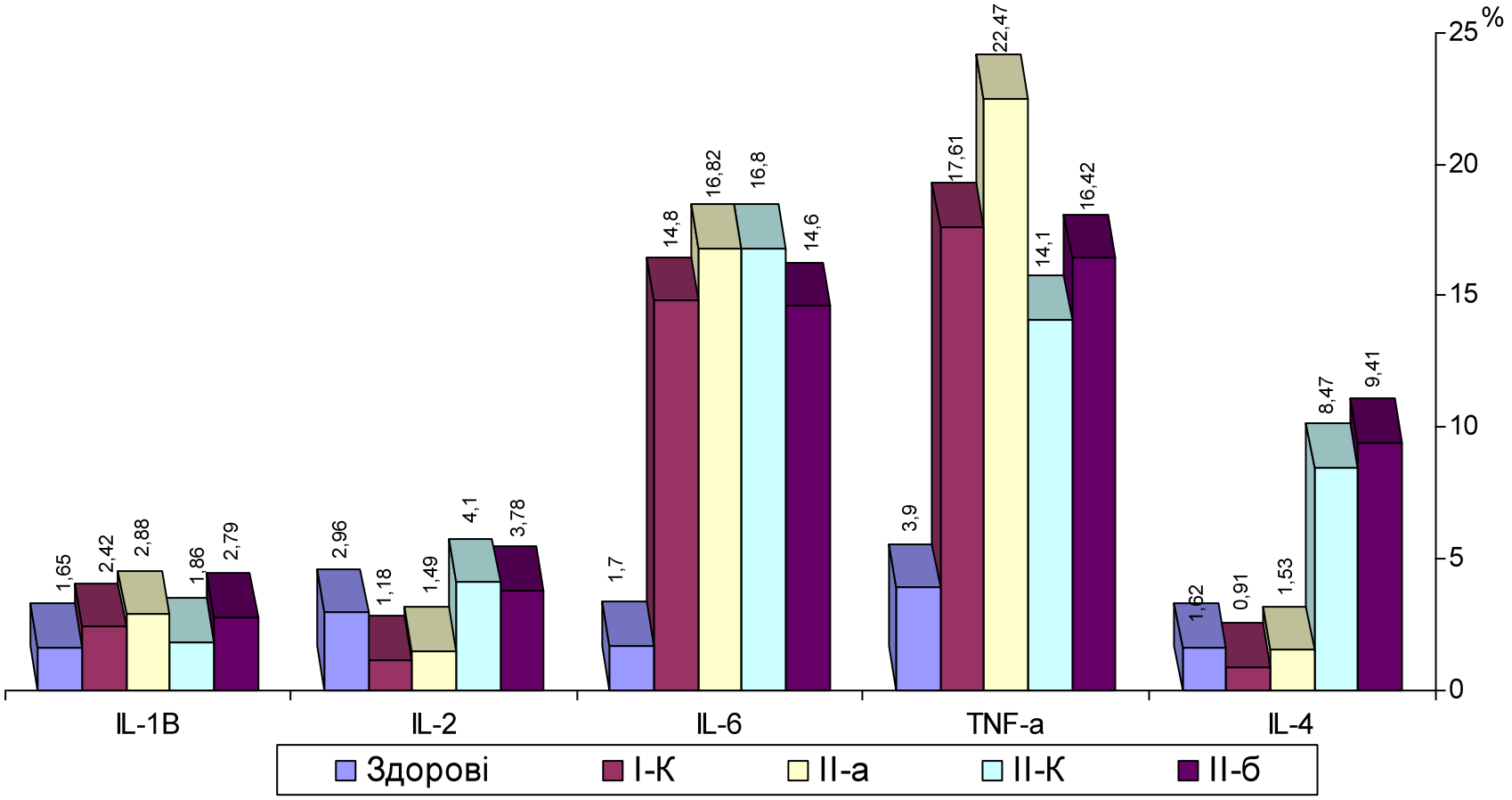

Рис.4.6. Цитокіновий профіль сироватки крові при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на пневмонію

Як видно з наведених рисунків, у пацієнтів І-а групи у сироватці крові вміст прозапальних цитокінів IL-1β, IL-6, TNF-α був вищим за аналогічний у здорових донорів та пацієнтів І-К групи, IL-2 – за відповідний в І-К групі, в той же час рівні IL-4 та IL-2 були нижчими за відповідні показники у здорових донорів. У хворих І-б групи концентрація всіх досліджених цитокінів перевищувала аналогічні у практично здорових осіб та переважала відповідні у групі ІІ-К. В сироватці крові хворих групи ІІ-а рівні IL-1β та TNF-α суттєво перевищували аналогічні у І-К групі; IL-2 були нижчими за такі у здорових донорів, IL-6 – не відрізнялись від таких у практично здорових осіб, але рівні і IL-2, і IL-6 перевищували аналогічні в І-К групі.

У обстежених І-б групи вміст всіх вказаних цитокінів у сироватці крові перевищував як аналогічний у практично здорових осіб, так і в ІІ-К групі. В той же час, у пацієнтів ІІ-б групи рівні всіх вказаних цитокінів, хоча і були вищими за аналогічні у практично здорових осіб, не відрізнялись від таких в ІІ-К групі, за винятком TNF-α, вміст якого вірогідно перевищував аналогічний в ІІ-К групі.

Проведене визначення вмісту деяких цитокінів у рідині бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) дозволило визначити їх роль у підтриманні місцевого запалення у трахеобронхіальному дереві обстежених хворих (табл.4.5).

Як видно з даних табл. 4.5, рівень IL-1β у рідині БАЛ пацієнтів І-К групи був у 2 рази вищим за відповідний у здорових донорів ($1,92 \pm 0,18$ пг/мл проти $0,95 \pm 0,11$ пг/мл, $p < 0,05$), а у І-а групі у 2,9 разу ($2,73 \pm 0,27$ пг/мл проти $0,95 \pm 0,11$ пг/мл, $p < 0,01$) та за такий у обстежених І-К групи ($2,73 \pm 0,27$ пг/мл проти $1,92 \pm 0,18$ пг/мл, $p < 0,05$). У пацієнтів ІІ-а групи значення IL-1β переважали такі у здорових донорів майже у 2 рази ($1,88 \pm 0,13$ пг/мл проти $0,95 \pm 0,11$ пг/мл, $p < 0,05$), проте були нижчі за аналогічні у І-а групі у 1,4 разу ($1,88 \pm 0,13$ пг/мл проти $2,73 \pm 0,27$ пг/мл, $p < 0,05$) та суттєво не відрізнялись від таких в І-К групі ($1,88 \pm 0,13$ пг/мл проти $1,92 \pm 0,18$ пг/мл, $p > 0,05$).

Таблиця 4.5

Вміст деяких прозапальних та протизапальних цитокінів у рідині бронхоальвеолярного лаважу у хворих обстежених груп (M ± m)

Показник	Здорові донори (n = 15)	I-К (n = 27)	I-а (n = 33)	I-б (n = 32)	II-К (n = 25)	II-а (n = 32)	II-б (n = 32)
IL-1β, пг/мл	0,95 ± 0,11	1,92 ± 0,18*	2,73 ± 0,27$^{*,\Delta,**}$	2,16 ± 0,21$^{*,\Delta,**}$	1,74 ± 0,12	1,88 ± 0,13*	1,75 ± 0,16*
IL-2, пг/мл	1,63 ± 0,21	1,09 ± 0,11*	1,34 ± 0,09$^{*,\Delta}$	4,35 ± 0,44$^{*,\Delta,**}$	2,13 ± 0,08*	1,03 ± 0,15*	2,18 ± 0,21*
IL-6, пг/мл	0,68 ± 0,09	3,72 ± 0,43*	5,21 ± 0,58$^{*,\Delta,**}$	8,13 ± 0,79$^{*,\Delta,**}$	4,03 ± 0,41*	3,49 ± 0,31*	4,61 ± 0,34*
IL-4, пг/мл	1,03 ± 0,12	0,42 ± 0,06*	0,57 ± 0,09*	8,23 ± 0,64$^{*,\Delta}$	6,72 ± 0,53*	0,39 ± 0,07*,**	7,34 ± 0,29$^{*,\Delta}$

Примітки:

* – різниця стосовно показників у здорових донорів вірогідна ($p < 0,05$);
** – різниця між групами порівняння хворих з різними позначками вірогідна ($p < 0,05$);
$^{\Delta}$ – різниця з відповідною контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$).

В ІІ-К групі показник IL-1β у рідині БАЛ достовірно перевищував відповідний рівеньу здорових донорів у 1,8 разу (1,74 ± 0,12 пг/мл проти 0,95 ± 0,11 пг/мл, $p < 0,05$). В групі І-б рівень IL-1β у рідині БАЛ був найвищим серед хворих на БА, переважав аналогічний у практично здорових осіб у 2,3 разу (2,16 ± 0,21 пг/мл проти 0,95 ± 0,11 пг/мл, $p < 0,01$) та такий в І-К групі – у 1,2 разу (2,16 ± 0,21 пг/мл проти 1,92 ± 0,18 пг/мл, $p < 0,05$).

Вміст IL-1β у рідині БАЛ у пацієнтів ІІ-б групи перевищував аналогічний у практично здорових донорів у 1,8 разу (1,75 ± 0,16 пг/мл проти 0,95 ± 0,11 пг/мл, $p < 0,05$) та був нижчий стосовно такого в І-б групі у 1,2 разу (1,75 ± 0,16 пг/мл проти 2,16 ± 0,21 пг/мл, $p < 0,05$).

Значення IL-2 в рідині БАЛ хворих І-а групи мали те ж спрямування, що і в сироватці крові. У хворих І-К групи рівень IL-2 в рідині БАЛ був вірогідно нижчим за відповідний у здорових донорів у 1,5 разу (1,09 ± 0,11 пг/мл проти 1,63 ± 0,21 пг/мл, $p < 0,05$).

У рідині БАЛ пацієнтів І-а групи вміст IL-2 був нижчим за такий у здорових донорів у 1,2 разу (1,34 ± 0,09 пг/мл проти 1,63 ± 0,21 пг/мл, $p < 0,05$), але вищим за відповідний в І-К групі також у 1,2 разу (1,34 ± 0,09 пг/мл проти 1,09 ± 0,11 пг/мл, $p < 0,05$).

Показник IL-2 в рідині БАЛ хворих ІІ-а групи був нижче за аналогічний у здорових донорів у 1,6 разу (1,03 ± 0,15 пг/мл проти 1,63 ± 0,21 пг/мл, $p < 0,05$) та не відрізнявся від такого в І-К групі (1,03 ± 0,15 пг/мл проти 1,09 ± 0,11 пг/мл, $p > 0,05$).

Рівень IL-2 у обстежених ІІ-К групи був у 1,3 разу вищий, ніж у практично здорових осіб (2,13 ± 0,08 пг/мл проти 1,63 ± 0,21 пг/мл, $p < 0,05$).

Вміст IL-2 у рідині БАЛ пацієнтів І-б групи був найвим серед усіх досліджених осіб і перевищував аналогічний у здорових донорів у 2,7 разу (4,35 ± 0,44 пг/мл проти 1,63 ± 0,21 пг/мл, $p < 0,05$) та у ІІ-К групі – у 2 рази (4,35 ± 0,44 пг/мл проти 2,13 ± 0,08 пг/мл, $p < 0,05$).

Значення IL-2 у хворих ІІ-б групи не відрізнялися від аналогічних в ІІ-К групі (2,18 ± 0,21 пг/мл проти 2,13 ± 0,08 пг/мл, $p > 0,05$), але вірогідно

вищими за такі у практично здорових осіб у 1,3 разу (2,18 ± 0,21 пг/мл проти 1,63 ± 0,21 пг/мл, p < 0,05).

Показник IL-6 у рідині БАЛ пацієнтів І-К групи перевищував відповідний у здорових осіб у 5,6 разу (3,72 ± 0,43 пг/мл проти 0,68 ± 0,09 пг/мл, p < 0,05). У хворих І-а групи його вміст перевищував референтну норму у 7,7 разу (5,21 ± 0,58 пг/мл проти 0,68 ± 0,09 пг/мл, p < 0,05) і аналогічний показник в І-К групі у 1,4 разу (5,21 ± 0,0,58 пг/мл проти 3,72 ± 0,43 пг/мл, p < 0,05).

У пацієнтів ІІ-а групи рівень IL-6 у вказаному середовищі достовірно переважав такий у практично здорових осіб у 5,1 разу (3,49 ± 0,31 пг/мл проти 0,68 ± 0,09 пг/мл, p < 0,05) та був нижче аналогічного в І-а групі у 1,5 разу (3,49 ± 0,31 пг/мл проти 5,21 ± 0,58 пг/мл, p < 0,05).

Значення IL-6 у рідині БАЛ обстежених ІІ-К групи переважали референтну норму у 5,9 разу (4,03 ± 0,41 пг/мл проти 0,68 ± 0,09 пг/мл, p < 0,05). У хворих І-б групи вміст IL-6 у рідині БАЛ був найвищим серед усіх обстежених осіб та переважав аналогічний у здорових осіб у 11,9 разу (8,13 ± 0,79 пг/мл проти 0,68 ± 0,09 пг/мл, p < 0,01) та такий у пацієнтів ІІ-К групи у 2,0 разу (8,13 ± 0,79 пг/мл проти 4,0 ± 0,41 пг/мл, p < 0,05).

У осіб ІІ-б групи рівень IL-6 у дослідженому середовищі був вище за такий у здорових донорів у 6,8 разу (4,61 ± 0,34 пг/мл проти 0,68 ± 0,09 пг/мл, p < 0,05), проте був нижче за відповідний у І-б групі у 1,8 разу (4,61 ± 0,34 пг/мл проти 8,13 ± 0,79 пг/мл, p < 0,05) і суттєво не відрізнявся від показника в ІІ-К групі (4,61 ± 0,34 пг/мл проти 4,03 ± 0,41 пг/мл, p > 0,05). Слід зазначити, що вміст IL-6 у пацієнтів І-б групи був вищим за аналогічний в І-а групі у 1,6 разу (8,13 ± 0,79 пг/мл проти 5,21 ± 0,58 пг/мл, p < 0,05). Вміст протизапального IL-4 в усіх групах обстежених на ХОЗЛ був нижчим від рівня у здорових осіб. Так, вміст IL-4 в рідині БАЛ пацієнтів І-К групи був у 2,5 разу нижче за референтну норму (0,42 ± 0,06 пг/мл проти 1,03 ± 0,12 пг/мл, p < 0,05).

Рівень IL-4 у відповідному середовищі пацієнтів І-а групи був нижчим

за аналогічний у здорових донорів у 1,8 разу (0,57 ± 0,09 пг/мл проти 1,03 ± 0,12 пг/мл, $p < 0,05$), а також дещо вищим за такий в І-К групі (0,57 ± 0,09 пг/мл проти 0,42 ± 0,06 пг/мл, $p > 0,05$).

У хворих ІІ-а групи рівень IL-4 був найнижчим серед усіх хворих, на ХОЗЛ, в тому числі нижче даних у практично здорових осіб у 2,6 разу (0,39 ± 0,07 пг/мл проти 1,03 ± 0,12 пг/мл, $p < 0,01$) та хворих І-а групи – у 1,5 разу (0,39 ± 0,07 пг/мл проти 0,57 ± 0,09 пг/мл, $p < 0,05$).

У хворих ІІ-К, І-б та ІІ-б груп показники IL-4 у рідині БАЛ були найвищими. Так, у пацієнтів ІІ-К групи вміст IL-4 у рідині БАЛ перевищував норму у 12,7 разу (6,72 ± 0,53 пг/мл проти 1,03 ± 0,12 пг/мл, $p < 0,01$).

У хворих І-б групи показник IL-4 у рідині БАЛ переважав референтну норму у 8,0 разів (8,23 ± 0,64 пг/мл проти 1,03 ± 0,12 пг/мл, $p < 0,05$), а значення в ІІ-К групі – у 1,2 разу (8,23 ± 0,64 пг/мл проти 6,72 ± 0,53 пг/мл, $p < 0,05$).

У осіб ІІ-б групи значення IL-4 у дослідженому середовищі перевищували референтні значення у 7,1 разу (7,34 ± 0,29 пг/мл проти 1,03 ± 0,12 пг/мл, $p < 0,05$) та не відрізнялися від показників ІІ-К групи (7,34 ± 0,29 пг/мл проти 6,72 ± 0,53 пг/мл, $p > 0,05$).

Рівень IL-4 в рідині БАЛ у осіб І-б групи був вищим за аналогічний в І-а групі у 14,4 разу (8,23 ± 0,64 пг/мл проти 0,57 ± 0,09 пг/мл, $p < 0,001$), що пов’язано із особливістю патогенезу БОС, зумовленого БА та медіаторами, які опосередковують патологічний процес при БА порівняно з ХОЗЛ.

Графічне зображення вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів у рідині БАЛ при БОС, зумовленому ХОЗЛ або БА у хворих на туберкульоз або пневмонію, відображено на рис. 4.7 та 4.8.

Таким чином, при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легень або пневмонію, значення досліджених цитокінів у рідині бронхоальвеолярного лаважу були дещо нижчими, ніж у сироватці крові, але характеризувалися однонаправленими змінами.

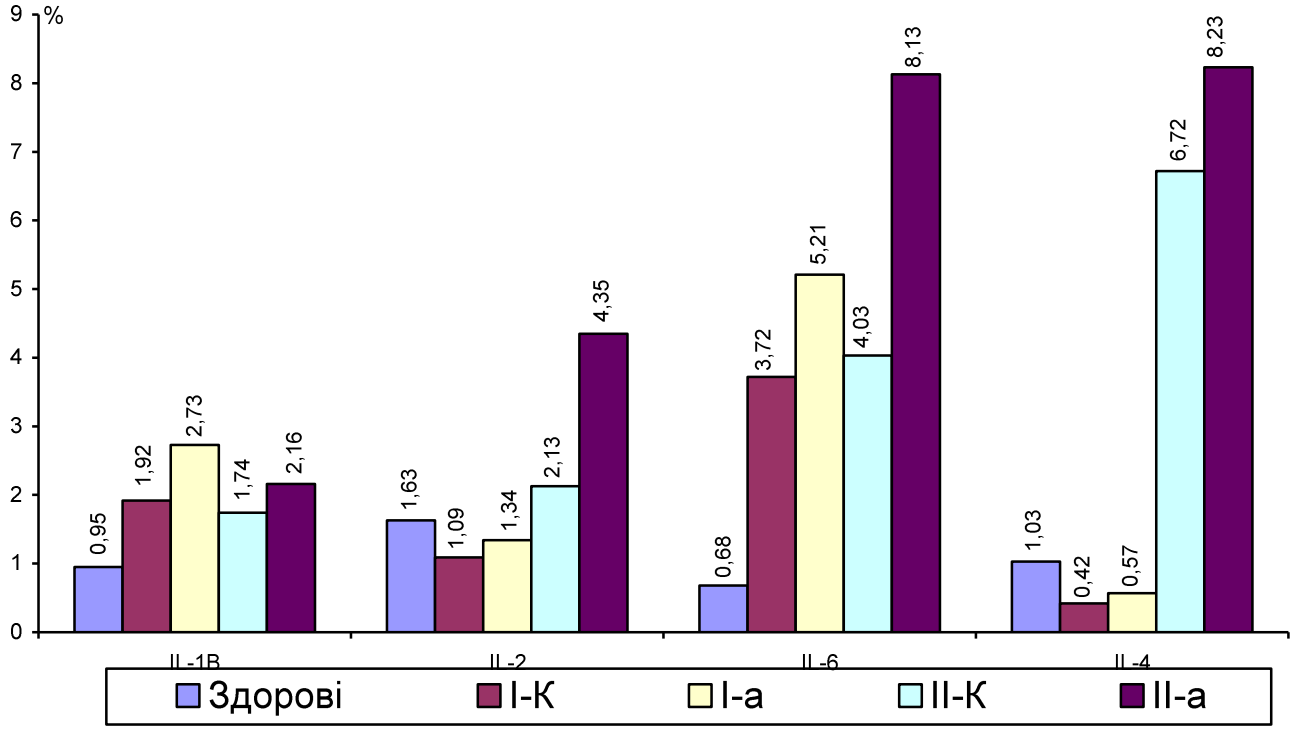

Рис.4.7. Цитокіновий профіль бронхоальвеолярного лаважу при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легень

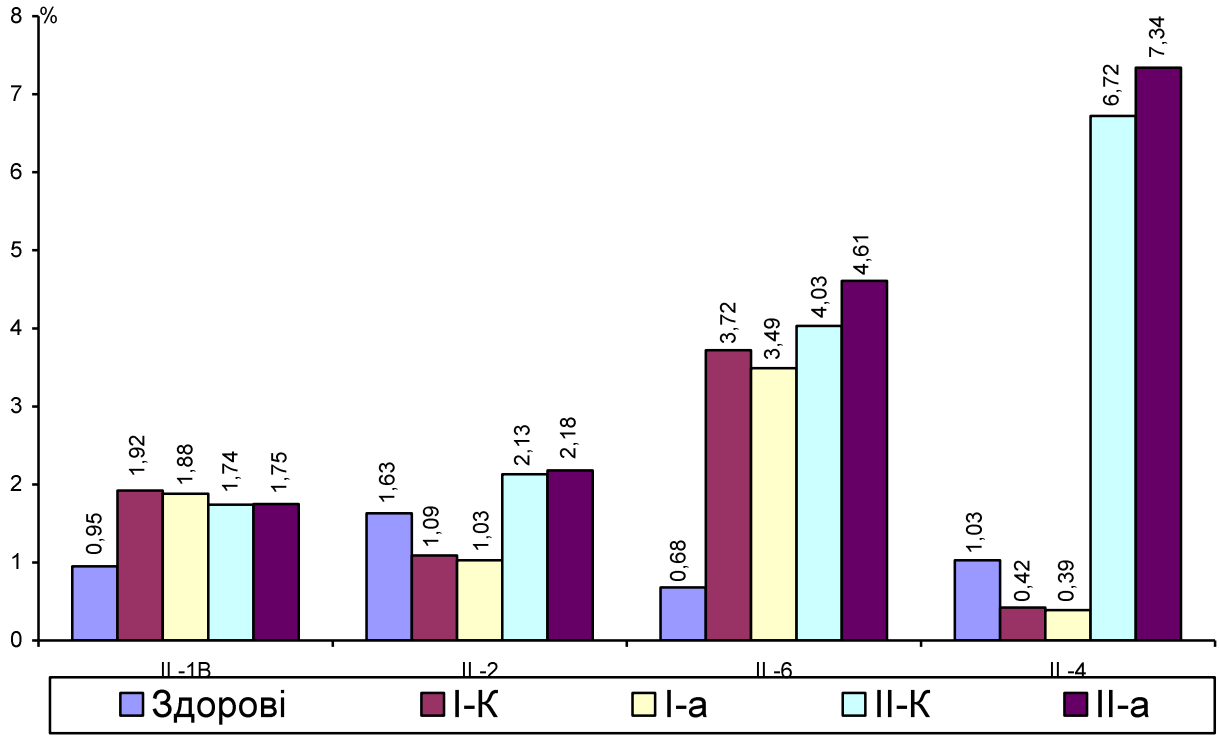

Рис.4.8. Цитокіновий профіль бронхоальвеолярного лаважу при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на пневмонію

У хворих І-К групи найбільш суттєвими були підвищення вмісту IL-1β, IL-6 та зниження IL-2 та IL-4 порівняно з нормою, а найбільш вираженими ці зміни були у хворих І-а групи. У хворих ІІ-К групи визначалися підвищеними рівні всіх цитокінів порівняно з аналогічними у здорових осіб, проте, найбільш значуще підвищувалися рівні прозапального IL-6 та протизапального IL-4.

4.4. Стан показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту

Для досягнення мети дисертаційного дослідження і поліпшення диференційної діагностики БОС, зумовленого ХОЗЛ або БА у хворих на туберкульоз легень або пневмонію, у обстежених групах пацієнтів був вивчений стан показників перекисного окислення ліпідів, який вивчали за концентрацією дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) в крові, антиоксидантного захисту – за рівнем церулоплазміну (ЦП), (табл.4.6).

Як відображено в табл.4.6, рівень ДК у пацієнтів І-К групи перевищував референтну норму у 1,5 разу (22,10 ± 0,35 ммоль/л проти 14,56 ± 0,21 ммоль/л, $p < 0,05$).

Вміст ДК в крові хворих І-а групи був найвищим серед обстежених усіх груп та, перевищував значення здорових донорів у 1,9 разу (27,83 ± 2,95 ммоль/л проти 14,56 ± 0,21 ммоль/л, $p < 0,05$) та аналогічний у І-К групі – у 1,3 разу (27,83 ± 2,95 ммоль/л проти 22,10 ± 0,35 ммоль/л, $p < 0,05$).

У осіб ІІ-а групи показник ДК в крові був вище, ніж у практично здорових у 1,5 разу (21,69 ± 2,13 ммоль/л проти 14,56 ± 0,21 ммоль/л, $p < 0,05$), але нижчим за такий в І-а групі у 1,3 разу (21,69 ± 2,13 ммоль/л проти 27,83 ± 2,95 ммоль/л, $p < 0,05$).

Таблиця 4.6

Вміст показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у крові та еритроцитах хворих обстежених груп (M ± m)

Показник	Здорові донори (n = 15)	I-К (n = 27)	I-а (n = 33)	I-б (n = 32)	II-К (n = 25)	II-а (n = 32)	II-б (n = 32)
ДК, ммоль/л	14,56 ± 0,21	22,10 ± 0,35*	27,83 ± 2,95*,Δ,**	20,93 ± 2,24*,Δ,**	18,56 ± 0,32*	21,69 ± 2,13*	16,82 ± 1,64*
МДА, ммоль/л	6,24 ± 0,42	8,35 ± 0,13*	11,23 ± 1,18*,Δ	9,85 ± 0,76*,Δ,**	7,55 ± 0,23*	9,28 ± 1,21*	7,68 ± 0,47*
ЦП, ммоль/л	1,82 ± 0,16	2,55 ± 0,06*	2,16 ± 0,11*,Δ	2,76 ± 0,16*,Δ,**	2,23 ± 0,12*	2,97 ± 0,08*, Δ,**	2,19 ± 0,11*

Примітки:

* – різниця стосовно показників у здорових донорів вірогідна ($p < 0,05$);

** – різниця між групами порівняння хворих з різною позначкою вірогідна ($p < 0,05$);

Δ – різниця з відповідною контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$).

В ІІ-К групі рівень ДК перевищував референтні значення у 1,3 разу (18,56 ± 0,32 ммоль/л проти 14,56 ± 0,21 ммоль/л, $p < 0,05$). Значення ДК у хворих І-б групи були вищими, ніж у здорових донорів, у 1,4 разу (20,93 ± 2,24 ммоль/л проти 14,56 ± 0,21 ммоль/л, $p < 0,05$), але не відрізнялися від даних І-К групи (20,93 ± 2,24 ммоль/л проти 22,10 ± 0,35 ммоль/л, $p > 0,05$). В пацієнтів ІІ-б групи вміст ДК був вище значень у практично здорових осіб у 1,2 разу (16,82 ± 1,64 ммоль/л проти 14,56 ± 0,21 ммоль/л, $p < 0,05$), але нижчим за аналогічний в групі І-б у 1,2 разу (16,82 ± 1,64 ммоль/л проти 20,93 ± 2,24 ммоль/л, $p < 0,05$). Слід зазначити, що показник ДК у пацієнтів І-а групи був вищим за аналогічний у хворих І-б групи у 1,3 разу (27,83 ± 2,95 ммоль/л проти 20,93 ± 2,24 ммоль/л, $p < 0,05$).

Рівень МДА у крові пацієнтів І-К групи переважав у 1,3 разу аналогічний у здорових донорів (8,35 ± 0,13 ммоль/л проти 6,24 ± 0,42 ммоль/л, $p < 0,05$). У хворих І-а групи вміст МДА у крові був найвищим серед обстежених усіх груп і у 1,8 разу перевищував референтну норму (11,23 ± 1,18 ммоль/л проти 6,24 ± 0,42 ммоль/л, $p < 0,05$) та у 1,3 разу – таку у І-К групі (11,23 ± 1,18 ммоль/л проти 8,35 ± 0,13 ммоль/л, $p < 0,05$).

Значення МДА у крові осіб ІІ-а групи було вищим порівняно з таким у практично здорових осіб у 1,5 разу (9,28 ± 1,21 ммоль/л проти 6,24 ± 0,42 ммоль/л, $p < 0,05$), але нижче стосовно пацієнтів І-а групи у 1,2 разу (9,28 ± 1,21 ммоль/л проти 11,23 ± 1,18 ммоль/л, $p < 0,05$).

Показник МДА крові хворих ІІ-К групи перевищував референтні значення у 1,2 разу (7,55 ± 0,23 ммоль/л проти 6,24 ± 0,42 ммоль/л, $p < 0,05$). У пацієнтів І-б групи концентрація МДА була найвищою серед осіб із БА та перевищувала аналогічну у здорових донорів у 1,6 разу (9,85 ± 0,76 ммоль/л проти 6,24 ± 0,42 ммоль/л, $p < 0,05$), а відповідну в ІІ-К групі – у 1,3 разу (9,85 ± 0,76 ммоль/л проти 7,55 ± 0,23 ммоль/л, $p < 0,05$).

У обстежених ІІ-б групи рівень МДА крові був у 1,2 разу вище референтної норми (7,68 ± 0,47 ммоль/л проти 6,24 ± 0,42 ммоль/л, $p < 0,05$), порівняним з відповідним у ІІ-К групі (7,68 ± 0,47 ммоль/л проти

7,55 ± 0,23 ммоль/л, $p < 0,05$), але нижчим за такий в І-б групі у 1,3 разу (7,68 ± 0,47 ммоль/л проти 9,85 ± 0,76 ммоль/л, $p < 0,05$).

Рівень ЦП у пацієнтів І-К групи перевищував такий у практично здорових осіб у 1,4 разу (2,55 ± 0,06 ммоль/л проти 1,82 ± 0,16 ммоль/л, $p < 0,05$), а у хворих І-а групи не відрізнявся від такого у І-К групі (2,16 ± 0,11 ммоль/л проти 2,55 ± 0,06 ммоль/л, $p > 0,05$).

Показник ЦП у осіб ІІ-а групи був вищим за відповідний у здорових донорів у 1,6 разу (2,97 ± 0,08 ммоль/л проти 1,82 ± 0,16 ммоль/л, $p < 0,05$), та за такий у І-а групі – у 1,4 разу (2,97 ± 0,08 ммоль/л проти 2,16 ± 0,11 ммоль/л, $p < 0,05$).

У обстежених ІІ-К групи значення ЦП було вищим за норму у 1,2 разу (2,23 ± 0,12 ммоль/л проти 1,82 ± 0,16 ммоль/л, $p < 0,05$). Показник ЦП у пацієнтів І-б групи перевищував референтну норму у 1,5 разу (2,76 ± 0,16 ммоль/л проти 1,82 ± 0,16 ммоль/л, $p < 0,05$). У осіб ІІ-б групи вміст ЦП в крові перевищував референтну норму у 1,3 разу (2,19 ± 0,11 ммоль/л проти 1,82 ± 0,16 ммоль/л, $p < 0,05$), та був нижчим від аналогічного в І-б групі у 1,2 разу (2,19 ± 0,11 ммоль/л проти 2,76 ± 0,16 ммоль/л, $p < 0,05$).

Таким чином, у всіх обстежених пацієнтів спостерігалася стимуляція процесів ПОЛ, яка була найбільш вираженою при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легень.

Активність процесів ПОЛ при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на пневмонію, хоча і була вищою за аналогічну у практично здорових осіб, але суттєво не відрізнялася від такої у відповідних контрольних групах.

Значення ЦП як фермента антиоксидантного захисту у всіх хворих перевищували референтну норму, але при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легень вони були найнижчими, особливо при БОС, зумовленому ХОЗЛ. При БОС, зумовленому БА у хворих на туберкульоз легень стимуляція ПОЛ супроводжувалася зростанням вмісту ЦП.

4.5. Стан протеолітичної та антитриптичної активності сироватки крові

Для з'ясування ролі протеолітичної та антитриптичної активності сироватці крові у підтриманні системного запалення та розвитку ускладнень при БОС, зумовленому ХОЗЛ або БА у хворих на туберкульоз легень або пневмонію, було проведено визначення рівнів загальної протеолітичної активності (ПА) та α_1-антитрипсину (α_1-АТ) у обстежених усіх груп (табл.4.7). Рівень ПА сироватки крові хворих І-К групи перевищував референтну норму у 1,4 разу (1,58 ± 0,09 мкмоль/л-с проти 1,16 ± 0,09 мкмоль/л-с, $p < 0,05$). У пацієнтів І-а групи значення ПА сироватки крові перевищували такі у здорових донорів у 2,6 разу (3,03 ± 0,29 мкмоль/л-с проти 1,16 ± 0,09 мкмоль/л-с, $p < 0,01$), а аналогічні у І-К групі – у 1,9 разу (3,03 ± 0,29 мкмоль/л-с проти 1,58 ± 0,09 мкмоль/л-с, $p < 0,05$). У обстежених ІІ-а групи показник ПА сироватки крові був достовірно вищим за відповідний у практично здорових осіб у 1,7 разу (1,91 ± 0,14 мкмоль/л-с проти 1,16 ± 0,09 мкмоль/л-с, $p < 0,05$), вищим за такий у І-К групі у 1,2 разу (1,91 ± 0,14 мкмоль/л-с проти 1,58 ± 0,09 мкмоль/л-с, $p < 0,05$) та нижчим за відповідний в І-а групі у 1,6 разу (1,91 ± 0,14 мкмоль/л-с проти 3,03 ± 0,29 мкмоль/л-с, $p < 0,05$). Показник ПА сироватки крові пацієнтів ІІ-К групи перевищував такий у донорів у 1,2 разу (1,41 ± 0,08 мкмоль/л-с проти 1,16 ± 0,05 мкмоль/л-с, $p < 0,05$). У хворих І-б групи рівень ПА був вищим за референтну норму у 2,2 разу (2,54 ± 0,17 мкмоль/л-с проти 1,16 ± 0,05 мкмоль/л-с, $p < 0,01$) та за відповідний у ІІ-К групі – у 1,8 разу (2,54 ± 0,17 мкмоль/л-с проти 1,41 ± 0,08 мкмоль/л-с, $p < 0,05$). У осіб ІІ-б групи значення ПА сироватки крові перевищувало референтну норму у 1,4 разу (1,68 ± 0,12 мкмоль/л-с проти 1,16 ± 0,05 мкмоль/л-с, $p < 0,05$), відповідний показник у ІІ-К групі – у 1,2 разу (1,68 ± 0,12 мкмоль/л проти 1,41 ± 0,08 мкмоль/л-с, $p < 0,05$) та було нижче за рівень в ІІ-а групі у 1,5 разу (1,68 ± 0,12 мкмоль/л-с проти 2,54 ± 0,17 мкмоль/л-с, $p < 0,05$).

Таблиця 4.7

Показники загальної протеолітичної активності та рівня α_1-антитрипсину сироватки крові хворих обстежених груп (M ± m)

Показник	Здорові донори (n = 15)	I-К (n = 27)	I-а (n = 33)	I-б (n = 32)	II-К (n = 25)	II-а (n = 32)	II-б (n = 32)
ПА, мкмоль/л-с	1,16 ± 0,05	1,58 ± 0,09*	3,03 ± 0,29*,Δ,1 **	2,54 ± 0,17*,Δ,**	1,41 ± 0,08*	1,91 ± 0,14*	1,68 ± 0,12*
α_1-АТ, мкмоль/л	30,36 ± 1,48	37,26 ± 0,03*	44,17 ± 2,18*,Δ	38,52 ± 1,76*,Δ,*	34,65 ± 0,05*	39,08 ± 0,71*	37,89 ± 1,14*

Примітки:

* – різниця стосовно показників здорових донорів вірогідна ($p < 0,05$);
** – різниця між групами порівняння хворих з різною позначкою вірогідна ($p < 0,05$);
Δ – різниця з відповідною контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$).

101

Слід відзначити, що ПА сироватки крові хворих І-а групи була також вищою за аналогічну в І-б групі у 1,2 разу (3,03 ± 0,29 мкмоль/л-с проти 2,354 ± 0,17 мкмоль/л-с, $p < 0,05$), що, на наш погляд, підтверджує більш високу активність системного запалення у хворих на ХОЗЛ на тлі туберкульозу легень порівняно з такою у хворих на БА на тлі туберкульозу легень.

Вміст α_1-АТ у пацієнтів І-К групи перевищував відповідний у практично здорових осіб у 1,2 разу (37,26 ± 0,03 мкмоль/л проти 30,36 ± 1,48 мкмоль/л, $p < 0,05$), а у хворих І-а групи – у 1,5 разу (44,17 ± 2,18 мкмоль/л проти 30,36 ± 1,48 мкмоль/л, $p < 0,05$), а аналогічний в І-К групі – у 1,2 разу (44,17 ± 2,18 мкмоль/л проти 37,26 ± 0,03 мкмоль/л, $p < 0,05$). Рівень α_1-АТ у осіб ІІ-а групи перевищував аналогічний у донорів у 1,3 разу (39,08 ± 0,71 мкмоль/л проти 30,36 ± 0,48 мкмоль/л, $p < 0,05$), несуттєво відрізнявся від такого у І-К групі (39,08 ± 0,71 мкмоль/л проти 37,26 ± 0,03 мкмоль/л, $p > 0,05$) та від даних у обстежених І-а групи (39,08 ± 0,71 мкмоль/л проти 44,17 ± 2,18 мкмоль/л, $p > 0,05$).

Рівень α_1-АТ у хворих ІІ-К групи був дещо вищим за такий у практично здорових осіб (34,65 ± 0,05 мкмоль/л проти 30,36 ± 1,48 мкмоль/л, $p > 0,05$). У обстежених І-б групи рівень α_1-АТ перевищував відповідний у донорів у 1,3 разу (38,52 ± 1,76 мкмоль/л проти 30,36 ± 1,48 мкмоль/л, $p < 0,05$) та суттєво не відрізнявся від такого у хворих ІІ-К групи (38,52 ± 1,76 мкмоль/л проти 34,65 ± 0,05 мкмоль/л, $p > 0,05$). У хворих ІІ-б групи вміст α_1-АТ сироватці крові був вищим за відповідний у здорових осіб у 1,2 разу (37,89 ± 1,14 мкмоль/л проти 30,36 ± 1,48 мкмоль/л, $p < 0,05$), суттєво не відрізняючись ані від такого у ІІ-К групі (37,89 ± 1,14 мкмоль/л проти 34,65 ± 0,05 мкмоль/л, $p > 0,05$), ані у І-б групі (37,89 ± 1,14 мкмоль/л проти 38,52 ± 1,76 мкмоль/л, $p > 0,05$).

Слід зазначити, що вміст α_1-АТ у пацієнтів І-а групи визначався вищим за такий в І-б групі у 1,15 разу (44,17 ± 2,18 мкмоль/л проти 38,52 ± 1,76 мкмоль/л, $p > 0,05$).

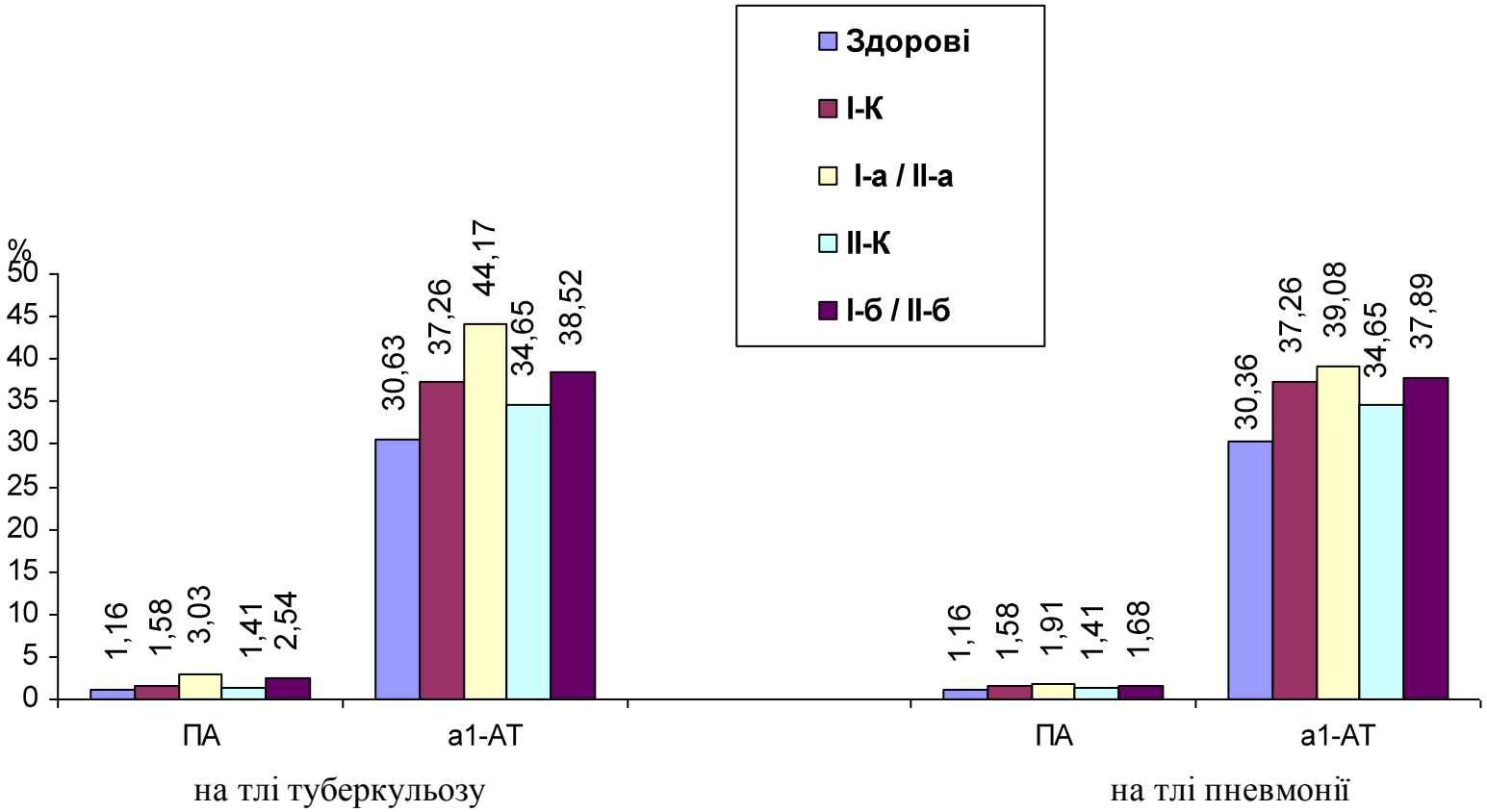

Рис. 4.9. Показники протеолітичної та антитриптичної активності сироватки крові у хворих обстежених груп

Таким чином, при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА спостерігається підвищення загальної протеолітичної активності крові із компенсаторним підвищенням вмісту α_1-АТ, найбільш вираженим у хворих на туберкульоз легень, проте, підвищення α_1-АТ у них є менш інтенсивним порівняно зі стимуляцією зростання ПА. При БОС, зумовленому ХОЗЛ або БА на тлі пневмонії, ПА та рівень α_1-АТ є також підвищеними порівняно з відповідними контрольними групами, але менш виражено, ніж на тлі туберкульозу легень. Така стимуляція протеолітичної активності та зростання рівня α_1-АТ може бути передумовою більш частих загострень при ХОЗЛ у хворих на туберкульоз легень.

4.6. Стан показників системного запалення

Для визначення вираженості системного запалення у крові досліджених пацієнтів проведено вивчення вмісту його маркера – гаптоглобіну (Нр) та рівня трансферину (Тф), (табл.4.8).

У крові хворих І-К групи рівень Нр достовірно перевищував референтну норму у 1,6 разу (1,89 ± 0,05 г/л проти 1,16 ± 0,04 г/л, $p < 0,05$), а у пацієнтів І-а групи – у 2,8 разу (3,24 ± 0,27 г/л проти 1,16 ± 0,04 г/л, $p < 0,01$) і в 1,7 разу перевищував такий в І-К групі (3,24 ± 0,27 г/л проти 1,89 ± 0,05 г/л, $p < 0,05$).

У обстежених ІІ-а групи значення Нр в крові перевищувало аналогічні у практично здорових осіб у 2,1 разу (2,43 ± 0,13 г/л проти 1,16 ± 0,04 г/л, $p < 0,05$), було нижчим за таке в І-а групі у 1,3 разу (2,43 ± 0,13 г/л проти 3,24 ± 0,27 г/л, $p < 0,05$) та переважало дані в І-К групі у 1,3 разу (2,43 ± 0,13 г/л проти 1,89 ± 0,05 г/л, $p < 0,05$).

Показник Нр в крові пацієнтів ІІ-К групи переважав дані у здорових донорів у 1,4 разу (1,57 ± 0,06 г/л проти 1,16 ± 0,04 г/л, $p < 0,05$).

У обстежених І-б групи вміст Нр переважав референтну норму у 1,9 разу (2,23 ± 0,14 г/л проти 1,16 ± 0,04 г/л, $p < 0,05$), а аналогічний

Таблиця 4.8

Стан маркерів системного запалення в крові хворих обстежених груп (M ± m)

Показник	Здорові донори (n = 15)	I-К (n = 27)	I-а (n = 33)	I-б (n = 32)	II-К (n = 25)	II-а (n = 32)	II-б (n = 32)
Нр, г/л	1,16 ± 0,04	1,89 ± 0,05*	3,24 ± 0,27$^{*,\Delta,**}$	2,23 ± 0,14$^{*,\Delta,*}$	1,57 ± 0,06*	2,43 ± 0,13$^{*,\Delta,**}$	1,47 ± 0,07*
Тф, од.	5,77±0,24	7,83 ± 0,56*	9,35 ± 0,48$^{*,\Delta}$	8,68 ± 0,39$^{*,\Delta,**}$	7,66 ± 0,32*	8,08 ± 0,62$^{*,\Delta,**}$	7,21 ± 0,65

Примітки:

* – різниця стосовно показників у здорових донорів вірогідна ($p < 0,05$);
** – різниця між групами порівняння хворих з різними позначками вірогідна ($p < 0,05$);
$^{\Delta}$ – різниця з відповідною контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$).

105

в ІІ-К групі – у 1,4 разу (2,23 ± 0,14 г/л проти 1,57 ± 0,06 г/л, p < 0,05). У осіб ІІ-б групи показник Нр перевищував норму у 1,3 разу (1,47 ± 0,07 г/л проти 1,16 ± 0,04 г/л, p < 0,05), не відрізнявся від такого в ІІ-К групі (1,47 ± 0,07 г/л проти 1,57 ± 0,06 г/л, p > 0,05), але визначався нижчим, ніж в І-б групі у 1,5 разу (1,47 ± 0,07 г/л проти 2,23 ± 0,14 г/л, p < 0,05).

Рівень Тф у пацієнтів І-К групи перевищував аналогічний у донорів у 1,4 разу (7,83 ± 0,56 од. проти 5,77 ± 0,24 од., p < 0,05). У обстежених І-а групи вміст Тф перевищував норму у 1,6 разу (9,35 ± 0,48 од., проти 5,77 ± 0,24 од., p < 0,05), а рівень в І-К групі – у 1,2 разу (9,35 ± 0,48 од., проти 7,83 ± 0,56 од., p < 0,05). У осіб ІІ-а групи показник Тф крові переважав такий у практично здорових осіб у 1,4 разу (8,08 ± 0,62 од. проти 5,77 ± 0,24 од., p < 0,05) і суттєво не відрізнявся від аналогічного хворих І-К групи (8,08 ± 0,62 од. проти 7,83 ± 0,56 од., p > 0,05).

У обстежених ІІ-К групи вміст Тф перевищував відповідний у здорових донорів у 1,3 разу (7,66 ± 0,32 од проти 5,77 ± 0,24 од., p < 0,05). Концентрація Тф у хворих І-б групи перевищувала відповідну у здорових осіб у 1,5 разу (8,68 ± 0,39 од. проти 5,77 ± 0,24 од., p < 0,05), а у ІІ-К групі – у 1,13 разу (8,68 ± 0,39 од. проти 7,66 ± 0,32 од., p > 0,05).

Значення Тф у пацієнтів ІІ-б групи були вищими за значення референтної норми у 1,2 разу (7,21 ± 0,65 од проти 5,77 ± 0,24 од., p < 0,05), але нижчими за аналогічні в І-б групі також у 1,2 разу (7,21 ± 0,65 од проти 8,68 ± 0,39 од., p < 0,05) та не відрізнявся від такого у ІІ-К групі (7,21 ± 0,65 од проти 7,66 ± 0,32 од., p > 0,05).

Таким чином, у хворих обстежених груп була встановлена наявність системного запалення за підвищеним вмістом Нр і компенсаторним підвищенням Тф, найбільш виражено при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легень.

При БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на пневмонію, вміст показників системного запалення суттєво не відрізнявся від такого у відповідних контрольних групах, вірогідно перевищуючи норму, що може

вказувати на епізодичність та ефективне вилікування від пневмонії у обстежених пацієнтів.

Таким чином, основними ланками патогенезу при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у пацієнтів на туберкульоз легень, є дисфункція імунної системи з пригніченням клітинної ланки – як хелперної, так і супресорної у хворих на ХОЗЛ та хелперної – у хворих на БА зі стимуляцією В-клітинної ланки імунітету. При БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на пневмонію не виявлено суттєвого впливу на показники клітинного імунітету. Найвищі значення прозапальних IL-1β, IL-6 спостерігаються також у сироватці крові та рідині бронхоальвеолярного лаважу при БОС, зумовленому ХОЗЛ у хворих на туберкульоз легень, що також супроводжується зниженням у них вмісту IL-2 і IL-4. При БОС, зумовленому БА у хворих на туберкульоз найбільше значення для підтримання системного та місцевого запалення має підвищення вмісту IL-4 та IL-6 у сироватці крові та рідині бронхоальвеолярного лаважу. Підвищенню вмісту прозапальних цитокінів у всіх пацієнтів сприяє стимуляція ПОЛ та протеолітичної активності крові із компенсаторним підвищенням рівнів α_1-АТ та ЦП, що найбільше виражено у пацієнтів при туберкульозі легень.

При БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легень або пневмонію, визначається синдром системного запалення за рівнем Нр та компенсаторним підвищенням Тф, що найбільш виражено у хворих на ХОЗЛ. Активація ПОЛ та ПА із підвищенням вмісту Нр при БОС, зумовленому ХОЗЛ у хворих на пневмонію свідчить про можливість у них більш частих загострень та ускладнень.

Наведені дані відображені у наступних основних публікаціях:

1. Дисбаланс інтерлейкінового профілю сироватки крові при туберкульозі та неспецифічних запальних захворюваннях легень [Текст] / І. Г. Ільницький, О. П. Костик, Х. І. Вольницька [та ін.] // Львівський медичний часопис.– Том XIV. – 2008. – Додаток 1. – С. 82–84.

2. ХОЗЛ – організаційно-методичні, діагностичні та лікувально-профілактичні аспекти проблеми [Текст]/І.Г. Ільницький, О. О. Тарасюк, Х. І. Вольницька [та ін.] // Матеріали наук.-практ.конф.“Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни” // Львів. 2007. – Випуск 5. – С. 56–59.
3. Інтерлейкіни сироватки крові при туберкульозі і неспецифічних захворюваннях легень [Текст] / І. Г. Ільницький, Л. І. Білозір, Х. І. Вольницька [та ін.] // Матеріали наук.-практ.конф.«Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» – Львів, 2013. – Випуск 10. – С. 370–373.
4. Вольницька, Х. І. Імунологічні критеріїі верифікації хронічного обструктивного захворювання легень і бронхіальної астми у хворих з бронхообструктивним синдромом після завершення лікування туберкульозу або пневмонії [Текст] / Х.І.Вольницька, І.Г.Ільницький, О.П.Костик, Л.І.Білозір // Львівський клінічний вісник. – 2014. – № 3. – С. 39–44.
5. Ільницький, І. Г. Діагностична інформативність цитокінів при хроніному обструктивному захворюванні легень та бронхіальній астмі у хворих фтизіопульмонорлогічного профілю / І. Г. Ільницький, О. П. Костик, Х.І.Вольницька // Галицький лікарський вісник.– 2014. № 4. – С. 32–35.

РОЗДІЛ 5
ТЕХНОЛОГІЯ МАТЕМАТИЧНОЇ ВЕРИФІКАЦІЇ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ АБО ПНЕВМОНІЮ

Для визначення діагностичної інформативності виявлених клінічних та патогенетичних показників при проведенні верифікації бронхообструктивного синдрому (БОС) у хворих на туберкульоз легень або пневмонію, у обстежених хворих були опрацьовані результати клінічних, інструменттальних та лабораторних досліджень за допомогою методів математичної статистики.

Величина діагностичної інформативності клінічних, загальнолабораторних, інструментальних, імунологічних та біохімічних ознак в балах при БОС, зумовленому ХОЗЛ (І-а група) або БА (І-б група) у хворих на туберкульоз легень або пневмонію наведена в табл.5.1, 5.2, 5.3.

Як видно з даних табл.5.1, обрані ознаки дозволяють встановити ймовірність поставленого діагнозу ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легень на 95 %, оскільки різниця суми балів становила 21,3, а ймовірність помилкового діагнозу – менше 5 %.

Згідно бальної системи, найбільш інформативними при верифікації БОС для діагностики ХОЗЛ у хворих на туберкульоз легень були наступні анамнестичні та клінічні прояви: змішана задишка, стаж паління, часті загострення на тлі ГРВІ, чоловіча стать, наявність продуктивного кашлю із виділенням гнійного мокротиння, обмежена екскурсія грудної клітки, наявність дифузного гнійного або катарально-гнійного ендобронхіту, полісегментарного пневмофіброзу із деформацією структури легень та поодинокими петрифікатами.

Для оцінки інформативності симптомів з метою верифікації БОС для діагностики ХОЗЛ аналізували показники, які переважали величину 1 бала і не були характерні для туберкульозу легенів.

Таблиця 5.1

Інформативність клінічних проявів та анамнестичних даних при БОС, зумовленому ХОЗЛ або БА у хворих на туберкульоз легень (в балах)

№	Ознаки і симптоми	Бали	
		І-а група (n = 33)	І-б група (n = 32)
1.	Стать:		
	- чоловіча	1,7*	0,2
	- жіноча	0,6	1,6*
2.	Екскурсія грудної клітки		
	- обмежена	1,8*	0,9
	- у нормі	0,7	2,1*
3.	Температура тіла:	0,8	0,2
	- субфебрильна	0,2	0,7
	- нормальна		
4.	Задишка:		
	- експіраторна	4,7	13,6*
	- змішана	6,8*	4,3
5.	Приступи:		
	- ядухи	0	18,2*
	- відчуття стиснення в грудях	8,4	10,8
6.	Кашель:		
	- сухий	5,8	12,2*
	- продуктивний	8,8	0,4
7.	Мокротиння:		
	- слизове	0,2	0,5
	- слизово-гнійне	2,3	1,7
	- гнійне	3,0*	0,1
8.	Обтяжений алергологічний анамнез	0,7	6,6*
9.	Вік, у якому почали хворіти:		
	- до 35 років	0,7	2,1*
	- після 35 років	1,8*	0,4
10.	Шкідливі звички (тютюнопаління)	3,8*	1,0
11.	Особливості рентгенологічної картини:		
	- емфізема та вогнищевий пневмофіброз	1,2*	0,2
	- емфізема та полісегментарний пневмофіброз	3,2*	3,8
Всього балів		58,8	80,1*

Примітка. *- різниця між групами спостережень вірогідна ($p < 0,05$).

Отже, якщо пацієнт, хворий на туберкульоз легень, має чоловічу стать (1,7 бала), вік після 35 років (1,8 бала), палить (3,8 бала), в нього змішана задишка (6,8 бала), продуктивний кашель із виділенням гнійного або слизово-гнійного мокротиння, періодичні відчуття стиснення в грудях (8,4 бала), то в нього на тлі туберкульозу легенів слід верифікувати ХОЗЛ.

Якщо це – жінка у віці до 35 років (2,1 бала) із обтяженим алегрологічним анамнезом (6,6 бала), експіраторною задишкою (13,6 бала), сухим кашлем (12,2 бала), нападами ядухи (18,2 бала) слід провести ретельне обстеження з метою верифікації БА, яка розвинулася на тлі туберкульозу легенів.

Інформативність симптомів при БОС, зумовленому ХОЗЛ або БА у хворих на пневмонію також дозволяє правильно встановити діагноз бронхообструктивного захворювання, оскільки різниця балів між обома групами хворих складала 13,4 бали (табл.5.2).

Для коректної діагностики ХОЗЛ або БА треба враховувати однонаправлену симптоматику, яка має високу бальну інформативність і для хворих на ХОЗЛ.

Таблиця 5.2

Інформативність клінічних проявів та анамнестичних даних при БОС, зумовленому ХОЗЛ або БА у хворих на пневмонію (в балах)

№	Ознаки і симптоми	Бали	
		II-а група (n=32)	II-б група (n=32)
1	2	3	4
1.	Стать: - чоловіча - жіноча	 1,6* 0,5	 0,4 1,8*
2.	Екскурсія грудної клітки - обмежена - у нормі	 0,9* 0,4	 0,8 2,2*

1	2	3	4
3.	Температура тіла: - субфебрильна - нормальна	 0,9 0,3	 0,3 1,9
4.	Задишка: - експіраторна - змішана	 4,4 4,3*	 12,6* 0,4
5.	Приступи: - ядухи - відчуття стиснення в грудях	 0 8,4	 18,2* 0,8
6.	Кашель: - сухий - продуктивний	 5,8 8,8	 12,2* 0,4
7.	Мокротиння: - слизове - слизово-гнійне - гнійне	 0,2 0,9 3,2*	 1,7 0,2 0,1
8.	Обтяжений алергологічний анамнез	0,6	6,9*
9.	Вік, у якому почали хворіти: - до 35 років - після 35 років	 0,6 1,7*	 2,0* 0,3
10.	Шкідливі звички (тютюнопаління)	3,9*	0,8
11.	Особливості рентгенологічної картини: - емфізема та вогнищевий пневмофіброз - емфізема та полісегментарний пневмофіброз	 1,3* 1,4*	 0,3 0,2
Всього балів		51,5	64,9*

Примітка. *- різниця між групами спостереження вірогідна ($p < 0,05$).

Таблиця 5.3

Інформативність результатів лабораторних та інструментальних обстежень при БОС, зумовленому ХОЗЛ або БА у хворих на туберкульоз легень (в балах)

№ п/п	Ознаки і симптоми	Бали	
		І-а група (n=33)	І-б група (n=32)
1	2	3	4
1.	Зміни в гемограмі периферійної крові: - еозинофілія - лейкоцитоз >10	 0,4 1,9	 5,8* 0,1
2.	Зміни показників клітинного імунітету: - зниження функціональної активності Т-лімфоцитів (РБТЛ з ФГА) - зниження субпопуляційного складу Т-лімфоцитів - підвищення CD_{22}^{+}-клітин	 2,7* 0,8 0,9	 0,8 0,4 1,1*
3.	Зміни показників гуморального імунітету: - IgG - IgE - ЦІК	 2,2* 0 2,5	 0 6,1* 0,8
4.	Інтерлейкіни сироватки крові: - IL-1ß - IL-2 - IL-6 - TNF-α - IL-4	 0,6 0,8* 0,4 0,2 0,2	 0,2 0,1 0,1 0,1 0,6
5.	Активація біохімічних показників: - загальна протеолітична активність (ПА) - антитриптична активність (α_1- АТ)	 0,4 0,4	 0,1 0,2
6.	Білки сироватки крові: - Нр - Тф - ЦП	 0,3 0,2 0,5	 0,2 0,1 0,3
7.	Перекисне окислення ліпідів: - ДК - МДА	 0,6 0,4	 0,3 0,2

1	2	3	4
8.	Рідина бронхоальвеолярного лаважу: - IL-1ß - IL-2 - IL-6 - IL-4	 2,4 0,5 0,8 0,4	 1,5 0,7 3,8* 5,2*
9.	Функція зовнішнього дихання: - зниження $ОФВ_1$ - зниження $ОФВ_1$/ФЖЕЛ	 1,6 1,4	 0,6 0,5
10.	Зворотність бронхообструкції: - зростання $ОФВ_1$ - зростання $ОФВ_1$/ФЖЕЛ	 0,5 0,9	 2,2* 2,0
	Всього балів:	24,9	34,1

Примітка. * - різниця між групами спостережень вірогідна ($p < 0,05$).

Як видно з даних табл.5.3, з урахуванням різниці між сумою балів (9,2 бала), дані лабораторних та інструментальних обстежень не дозволяють диференціювати ХОЗЛ або БА у хворих на пневмонію, що підкреслює їх інформативність як додаткових методів дослідження, а основними залишаються клінічні і анамнестичні дані, до яких треба додати інші показники для постановки коректного діагнозу.

Найбільшу діагностичну інформативність при верифікації БОС для діагностики ХОЗЛ у хворих на туберкульоз легень має лейкоцитоз (1,9 бала), зниження РБТЛ з ФГА (2,7 бала), підвищення IgG (2,2 бала) та ЦІК (2,5 бала), підвищення IL-1β в рідині БАЛ (2,4 бала), зниження $ОФВ_1$ (1,6 бала) та зниження $ОФВ_1$/ФЖЕЛ (1,4 бала).

Найбільшу діагностичну інформативність при верифікації БОС для діагностики БА у хворих на туберкульоз легень мають еозинофілія крові (5,8 бала), підвищення CD_{22}^{+}-клітин (1,1 бала), IgE (6,1 бала), підвищення IL-1β в рідині БАЛ (1,5 бала), IL-6 (3,8 бала), IL-4 (5,2 бала), зростання $ОФВ_1$ та $ОФВ_1$/ФЖЄЛ у тесті на зворотність бронхіальної обструкції (відповідно 2,2 і 2,0 бала). Бальна оцінка інформативності даних лабораторних та інструментальних обстежень при БОС, зумовленому ХОЗЛ або БА у хворих на пневмонію відображена в табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Інформативність даних лабораторних та інструментальних методів обстеження при БОС, зумовленому ХОЗЛ або БА у хворих на пневмонію (в балах)

№ п/п	Ознаки і симптоми	Бали	
		II-а група (n = 32)	II-б група (n = 32)
1	2	3	4
1.	Зміни в гемограмі периферійної крові:		
	- еозинофілія	0,4	5,6*
	- лейкоцитоз > 10	1,8	0,7
2.	Зміни показників клітинного імунітету:		
	- зниження функціональної активності		
	- Т-лімфоцитів (РБТЛ з ФГА)	2,4*	0,7
	- зниження субпопуляційного складу		
	- Т-лімфоцитів	0,8	0,5
	- CD_{22}^{+}-клітин	0,8	1,8*
3.	Зміни показників гуморального імунітету:		
	- IgG	2,1*	0
	- IgE	0	5,9*
	- ЦІК	2,3*	0,7
4.	Інтерлейкіни сироватки крові:		
	- IL-1ß	0,7	0,3
	- IL-2	0,7*	0,1
	- IL-6	0,5	0,6
	- TNF-α	0,2	0,6
	- IL-4	0,1	1,9*
5.	Активація біохімічних показників:		
	- загальна протеолітична активність (ПА)	0,3	0,1
	- антитриптична активність (α_1- АТ)	0,3	0,3
6.	Білки сироватки крові:		
	- Нр	0,4	0,1
	- Тф	0,2	0,1
	- ЦП	0,6	0,3
7.	Перекисне окислення ліпідів:		
	- ДК	0,5	0,2
	- МДА	0,4	0,2
8.	Рідина бронхоальвеолярного лаважу:		
	- IL-1ß	2,2	1,2
	- IL-2	0,4	0,6
	- IL-6	0,7	1,9*
	- IL-4	0,4	3,0*

1	2	3	4
9.	Функція зовнішнього дихання: - зниження $ОФВ_1$ - зниження $ОФВ_1$/ФЖЕЛ <70 %	 1,7 1,5	 0,6 0,3
10	Зворотність бронхіальної обструкції: - зростання $ОФВ_1$ - зростання $ОФВ_1$/ФЖЕЛ	 0,4 0,6	 2,0* 1,9*
	Всього балів:	23,4	36,1

Примітка. * - різниця між групами спостережень вірогідна ($p < 0,05$).

Як видно з даних табл.5.4, різниця показників між ІІ-а та ІІ-б групами становила 12,7 балів, тобто була діагностично не інформативною для верифікації діагнозів ХОЗЛ або БА, підкреслюючи додаткову інформативність запропонованого комплексу у процесі постановки діагнозу. Бальна інформативність симптомів була односпрямованою із хворими на ХОЗЛ.

Наприклад, для хворих на ХОЗЛ на тлі пневмонії найбільш інформативними ознаками у період загострення ХОЗЛ були лейкоцитоз (1,8 бала), зниження РБТЛ з ФГА (2,4 бала), підвищення IgG та ЦІК (відповідно 2,1 та 2,3 бала), підвищення IL-1β в рідині БАЛ (2,2 бала), зниження $ОФВ_1$ та $ОФВ_1$/ФЖЄЛ (відповідно 1,7 та 1,5 бала).

Для пацієнтів ІІ-б групи найбільш інформативними були наявність еозинофілії периферійної крові (5,6 бала), підвищення кількості CD_{22}^{+}-клітин (1,8 бала), IgE (5,9 бала), IL-4 в сироватці крові (1,9 бала), IL-1β в рідині БАЛ (1,2 бала), зростання $ОФВ_1$ та $ОФВ_1$/ФЖЄЛ в тесті на зворотність бронхіальної обструкції (відповідно 2,0 та 1,9 бала).

Таким чином, метод математичної верифікації БОС, зумовленого ХОЗЛ або БА у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію виявив інформативність клінічних проявів та анамнестичних даних. Самостійна інформативність додаткових обстежень у вигляді комплексу лабораторних та інструментальних даних виявилася низькою, їх слід застосовувати у складних діагностичних ситуаціях.

При цьому, серед додаткових даних, що мають високу інформативність для діагностики ХОЗЛ при БОС у хворих на туберкульоз легень або пневмонію зберігають одні і ті ж показники, серед яких: лейкоцитоз більше $10x10^9$/л, зниження РБТЛ з ФГА, підвищення IgG та ЦІК, підвищення IL-1β в рідині БАЛ, зниження $ОФВ_1$ та зниження $ОФВ_1$/ФЖЕЛ.

В якості додаткових даних для діагностики БА при БОС у хворих на туберкульоз легень або пневмонію слід вказати на еозинофілію крові, підвищення вмісту CD_{22}^+-клітин, IgE, підвищення в рідині БАЛ концентрації IL-1β (1,5 бала), IL-6 (3,8 бала), IL-4 (5,2 бала), зростання $ОФВ_1$ та $ОФВ_1$/ФЖЄЛ у тесті на зворотність бронхіальної обструкції (відповідно 2,2 і 2,0 бала).

Підвищення інформативності вмісту цитокінів в рідині бронхоальвеолярного лаважу у хворих на БА на тлі туберкульозу легень або пневмонії підтверджує переважання місцевого запалення над системним у цих хворих, порівняно з хворими на ХОЗЛ на тлі туберкульозу легень або пневмонії. У них переважають ознаки системного запалення (лейкоцитоз, напруженість неспецифічного імунного захисту - підвищення IgG, підвищення вмісту IL-1β у рідині БАЛ).

Такти чином, застосування методів математичної верифікації діагнозів ХОЗЛ або БА при БОС у хворих на туберкульоз легень або пневмонію продемонструвало діагностичну інформативність рутинних клінічних або анамнестичних даних, до яких при складнощах диференціювання за наявності синдрому бронхіальної обструкції слід додати комплекс лабораторних показників та інструментальних даних. Проте, самостійної діагностичної цінності для діагностики того чи іншого захворювання із синдромом бронхіальної обструкції, вони не мають.

Метод математичної верифікації із бальною оцінкою симптомів надає можливість діагностики ХОЗЛ або БА у складних діагностичних ситуаціях.

За матеріалами вказаних досліджень здійснені наступні публікації:

1. Інформаційні технології в умовах доказової медицини − перспективи їх застосування у фтизіатрії і пульмонології [Текст] / І. Г. Ільницький, М. О. Петришин, В. А. Павлиш, Х І. Вольницька // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – №2. – 2008. – С.103–105.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Однією із актуальних проблем сучасної медицини стало значне поширення хвороб органів дихання, що спричинило ріст захворюваності, інвалідності та смертності від цієї патології [17, 29, 41, 169, 184]. В індустріально розвинених країнах спостерігається ріст захворюваності на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальну астму (БА), пневмонії, а у країнах з соціально-економічними проблемами до цих захворювань доєднався туберкульоз [185, 275, 310, 315]. На певному етапі свого розвитку ці захворювання мають однакові симптоми і синдроми і, зокрема, бронхообструктивний синдром (БОС) [54, 56], що вимагає верифікації діагнозу для проведення адекватної терапії. Захворюваність і поширеність ХОЗЛ і туберкульозу неухильно ростуть у всьому світі, що вказує на зв'язок цих захворювань і взаємний вплив у їх виникненні [184, 188, 189]. Така ж тенденція характерна і для захворюваності на БА, на яку у світі зараз хворіє близько 300 млн. людей, а до 2020 року потенційно їх стане біля 400 млн. [19, 58, 164, 245, 265, 305, 316]. Негативна динаміка пульмонологічних захворювань зумовлена значним забрудненням довкілля, широким розповсюдженням тютюнопаління, більш частим вживанням ксенобіотиків у побуті, безконтрольним використанням медикаментозних препаратів, особливо антибіотиків, шкідливими звичками, стресами, що приводить до зниження загальних і локальних адаптаційно-захисних систем і механізмів організму [22, 30, 42, 44, 191, 229]. За даними Європейського респіраторного товариства, тільки 20 % випадків захворювання на ХОЗЛ діагностуються вчасно, інші майже 80 % випадків – ні, значні діагностичні проблеми виникають і у пацієнтів із БА [232, 235, 257, 252].

З урахуванням зростання розповсюдженості туберкульозу легенів [115, 186, 190], захворювання на ХОЗЛ або БА почали часто перебігати на тлі туберкульозу [53, 54, 55, 56, 118, 119]. Наявність туберкульозу легень у пацієнтів із ХОЗЛ прискорює процеси розвитку фіброзу легень [96, 120],

ускладнює своєчасну діагностику БА [118, 119], а наявність пневмонії погіршує клінічний перебіг і прогноз для пацієнтів із ХОЗЛ [122, 125], є фактором ризику обтяження перебігу БА та збільшення обсягу її лікування [58, 199]. Діагностика і ведення хворих на ХОЗЛ або БА за наявності у них туберкульозу легень або пневмонії, які змінюють клінічний перебіг кожного із бронхообструктивних захворювань, викликають значні складнощі, що потребує розробки нових, патогенетично обґрунтованих алгоритмів, і є актуальною проблемою сучасної пульмонології [47, 188, 212, 274, 280, 281, 285, 292].

З урахуванням вище наведеного метою нашої роботи було підвищити ефективність диференційної діагностики бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію на основі вивчення клінічних і патогенетичних особливостей їх перебігу у даної категорії хворих.

Обстеження проведено у 181 пацієнта, серед яких 27 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), 65 осіб з бронхообструктивним синдромом (БОС) на тлі туберкульозу, 25 осіб, хворих на бронхіальну астму (БА), 64 особи з бронхообструктивним синдромом на тлі пневмонії. Всі пацієнти перебували на лікуванні у пульмонологічному та терапевтичних відділеннях Львівського регіонального фтизіопульмонологічного клінічного лікувально-діагностичного центру у 2008-2014 роках.

Верифікацію бронхолегеневих захворювань у досліджуваних хворих проводили згідно наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" [111], наказ МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 р. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації меддопомоги при туберкульозі" [112], наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. " Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень" [113], наказ МОЗ України

№ 868 від 08.10.2013 р. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомогои при бронхіальній астмі" [114].

Обстежені хворі були розподілені на наступні групи: І-а групу склали 33 пацієнти з БОС, зумовленим ХОЗЛ у хворих на туберкульоз. Серед них чоловіків було 21 (63,6 %), жінок – 12 (36,4 %); ІІ-а групу склали 32 пацієнти з БОС, зумовленим БА у хворих на туберкульоз. Серед них було 19 (59,4 %) чоловіків та 13 (40,6 %) жінок; першу контрольну групу (І-К) склали 27 хворих на ХОЗЛ, серед яких чоловіків було 18 (66,7 %) та 9 (33,3 %) – жінок; І-б групу склали 32 пацієнти з БОС, зумовленим ХОЗЛ у хворих на пневмонію. Серед них було 10 (31,3 %) чоловіків та 22 (68,7 %) жінки; ІІ-б групу склали 32 пацієнти з БОС, зумовленим БА у хворих на пневмонію. Серед них чоловіків було 12 (37,5 %), жінок – 20 (62,5 %); другу контрольну групу (ІІ-К) склалили 25 хворих на БА, серед яких було 9 (36,0 %) чоловіків та 16 (64,0 %) жінок.

Лікування в стаціонарі включало призначення комбінації фенотерол/ іпратропія бромід у краплях або β_2-агоністів короткої дії (сальбутамол) за допомогою небулайзеру «Omron X», системних глюкокортикостероїдних (ГКС) препаратів (преднізолон, дексаметазон, бетаметазон) внутрішньовенно, при стабілізації стану хворого призначали β_2-агоністи короткої дії через спейсер та пролонгованої дії (сальметерол, формотерол) – в комбінації з інгаляційними ГКС препаратами (будесонід, флутиказон) у відповідній дозі через небулайзер та дозовані інгалятори, муколітичні та мукорегуляторні засоби (ацетилцистеїн, амброксол або сиропи з їх вмістом), за необхідності – теофіліни пролонгованої дії перорально (амінофілін), антигістамінні препарати другого та третього покоління (лоратадин, цетиризин, фексофенадин), інгібітори лейкотрієнових рецепторів – монтелукаст у дозі 10 мг (1 табл) ввечері – для пацієнтів із БА, або антибіотикотерапія згідно наказів МОЗ України № 128 та № 555, № 868.

Для розробки референтної норми деяких біохімічних та імунологічних показників були обстежені 15 здорових донорів у тому ж віковому та гендерному діапазоні.

При поступленні в стаціонар у частини пацієнтів в кожній з обстежених груп визначався синдром загальної інтоксикації, що проявлявся головним болем, зниженням апетиту, підвищенням температури тіла до субфебрильних цифр. Синдром респіраторних порушень характеризувався задишкою, яка носила експіраторний або змішаний характер, нападами ядухи або відчуттям стиснення в грудній клітці, кашлем сухим (непродуктивним) або продуктивним (вологим) із виділенням від 5 до 30 мл слизового, слизово-гнійного або гнійного мокротиння.

На початку спостереження субфебрильна температура у пацієнтів І-а групи спостерігалася у 3,2 разу частіше, ніж у хворих І-б групи (69,7 % проти 21,9 %) проте суттєвих розбіжностей в І-а та І-б групах за рівнем температури з хворими відповідних контрольних груп не було.

Експіраторна задишка у пацієнтів І-а групи зустрічалася у 1,9 разу рідше, ніж у хворих І-К групи (36,4 % проти 70,4 %) та майже у 2 рази рідше, ніж у хворих ІІ-а групи (36,4 % проти 71,9 %, $p < 0,05$). В І-а групі переважною скаргою була змішана задишка, яка зустрічалася у пацієнтів І-а групи у 1,7 разу, а у хворих І-б групи – у 1,3 разу частіше, ніж експіраторна (63,6 % проти 36,4 % та 56,2 % проти 43,8 %). Змішана задишка також зустрічалася частіше серед пацієнтів, що перенесли у минулому туберкульоз легенів, ніж у пацієнтів, що перехворіли на пневмонію (63,6 % та 56,2 % проти 28,1 %, $p < 0,05$).

Приступи ядухи реєструвалися у пацієнтів І-а групи у 1,3 разу частіше порівняно з хворими І-К групи (24,2 % проти 18,5 %). Проте, у хворих ІІ-а групи ядуха зустрічалася майже в 2 рази рідше, ніж у пацієнтів, які завершили основний курс антимікобактеріальної терапії (12,5 % проти 24,2 %, $p < 0,05$). Найчастішою скаргою у хворих ІІ-а групи було відчуття стиснення в грудях (28 хворих – 87,5 %).

У обстежених І-б групи найбільш часто виникали саме приступи ядухи, частота яких незначно відрізнялася від такої у пацієнтів ІІ-К та ІІ-б групи, проте, відчуття стиснення в грудях було у 4 рази частішою скаргою у пацієнтів І-б групи, ніж у пацієнтів ІІ-б групи (25,0 % проти 6,2 %, $p < 0,05$).

Скарги на сухий кашель у 2,7 разу частіше висловлювали пацієнти І-а групи, ніж хворі І-К групи (39,4 % проти 14,8 %). В той же час, у обстежених ІІ-а групи частота сухого кашлю не відрізнялась від такої в І-К групі (15,6 % проти 14,8 %). Найчастішою скаргою хворих І-а групи був вологий кашель, який турбував їх у 1,5 разу частіше, ніж сухий (60,6 % проти 39,4 %), але зустрічався у 1,4 разу рідше, ніж в ІІ-а групі (60,6 % проти 84,4 %, $p < 0,05$). В І-б групі найчастіше хворі скаржилися на сухий кашель (31,3 %).

Скарги на сухий кашель у хворих І-б групи зустрічалися у 2,2 разу частіше, ніж вологий (68,7 % проти 31,3 %), проте в 1,3 разу рідше, порівняно з такими у хворих ІІ-К групи (68,7 % проти 88,0 %), та у 1,3 разу рідше стосовно обстежених ІІ-б групи (68,7 % проти 87,5 %, $p < 0,05$).

Хворі І-а, І-К та ІІ-а груп виділяли гнійне мокротиння з однаковою частотою (відповідно 62,5 %, 74,1 % та 75,0 %, $p < 0,05$). Пацієнти І-б групи найчастіше відхаркували слизове або слизово-гнійне мокротиння дещо частіше, ніж у ІІ-К та ІІ-б групах (6,3 % і 12,5 % проти 6,3 %).

Стаж паління у хворих І-а групи складав $(32,2 \pm 1,3)$ роки; індекс пачко/років дорівнював $(23,3 \pm 3,7)$ у.о., у пацієнтів ІІ-а групи стаж паління дорівнював $(32,3 \pm 1,4)$ роки; індекс пачко/років – $(24,8 \pm 3,5)$ у.о. Серед хворих І-б групи палили 7 (10,9 %) осіб, індекс пачко-років у них складав $(6,4 \pm 0,5)$ у.о.

Застосування методів фізикального обстеження продемонструвало, що їх найбільш суттєва перкуторна та аускультативна динаміка на тлі лікування загострення мала місце в групах хворих І-К, І-а та ІІ-а. В групах хворих ІІ-К, І-б та ІІ-б динаміка фізикальної симптоматики протягом лікування не була вираженою.

У більшості хворих І-К, І-а та ІІ-а груп була циліндрична форма

грудної клітки, у них же прослуховувався коробковий перкуторний звук. Притуплений перкуторний звук у обстежених І-а групи визначався у 3 разу частіше, ніж в І-К групі (33,3 % проти 11,1 %), а в ІІ-а групі кількість хворих, що його мали, не відрізнялася від контрольних цифр (12,4 % проти 11,1 %). Притуплення перкуторного звука зустрічалося також частіше у хворих І-б групи і супроводжувалося обмеженням рухливості нижнього легеневого краю.

Наявність притуплення перкуторного звуку при фізикальному обстеженні пацієнтів І-а та І-б груп можна пояснити змінами у щільності легеневої тканини після перенесеного туберкульозу легенів.

Таким чином, однією із провідних скарг при БОС, зумовленого ХОЗЛ або БА у хворих на туберкульоз легенів, порівняно зі скаргами при БОС, зумовленого ХОЗЛ або БА у хворих на пневмонію можна вважати задишку, яка носила змішаний характер, кашель, який при БОС, зумовленому ХОЗЛ у хворих на туберкульоз легенів частіше був вологим, а при БОС, зумовленому БА у хворих на туберкульоз легенів – сухим, порівняно з контрольними показниками.

Продуктивний кашель у більшості пацієнтів при БОС, зумовленому ХОЗЛ, незалежно від групи, був із виділенням гнійного мокротиння, а при БОС, зумовленому БА у хворих на туберкульоз легенів найчастіше мало місце виділення слизово-гнійного, рідше – гнійного мокротиння, порівняно з контрольною групою, в якій пацієнти виділяли переважно слизове та рідше – слизово-гнійне мокротиння. При БОС, зумовленому БА у хворих на туберкульоз легенів замість характерних нападів ядухи більш часто мало місце відчуття стиснення в грудях.

В гемограмі хворих І-К, І-а та ІІ-а груп з однаковою частотою визначався лейкоцитоз та підвищення ШОЕ, а в усіх хворих ІІ-К, І-б та ІІ-б груп – еозинофілія. Відхилень від показників практично здорових осіб та від показників груп І-К та ІІ-К у групах пацієнтів ІІ-а та ІІ-б не спостерігалося.

Визначення біохімічних показників сироватки крові виявило у

пацієнтів І-а групи підвищення у 1,5 разу (0,52 ± 0,06 ммоль/л проти 0,38 ± 0,05 ммоль/л), в групі І-б також було визначено підвищення АЛТ у 1,5 разу порівняно з аналогічним значенням в групі ІІ-К (0,57 ± 0,09 ммоль/л проти 0,37 ± 0,07 ммоль/л). Зміни в концентрації АЛТ, очевидно, були пов'язані із наслідками лікування з приводу туберкульозу легень. Концентрація АСТ в жодній з обстежених груп пацієнтів не відрізнялася від аналогічної у здорових донорів та між групами.

Ймовірно та ж причина була для підвищення осадкових проб у пацієнтів із груп І-а та І-б стосовно їх значень як у здорових донорів, так і стосовно пацієнтів із груп ІІ-а та ІІ-б – тимолової та Вельтмана (відповідно від здорових донорів у 1,2 разу – проба Вельтмана (7,28 ± 0,34 проти 6,14 ± 0,33) та у 2,5 разу (4,88 ± 0,26 проти 1,94 ± 0,12) і 1,9 разу (3,79 ± 0,16 проти 1,94 ± 0,12) – тимолова проба. Показники груп ІІ-а та ІІ-б не відрізнялись ані від значень здорових донорів, ані від значень груп І-К та ІІ-К, які, в свою чергу, також були порівняними зі значеннями здорових донорів.

Характерними рентгенологічними ознаками у пацієнтів І-а групи були емфізема легень (69,7 %), полісегментарний пневмофіброз, деформація і посилення легеневого малюнка, ущільнення і тяжистість коренів легень, збіднення васкулярного малюнка у периферичних зонах легень, що було частіше, ніж в І-К групі (59,3 %), але рідше за аналогічний показник в групі І-а у 2,3 разу (29,6 % проти 69,7 %). В групі І-б також найчастіше зустрічалося поєднання ознак емфіземи легень, полісегментарного пневмофіброзу та деформації бронхосудинного малюнка і структури кореня легень, проте, рідше за такі в групі І-а у 1,7 разу (40,6 % проти 69,7 %, $p < 0,05$).

Спірографічне обстеження всіх хворих було проведено із пробою на зворотність бронхіальної обструкції. При аналізі показників спірограми найнижчі значення ЖЄЛ та ФЖЄЛ виявлені у пацієнтів І-а групи – вони були нижчі за контрольні значення відповідно у 1,2 разу (74,2 ± 3,3 % проти

89,2 ± 5,3 %) та у 1,2 разу (73,9 ± 3,8 % проти 88,7 ± 4,1 %). У обстежених І-а групи вірогідно зниженими порівняно з контрольними значеннями були і показники бронхіальної прохідності на рівні великих ($МОШ_{25}$) та дрібних ($МОШ_{75}$) бронхів – відповідно у 1,2 разу (52,3 ± 3,2 % проти 63,8 ± 2,9 %) та 1,5 разу (39,3 ± 3,2 % проти 58,8 ± 3,3 %, $p < 0,05$). Всі об'ємні та швидкісні показники спірограми у пацієнтів ІІ-а групи суттєво не відрізнялися від контрольних значень.

Спрямованість змін даних спірограми у пацієнтів І-б групи була аналогічною – у них значення ЖЄЛ, ФЖЄЛ були нижчими за показники у хворих ІІ-К групи у 1,2 разу (відповідно 78,3 ± 3,5 % проти 92,4 ± 4,3 % і 77,6 ± 2,9 % проти 90,3 ± 3,7 %, $p < 0,05$). $ОФВ_1$ був зниженим у 1,1 разу. Показники $МОШ_{25}$ та $МОШ_{75}$ були зниженими порівняно з такими у хворих ІІ-К групи відповідно у 1,2 разу (58,4 ± 3,2 % проти 69,3 ± 3,8 %) та 1,3 разу (41,4 ± 3,2 % проти 54,5 ± 4,6 %, $p < 0,05$).

Після проби з бронхолітиком, приросту показника $ОФВ_1$ у хворих І-К, І-а та ІІ-а груп не спостерігалося, показник $ОФВ_1$/ФЖЄЛ також не перебільшував 70 %.

Встановлено, що у хворих І-б групи приріст $ОФВ_1$ був більше 12 %, але нижчим за аналогічний у хворих ІІ-К групи у 1,7 разу (18,9 ± 3,2 % проти 31,9 ± 2,7 %) та нижчим за аналогічний в групі ІІ-б – у 2,1 разу (18,9 ± 3,2 % проти 39,1 ± 3,8 %). В групі ІІ-б приріст $ОФВ_1$ був більшим за такий в групі ІІ-К у 1,2 разу (39,1 ± 3,8 % проти 31,9 ± 2,7 %, $p < 0,05$).

Підсумовуючи результати одержаних рентгенологічних та спірографічних обстежень, можемо стверджувати, що у пацієнтів І-а групи порівняно з хворими І-К та ІІ-а групи при рентгенологічному дослідженні частіше реєструвалися емфізема легенів і полісегментарний пневмофіброз із деформацією структури кореня легенів та виявлялися вірогідно зниженими показники ЖЄЛ, ФЖЄЛ та $ОФВ_1$ із зниженням $МОШ_{25}$ та $МОШ_{75}$. Рентгенологічні та спірографічні показники пацієнтів групи І-б не відрізнялись від контрольних.

У хворих І-б групи спрямованість змін на рентгенограмі була аналогічною зі значною частотою полісегментарного та обмеженого пневмофіброзу, але полісегментарний пневмофіброз зустрічався рідше, ніж в групі І-а. Порівняно з контрольними показниками найбільш суттєво знижувалися ЖЄЛ, ФЖЄЛ та $ОФВ_1$, $МОШ_{25}$ та $МОШ_{75}$. Показник зворотності бронхіальної обструкції в тесті з бронхолітиком у І-б групі також був найнижчим, але діагностично значущим для хворих ІІ-К групи. При БОС, зумовленому БА у хворих на пневмонію приріст $ОФВ_1$ перевищував аналогічний у пацієнтів ІІ-К групи.

При ендоскопічному дослідженні у більшості пацієнтів І-а групи (66,7 %) виявлено хронічний дифузний катарально-гнійний ендобронхіт, рубцеві стенози сегментарних або субсегментарних бронхів у вигляді білуватих тяжів, що деформують бронхіальну стінку, у 21,2 % – діагностували хронічний дифузний гнійний ендобронхіт із наявністю значної кількості гнійного секрету, у 12,1 % пацієнтів – дифузний катаральний ендобронхіт. У пацієнтів ІІ-а групи також діагностували дифузний ендобронхіт різного ступеня тяжкості, проте рубцевих деформацій бронхів не спостерігалося в жодного хворого. У 78,1 % обстежених І-б групи ендоскопічно діагностували катарально-гнійний ендобронхіт із рубцевим стенозом та деформаціями бронхів, у 9,4 % осіб І-б групи був виявлений дифузний гнійний ендобронхіт із переважанням нейтрофільних лейкоцитів при цитологічному дослідженні рідини БАЛ. У хворих І-б групи, поряд із зростанням кількості нейтрофілів при катарально-гнійному та гнійному ендобронхіті, порівняно з аналогічними показниками у пацієнтів ІІ-К групи визначалося зростання кількості еозинофілів та несуттєве зростання кількості епітеліальних клітин, що ми пов’язували із більшою інтенсивністю місцевого запалення зумовленого перенесеного туберкульозу легень. Цей факт вказує на необхідність мікроскопічного обстедження мокротиння або цитологічного дослідження рідини бронхоальвеолярного лаважу у хворих на БА за наявності у них гнійного характеру мокротиння. Значна кількість еозинофілів

при несуттєвій кількості нейтрофілів за відсутності запальних змін у загальному аналізі крові буде обмежувати застосування антибактеріальних препаратів у таких пацієнтів.

У обстежених групах пацієнтів з БОС, зумовленим як ХОЗЛ, так і з БА у хворих на туберкульоз легенів, на відміну від пацієнтів з БОС, зумовленим як ХОЗЛ, так і БА у хворих на пневмонію, спостерігається респіраторний синдром із змішаною задишкою та кашлем, який має певні клініко-рентгенологічні, ендоскопічні та лабораторні особливості. Зміни на спірограмі при БОС, причиною якого є ХОЗЛ і БА у хворих на туберкульоз носять односпрямований характер із зниженням ЖЄЛ, ФЖЄЛ, $ОФВ_1$, $МОІІІ_{25}$ та $МОІІІ_{75}$. При БОС, зумовленому як ХОЗЛ, так і БА у хворих на пневмонію суттєвої різниці більшості показників з відповідними контрольними групами не спостерігається, окрім більш високого показника зворотності бронхіальної обструкції при БОС, зумовленому БА, при цьому більш інтенсивні прояви місцевого запалення цитологічно визначаються при БОС у хворих на туберкульоз легенів із супутніми ХОЗЛ і БА, що проявляється переважанням нейтрофілів, кількість яких вірогідно зростає зі ступенем тяжкості ендобронхіту.

Вивчення особливостей імунологічної реактивності організму включало визначення стану клітинного та гуморального імунітету. При визначенні показників клітинного імунітету у хворих І-К групи спостерігалося вірогідне зниження рівня CD_3^+-лімфоцитів стосовно аналогічного здорових донорів у 1,3 разу (97,23 ± 1,43 % проти 73,25 ± 1,46 %).

У пацієнтів І-а групи популяція CD_3^+-лімфоцитів була нижчою порівняно з показником здорових осіб у 1,9 разу (39,18 ± 1,14 % проти 73,25 ± 1,46 %), з показником І-К групи – у 1,5 разу (39,18 ± 1,14 % проти 57,28 ± 1,43 %), а з показником ІІ-а групи – у 1,3 разу (39,18 ± 1,14 % проти 52,14 ± 1,66 %, $p < 0,05$). У хворих І-б групи також спостерігалося зниження показника CD_3^+-клітин, але менш інтенсивне: порівняно зі здоровими

особами – у 1,4 разу (52,14 ± 1,66 % проти 39,18 ± 1,14 %, $p < 0,05$) та не відрізнялося від даних відповідної контрольної групи (52,14 ± 1,66 % проти 57,28 ± 1,43 %, $p > 0,05$).

Нами встановлено, що у хворих ІІ-К групи показник CD_3^+-лімфоцитів був у 1,1 разу менший за аналогічний у здорових донорів (68,37 ± 1,53 % проти 73,25 ± 1,46 %). У обстежених І-б групи вміст CD_3^+-клітин був нижче аналогічного в ІІ-К групі у 1,2 разу (56,4 ± 2,38 % проти 68,37 ± 1,53 %), та нижим за такий в ІІ-б групі – у 1,16 разу (56,4 ± 2,38 % проти 65,43 ± 3,12 %). У пацієнтів ІІ-б групи значення CD_3^+-лімфоцитів не відрізнялись від таких в ІІ-К групі та були дещо зниженими порівняно зі здоровими донорами. Вміст CD_4^+-клітин у хворих І-К групи був нижче аналогічного у здорових донорів у 1,2 разу (34,69 ± 1,14 % проти 41,68 ± 1,56 %). У пацієнтів І-а групи показник CD_4^+-лімфоцитів становив 21,18 ± 1,27 % був найнижчим серед усіх обстежених груп хворих на ХОЗЛ. У хворих ІІ-а групи показник CD_4^+-лімфоцитів був нижчим за такий у здорових донорів у 1,4 разу (30,59 ± 2,11 % проти 41,68 ± 1,56 %), та не відрізнявся від відповідного показника у І-К групі (30,59 ± 2,11 % проти 34,69 ± 1,14 %).

Виявлено, що у обстежених І-б групи показник CD_4^+-лімфоцитів був також найнижчим серед хворих на БА: у 1,3 разу нижчим за аналогічний у здорових донорів (31,76 ± 2,48 % проти 41,68 ± 1,56 %) і за такий у пацієнтів ІІ-К групи (31,76 ± 2,48 % проти 40,16 ± 2,93 %), а також у 1,2 разу – за показник в ІІ-б групі (31,76 ± 2,48 % проти 38,25 ± 2,86 %). Вміст CD_4^+-клітин у хворих ІІ-б групи суттєво не відрізнявся ані від такого в групі здорових донорів, ані від відповідного в ІІ-К групі.

Значення показника CD_8^+-лімфоцитів в усіх груп хворих не відрізнялося від аналогічного як у практично здорових осіб (18,42 ± 1,15 % проти 24,37 ± 1,36 %), так і від такого у відповідних контрольних групах (22,58 ± 1,26 % проти 28,23 ± 3,54 %).

Проведена порівняльна оцінка виявила, що показник CD_4/CD_8 у хворих І-К групи був нижчим від аналогічного у здорових донорів в 1,14 разу

(1,54 ± 0,12 проти 1,76 ± 0,22). У хворих І-а групи імунорегуляторний індекс був нижчим порівняно з показником у здорових донорів у 1,5 разу (1,15 ± 0,09 проти 1,76 ± 0,22) та у 1,3 разу – стосовно такого у І-К групі (1,15 ± 0,09 проти 1,54 ± 0,12) та у 1,2 разу – стосовно аналогічного у ІІ-а групі (1,15 ± 0,09 проти 1,35 ± 0,17). У хворих ІІ-К групи імунорегуляторний індекс був нижчим від такого у здорових донорів у 1,2 разу (1,42 ± 0,17 проти 1,76 ± 0,22). У пацієнтів І-б групи показник CD_4/CD_8 вірогідно не відрізнявся за такий в ІІ-К групі та в ІІ-б групах. В ІІ-б групі співвідношення CD_4/CD_8 суттєво не відрізнялося від аналогічного в ІІ-К групі (1,44 ± 0,17 проти 1,42 ± 0,17).

Встановлено, що рівень CD_{16}^+-клітин у пацієнтів І-К групи був вищим порівняно з таким у здорових донорів у 3,5 разу (23,04 ± 1,13 % проти 6,64 ± 0,53 %), у хворих І-а групи був вищим за аналогічний у здорових донорів у 3,0 рази (19,71 ± 1,18 % проти 6,64 ± 0,53 %) та не відрізнявся від такого в ІІ-а групі (19,71 ± 1,18 % проти 22,73 ± 2,72 %). У осіб ІІ-а групи вміст CD_{16}^+-лімфоцитів був вищим за такий у здорових донорів у 3,4 разу (22,73 ± 2,72 % проти 6,64 ± 0,53 %) і суттєво не відрізнявся від такого у І-К групі (22,73 ± 2,72 % проти 23,04 ± 1,13 %). Показник CD_{16}^+-клітин у пацієнтів ІІ-К групи не відрізнявся від відповідного у здорових донорів та від аналогічного в ІІ-б групі, а у хворих І-б групи він перевищував аналогічний у здорових донорів у 2,7 разу (17,84 ± 2,13 % проти 6,64 ± 0,53 %), а аналогічний в ІІ-К групі – у 2,5 разу (17,84 ± 2,13 % проти 7,13 ± 1,24 %).

Вивчення вмісту CD_{25}^+-лімфоцитів у пацієнтів І-К групи виявило, що він був у 1,7 разу нижчим за такий у здорових донорів (24,36 ± 1,18 % проти 42,1 ± 1,12 %), а у хворих І-а групи – ще більш зниженим порівняно з нормою (22,71 ± 2,73 % проти 42,10 ± 1,12 %), але не відрізнявся від такого в І-К та ІІ-а групах. Значення CD_{25}^+-клітин у хворих ІІ-К групи не відрізнялося від аналогічних у практично здорових донорів та від таких у ІІ-б групі. Вміст CD_{25}^+-лімфоцитів у пацієнтів І-б групи був у 1,5 разу нижче рівня у здорових донорів (27,43 ± 2,28 % проти 42,10 ± 1,12 %), у 1,4 разу нижче аналогічного

в ІІ-К групі (27,43 ± 2,28 % проти 38,61 ± 2,95 %) та у 1,4 разу нижче за показник у ІІ-б групі (27,43 ± 2,28 % проти 39,14 ± 2,61 %).

Таким чином, зміни, виявлені у показниках клітинної ланки імунітету хворих І-а та І-б груп можна розцінювати як наявність виразного пригнічення Т-ланки імунітету за рахунок імунологічного дисбалансу зумовленого як хелперної, так і супресорної ланок клітинного імунітету у пацієнтів І-а групи та хелперної – у пацієнтів І-б групи, що підтверджується зниженням імунорегуляторного індекса, більш вираженим у пацієнтів І-а групи. В той же час, у пацієнтів І-а групи визначалося більш суттєве підвищення вмісту CD_{16}^{+}-клітин та зниження CD_{25}^{+}-клітин, ніж у пацієнтів І-б групи. У пацієнтів І-б та ІІ-а груп зміни в субпопуляційному складі лімфоцитів суттєво не відрізнялися від аналогічних в І-К та ІІ-К групах відповідно.

Поряд зі зниженням кількісного вмісту Т-лімфоцитів, у пацієнтів І-а групи встановлено також зниження їх проліферативної активності у 1,4 разу стосовно здорових осіб та у 1,2 разу стосовно показників І-К групи (57,6 ± 1,8 % відповідно проти 78,4 ± 1,6 % та проти 68,8 ± 1,2 %, $p < 0,05$). У хворих ІІ-а групи вказані зміни мали ту ж спрямованість, але з мнеш вираженими змінами (61,4 ± 1,8 % відповідно проти 78,4 ± 1,6 % та проти 72,5 ± 2,4 %).

Зміни проліферативної активності Т-лімфоцитів у хворих І-б та ІІ-б груп були дещо нижчими за аналогічні у відповідних контрольних групах і свідчили про наявне гальмування відновлення функціональної активності імунокомпетентних клітин у хворих на пневмонію.

Таким чином, поряд із розвитком імунного дисбалансу, що характеризувався вираженим пригніченням Т-ланки імунітету за рахунок зниження кількісного вмісту Т-лімфоцитів при БОС, зумовленому ХОЗЛ у хворих на туберкульоз легенів, визначалося також зниження проліферативної активності Т-лімфоцитів на неспецифічний мітоген ФГА. При БОС, зумовленому БА у хворих на туберкульоз легенів вказані зміни були односпрямованими, але менш виражені. Зміни проліферативної активності

Т-лімфоцитів при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на пневмонію, були дещо нижчими за аналогічні у відповідних контрольних групах і свідчили про менш виражені зміни функціональної активності імунокомпетентних клітин.

Зміни гуморального імунітету у обстежених пацієнтів характеризувалися напруженням неспецифічного імунного захисту. Встановлена підвищена концентрація IgA, яка в І-а групі достовірно перевищувала аналогічну у здорових осіб у 1,3 разу (298,5 ± 13,2 мг/дл проти 223,7 ± 14,6 мг/дл) та таку у пацієнтів І-К групи – у 1,2 разу (298,5 ± 13,2 мг/дл проти 256,3 ± 12,1 мг/дл), а пацієнтів ІІ-а групи – у 1,2 разу (298,5 ± 13,2 мг/дл проти 242,4 ± 13,2 мг/дл, $p < 0,05$). Також спостерігалося підвищення вмісту IgG у 1,2 разу стосовно аналогічного у здорових донорів та у 1,3 разу – стосовно даних ІІ-а групи (1392,3 ± 25,8 мг/дл відповідно проти 1201,3 ± 22,4 мг/дл та проти 1118,2 ± 18,6 мг/дл, $p < 0,05$), а також незначно перевищував вміст у І-К групі (1392,3 ± 25,8 мг/дл проти 1298,4 ± 19,5 мг/дл).

Виявлено, що вміст IgE у хворих І-а групи перевищував такий у здорових донорів у 1,5 разу, а в І-К групі – у 1,7 разу (192,4 ± 18,6 МО/мл проти відповідно 125,7 ± 20,4 МО/мл і 113,7 ± 18,1 МО/мл), а також рівень у пацієнтів ІІ-а групи у 1,6 разу (192,4 ± 18,6 МО/мл проти 120,5 ± 7,8 МО/мл, $p < 0,05$). У хворих ІІ-а групи показник IgE значно не відрізнявся від відповідного у І-К та у здорових осіб. Рівень IgE у хворих І-б групи переважав такий у практично здорових осіб у 2,6 разу і незначно перевищувала аналогічну у ІІ-б групі (327,0 ± 20,4 МО/мл відповідно проти 125,7 ± 20,4 МО/мл та проти 291,4 ± 22,8 МО/мл, $p < 0,05$). В групі ІІ-б показник IgE у 2,3 разу перевищував такий у здорових донорів (291,4 ± 22,8 МО/мл проти 125,7 ± 20,4 МО/мл, $p < 0,05$).

Встановлено, що рівень ЦІК у обстежених І-а групи переважав такий рівень у здорових осіб у 2 рази, а у хворих ІІ-а групи – у 1,7 разу (210,5 ± 16,2 у.о. проти відповідно 106,0 ± 15,6 у.о.та проти 126,3 ± 11,7 у.о.).

Рівень ЦІК у пацієнтів ІІ-а групи переважав аналогічний в І-К групі у 1,2 разу (126,3 ± 11,7 у.о проти 176,4 ± 16,2 у.о., $p < 0,05$).

Порівняльна оцінка вмісту ЦІК у хворих І-б групи виявила, що він достовірно перевищував аналогічний у здорових донорів у 1,8 разу (194,2 ± 10,6 у.о проти 106,0 ± 15,6 у.о.), а у хворих ІІ-К групи – у 1,3 разу (194,2 ± 10,6 у.о проти 154,2 ± 9,7 у.о.). Пацієнти ІІ-б групи мали рівень ЦІК нижчий за аналогічний у здорових осіб у 1,3 разу, не відрізнявся від такого в ІІ-К групі, але був у 1,4 разу нижчим, ніж в І-б групі.

Таким чином, при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легень спостерігалась активація гуморальної ланки неспецифічного імунного захисту із підвищенням рівня IgG, IgE та рівня ЦІК. При БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на пневмонію, визначалися односпрямовані зміни гуморальної ланки імунітету, проте, менш інтенсивні.

Враховуючи важливу роль цитокінів в регулюванні імунних і запальних реакцій нами було вивчено цитокіновий профіль у сироватці крові та рідині БАЛ обстежених хворих. Встановлено, що вміст прозапальних цитокінів IL-1β, IL-6, TNF-α у пацієнтів І-а групм був вищим за за аналогічний у здорових донорів відповідно у 2,4; 11,3 та 5,5 разу (відповідно 3,91 ± 1,42 пг/мл, 19,21 ± 1,58 пг/мл і 21,4 ± 1,83 пг/мл проти відповідно 1,65 ± 0,63 пг/мл, 1,70 ± 0,82 пг/мл і 3,90 ± 0,48 пг/мл) та суттєво вищим за аналогічні рівні пацієнтів І-К групи (відповідно 3,91 ± 1,42 пг/мл, проти 2,42 ± 0,58 пг/мл; 19,21 ± 1,58 пг/мл, проти 14,80 ± 1,62 пг/мл і 21,4 ± 1,83 пг/мл проти 17,61 ± 1,39 пг/мл;), IL-2 – у 1,5 разу за відповідний в І-К групі (1,64 ± 0,12 пг/мл проти 1,18 ± 0,40 пг/мл, $p < 0,05$). В той же час, рівні IL-4 та IL-2 були нижчими за відповідні показники у здорових донорів (відповідно 0,75 ± 0,12 пг/мл проти 1,62 ± 0,48 пг/мл і 1,64 ± 0,12 пг/мл проти 2,96 ± 0,40 пг/мл, $p < 0,05$). У хворих І-б групи концентрація всіх обстежених цитокінів перевищувала аналогічні у практично здорових осіб і була вищою за відповідні у групі ІІ-К (відповідно 2,26 ± 0,31 пг/мл проти

1,86 ± 0,22 пг/мл; 6,23 ± 0,8 пг/мл проти 4,10 ± 0,43 пг/мл; 22,24 ± 2,17 пг/мл проти 16,80 ± 1,35 пг/мл; 17,0 ± 1,04 пг/мл проти 14,10 ± 0,59 пг/мл; 11,2 ± 1,06 пг/мл проти 8,47 ± 1,18 пг/мл, $p < 0,05$).

Встановлено, що в сироватці крові хворих ІІ-а групи рівні IL-1β та TNF-α суттєво перевищували аналогічні у І-К групі, рівень IL-2 був нижчим за такі у здорових донорів (1,49 ± 0,43 пг/мл проти 2,96 ± 0,40 пг/мл, $p < 0,05$), а рівень IL-6 не відрізнявся від такого у практично здорових осіб (1,82 ± 0,26 пг/мл проти 1,70 ± 0,82 пг/мл), але і вміст IL-2 і TNF-α перевищували аналогічні в І-К групі (відповідно 1,49 ± 0,43 пг/мл проти 1,18 ± 0,40 пг/мл, $p < 0,05$ та 22,47 ± 1,78 пг/мл проти 17,61 ± 1,39 пг/мл, $p < 0,05$).

Доведено, що у обстежених І-б групи вміст всіх вказаних цитокінів у сироватці крові перевищував як аналогічний у практично здорових осіб, так і в ІІ-К групі. В той же час, у пацієнтів ІІ-б групи рівні всіх вказаних цитокінів, хоча і були вищими за аналогічні у практично здорових осіб, не відрізнялись від таких в ІІ-К групі за винятком TNF-α, вміст якого вірогідно перевищував аналогічний в ІІ-К групі (17,0 ± 1,04 пг/мл проти 14,10 ± 0,59 пг/мл $p < 0,05$).

Визначення вмісту деяких цитокінів у рідині БАЛ дозволило визначити їх роль у підтриманні місцевого запалення у трахеобронхіальному дереві хворих. Рівень IL-1β у рідині БАЛ пацієнтів І-К групи був у 2 рази вищим за відповідний у здорових донорів (1,92 ± 0,18 пг/мл проти 0,95 ± 0,11 пг/мл, $p < 0,05$), а у І-а групі у 2,9 разу (2,73 ± 0,27 пг/мл проти 0,95 ± 0,11 пг/мл, $p < 0,01$) та за такий у обстежених І-К групи – у 1,4 разу (2,73 ± 0,27 пг/мл проти 1,92 ± 0,18 пг/мл, $p < 0,05$).

У пацієнтів ІІ-а групи значення IL-1β переважали такі у здорових донорів майже у 2 рази (1,88 ± 0,13 пг/мл проти 0,95 ± 0,11 пг/мл, $p < 0,05$), проте були нижчі за аналогічні у І-а групі у 1,4 разу (1,88 ± 0,13 пг/мл проти 2,73 ± 0,27 пг/мл, $p < 0,05$) та суттєво не відрізнялись від таких в І-К групі (1,88 ± 0,13 пг/мл проти 1,92 ± 0,18 пг/мл, $p > 0,05$).

Найбільш значуще підвищувалися рівні IL-6 та IL-4 у хворих ІІ-б групи

– відповідно у 12 разів (8,13 ± 0,79 пг/мл проти 0,68 ± 0,09 пг/мл) та у 8 разів (8,23 ± 0,64 пг/мл проти 1,03 ± 0,12 пг/мл) порівняно з нормою та у 2 та 1,2 разу – стосовно даних групи ІІ-К (відповідно 8,13 ± 0,79 пг/мл проти 4,03 ± 0,41 пг/мл і 8,23 ± 0,64 пг/мл проти 6,72 ± 0,53 пг/мл).

Таким чином, при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легень або пневмонію, значення досліджених цитокінів у рідині бронхоальвеолярного лаважу були дещо нижчими, ніж у сироватці крові, але характеризувалися однонаправленими змінами. У хворих І-К групи найбільш суттєвими були підвищення вмісту IL-1β, IL-6 та зниження IL-2 та IL-4 порівняно з нормою, а найбільш вираженими ці зміни були у хворих І-а групи. У хворих ІІ-К групи визначалися підвищеними рівні всіх цитокінів порівняно з аналогічними у здорових осіб, проте, найбільш значуще підвищувалися рівні прозапального IL-6 та протизапального IL-4.

Враховуючи, що в основі запальних процесів лежать також порушення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), нами було вивчено стан показників ПОЛ у групах обстежених хворих. Встановлено підвищення вмісту ДК в крові хворих І-а групи, який був найвищим серед усіх обстежених, перевищував значення здорових донорів у 1,9 разу (27,83 ± 2,95 ммоль/л) та аналогічний у І-К групі – у 1,3 разу. У осіб ІІ-а групи показник ДК в крові перевищував дані у практично здорових у 1,5 разу (21,69 ± 2,13 ммоль/л), але був нижчим за такий в І-а групі у 1,3 разу, що ми пов’язували із наслідками перенесеного в минулому туберкульозу легенів. Значення ДК у хворих І-а групи перевищувало такий рівень у здорових донорів у 1,9 разу (27,83 ± 2,95 ммоль/л) та у 1,3 разу дані в групі І-К (27,83 ± 2,95 ммоль/л проти 22,10 ± 0,35 ммоль/л). Значення ДК у хворих І-б групи перевищувало дані у здорових донорів, у 1,4 разу та вищими, ніж в групі І-К – у 1,4 разу (20,93 ± 2,24 ммоль/л проти 14,56 ± 0,21 ммоль/л, ($p < 0,05$) та не відрізнялися від даних групи ІІ-К (20,93 ± 2,24 ммоль/л проти 18,56 ± 0,32 ммоль/л). В пацієнтів ІІ-б групи вміст ДК не відрізнявся від значення у практично здорових осіб (16,82 ± 1,64 ммоль/л проти 14,56 ± 0,21 ммоль/л). Слід

зазначити, що показник ДК у пацієнтів І-а групи був вищим за аналогічний у хворих І-б групи у 1,3 разу (27,83 ± 2,95 ммоль/л проти 20,93 ± 2,24 ммоль/л). Односпрямовані зміни спостерігалися також у пацієнтів І-а та І-б груп (11,23 ± 1,18 ммоль/л проти 9,85 ± 0,76 ммоль/л, (p > 0,05).

Стимуляція ПОЛ супроводжувалася і зростанням активності антиоксидантного захисту у сироватці крові, проте, менш інтенсивним. Слід зазначити, що вміст ЦП у І-а групі не перевищував аналогічний в І-К групі (2,16 ± 0,11 ммоль/л проти 2,55 ± 0,06 ммоль/л). У пацієнтів І-б групи показник ЦП перевищував референтну норму у 1,5 разу (2,76 ± 0,16 ммоль/л проти 1,82 ± 0,16 ммоль/л), а такий в І-а групі – у 1,3 разу (2,76 ± 0,16 ммоль/л проти 2,16 ± 0,11 ммоль/л).

У осіб ІІ-б групи вміст ЦП в крові перевищував референтну норму у 1,3 разу (2,19 ± 0,11 ммоль/л проти 1,82 ± 0,16 ммоль/л) та був нижче аналогічної в І-б групі – у 1,3 разу (2,19 ± 0,11 ммоль/л проти 2,76 ± 0,16 ммоль/л).

Таким чином, у всіх обстежених пацієнтів спостерігалася стимуляція процесів ПОЛ, яка була найбільш вираженою при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легень. Активність процесів ПОЛ при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на пневмонію, хоча і була вищою за аналогічну у практично здорових осіб, але суттєво не відрізнялася від такої у відповідних контрольних групах.

Значення ЦП як фермента антиоксидантного захисту у всіх хворих перевищували референтну норму, але при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легень вони були найнижчими, особливо при БОС, зумовленому ХОЗЛ. При БОС, зумовленому БА у хворих на туберкульоз легень стимуляція ПОЛ супроводжувалася зростанням вмісту ЦП.

Визначено підвищення загальної протеолітичної активності крові у хворих І-К та ІІ-К груп стосовно аналогічних у здорових осіб − відповідно у 1,4 разу (1,58 ± 0,09 мкмоль/л-с проти 1,16 ± 0,05 мкмоль/л-с) та у 1,2 разу (1,41 ± 0,08 мкмоль/л-с проти 1,16 ± 0,05 мкмоль/л-с) із компенсаторним

підвищенням вмісту α_1-АТ відповідно у 1,2 та 1,4 разу (34,65 ± 0,05 мкмоль/л-с проти 30,36 ± 1,48 мкмоль/л-с); найбільш вираженими вони були у хворих І-а (ПА-3,03 ± 0,29 мкмоль/л-с, α_1-АТ- 44,17 ± 2,18 мкмоль/л) та І-б груп (ПА-2,54 ± 0,17 мкмоль/л-с, α_1-АТ- 38,52 ± 1,76 мкмоль/л).

Аналогічна тенденція визначалася у хворих ІІ-а та ІІ-б груп – ПА та рівень α_1-АТ були також підвищеними порівняно з відповідними контрольними групами, але менш виражено, ніж в І-а – (відповідно ПА– 1,91 ± 0,14 мкмоль/л-с, α_1-АТ– 39,08 ± 1,71 мкмоль/л) та І-б групах (ПА– 1,68 ± 0,12 мкмоль/л-с, α_1-АТ– 37,89 ± 1,14 мкмоль/л).

Така стимуляція протеолітичної активності та зростання рівня α_1-АТ може бути передумовою більш частих загострень ХОЗЛ та формування його ускладнень у вигляді розвитку бронхообструктивного синдрому.

Порівняльна оцінка стану системного запалення за підвищеним вмістом Нр підтвердила найбільшу його вираженість у хворих І-а та І-б груп – відповідно у 2,8 та 1,6 разу стосовно здорових осіб (відповідно 3,24 ± 0,27 г/л проти 1,16 ± 0,04 г/л і 2,23 ± 0,14 г/л проти 1,16 ± 0,04 г/л), у 1,7 та 1,4 разу – стосовно аналогічних у відповідних контрольних групах (3,24 ± 0,27 г/л проти 1,89 ± 0,05 г/л і 2,23 ± 0,14 г/л проти 1,57 ± 0,06 г/л); та компенсаторним підвищенням Тф – відповідно у 1,6 разу при ХОЗЛ (9,35 ± 0,48 од. проти 5,77 ± 0,24 од.) і у 1,5 разу при БА (8,68 ± 0,39 од. проти 5,77 ± 0,24 од.).

У пацієнтів ІІ-а та ІІ-б груп рівень показників системного запалення був менш вираженим, ніж у хворих І-а та І-б груп, що може вказувати на епізодичність та ефективне вилікування від пневмонії у обстежених.

Для визначення діагностичної інформативності виявлених клінічних та патогенетичних показників при проведенні верифікації бронхообструктивного синдрому (БОС) у хворих на туберкульоз легень або пневмонію, у обстежених хворих були опрацьовані результати клінічних, інструменттальних та лабораторних досліджень за допомогою методів математичної статистики.

Величина діагностичної інформативності клінічних, загально-лабораторних, інструментальних, імунологічних та біохімічних ознак при БОС, зумовленому ХОЗЛ чи БА у хворих на туберкульоз легень або пневмонію була визначена в балах. Обрані ознаки дозволяють встановити ймовірність поставленого діагнозу ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легень на 95 %, оскільки різниця суми балів становила 21,3, а ймовірність помилкового діагнозу – менше 5 %.

Згідно бальної системи, найбільш інформативними при верифікації БОС для діагностики ХОЗЛ у хворих на туберкульоз легень були наступні анамнестичні та клінічні прояви: змішана задишка, стаж паління, чоловіча стать, наявність продуктивного кашлю із виділенням гнійного мокротиння, обмежена екскурсія грудної клітки, наявність дифузного гнійного або катарально-гнійного ендобронхіту, полісегментарного пневмофіброзу із деформацією структури легень та поодинокими петрифікатами.

Для оцінки інформативності симптомів з метою верифікації БОС для діагностики ХОЗЛ аналізували показники, які переважали величину 1 бала і не були характерні для туберкульозу легенів.

Інформативність симптомів при БОС, зумовленому ХОЗЛ або БА у хворих на пневмонію також дозволяє правильно встановити діагноз бронхообструктивного захворювання, оскільки різниця балів між обома групами хворих складала 13,4 бали.

Для коректної діагностики ХОЗЛ або БА треба враховувати однонаправлену симптоматику, яка має високу бальну інформативність і для хворих на ХОЗЛ.

З урахуванням різниці між сумою балів (9,2 бала), дані лабораторних та інструментальних обстежень не дозволяють диференціювати ХОЗЛ або БА у хворих на пневмонію, що підкреслює їх інформативність як додаткових методів дослідження, а основними залишаються клінічні і анамнестичні дані, до яких треба додати інші показники для постановки коректного діагнозу.

Найбільшу діагностичну інформативність при верифікації БОС для діагностики ХОЗЛ у хворих на туберкульоз легень несе зниження РБТЛ з ФГА (2,7 бала), підвищення IgG (2,2 бала) та ЦІК (2,5 бала), підвищення IL-1β в рідині БАЛ (2,4 бала), зниження $ОФВ_1$ (1,6 бала) та зниження $ОФВ_1$/ФЖЕЛ (1,4 бала).

Найбільшу діагностичну інформативність при верифікації БОС для діагностики БА у хворих на туберкульоз легень мають еозинофілія крові (5,8 бала), підвищення CD_{22}^+-клітин (1,1 бала), IgE (6,1 бала), підвищення IL-1β в рідині БАЛ (1,5 бала), IL-6 (3,8 бала), IL-4 (5,2 бала), зростання $ОФВ_1$ та $ОФВ_1$/ФЖЄЛ у тесті на зворотність бронхіальної обструкції (відповідно 2,2 і 2 бали).

Різниця показників між ІІ-а та ІІ-б групами становила 12,7 балів, тобто була діагностично не інформативною для верифікації діагнозів ХОЗЛ або БА, підкреслюючи додаткову інформативність запропонованого комплексу у процесі постановки діагнозу. Бальна інформативність симптомів була односпрямованою із хворими на ХОЗЛ.

Таким чином, метод математичної верифікації БОС, зумовленого ХОЗЛ або БА у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію виявив інформативність клінічних проявів та анамнестичних даних. Самостійна інформативність додаткових обстежень у вигляді комплексу лабораторних та інструментальних даних виявилася низькою, їх слід застосовувати у складних діагностичних ситуаціях.

При цьому, серед додаткових даних, що мають високу інформативність для діагностики ХОЗЛ при БОС у хворих на туберкульоз легень або пневмонію зберігають одні і ті ж показники, серед яких: лейкоцитоз більше $10x10^9$/л, зниження РБТЛ з ФГА, підвищення IgG та ЦІК, підвищення IL-1β в рідині БАЛ, зниження $ОФВ_1$ та зниження $ОФВ_1$/ФЖЕЛ.

В якості додаткових даних для діагностики БА при БОС у хворих на туберкульоз легень або пневмонію слід вказати на еозинофілію крові, підвищення вмісту CD_{22}^+-клітин, IgE, підвищення в рідині БАЛ концентрації

IL-1β (1,5 бала), IL-6 (3,8 бала), IL-4 (5,2 бала), зростання $ОФВ_1$ та $ОФВ_1$/ФЖЄЛ у тесті на зворотність бронхіальної обструкції (відповідно 2,2 і 2,0 бала).

Підвищення інформативності вмісту цитокінів в рідині бронхоальвеолярного лаважу у хворих на БА на тлі туберкульозу легень або пневмонії підтверджує переважання місцевого запалення над системним у цих хворих, порівняно з хворими на ХОЗЛ на тлі туберкульозу легень або пневмонії. У них переважають ознаки системного запалення (лейкоцитоз, напруженість неспецифічного імунного захисту - підвищення IgG, підвищення вмісту IL-1β у рідині БАЛ).

Застосування методів математичної верифікації діагнозів ХОЗЛ або БА при БОС у хворих на туберкульоз легень або пневмонію продемонструвало діагностичну інформативність рутинних клінічних або анамнестичних даних, до яких при складнощах диференціювання за наявності синдрому бронхіальної обструкції слід додати комплекс лабораторних показників та інструментальних даних. Проте, самостійної діагностичної цінності для діагностики того чи іншого захворювання із синдромом бронхіальної обструкції, вони не мають.

Метод математичної верифікації із бальною оцінкою симптомів надає можливість діагностики ХОЗЛ або БА у складних діагностичних ситуаціях.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення однієї з актуальних задач пульмонології – підвищення ефективності диференційної діагностики бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію шляхом оцінки клініко-функціональних та імунологічних порушень.

1. Перебіг БОС, зумовленого ХОЗЛ або БА, у хворих на туберкульоз легенів, на відміну від хворих на пневмонію, характеризується респіраторним синдромом зі змішаною задишкою та кашлем з гнійним мокротинням, коли причиною БОС є ХОЗЛ, та сухим кашлем і частим відчуттям стиснення в грудях, як еквівалентами нападів ядухи, у хворих на БА. Рентгенологічно у пацієнтів частіше виявляється емфізема легень, деформація структури кореня легенів, які супроводжуються ендоскопічно ознаками гнійного та хронічного дифузного катарально-гнійного ендобронхіту. Зміни на спірограмі при БОС, зумовленому ХОЗЛ або БА, у хворих на туберкульоз носять односпрямований характер зі зниженням ЖЄЛ, ФЖЄЛ, $ОФВ_1$, $МОШ_{25}$ та $МОШ_{75}$. При БОС у хворих на пневмонію суттєвої різниці більшості показників із відповідними контрольними групами не спостерігається, окрім більш високого показника зворотності бронхіальної обструкції при БОС, зумовленому БА у хворих на туберкульоз ($18,9 \pm 3,2$ %) або пневмонію ($39,1 \pm 3,8$ %), ($p<0,05$).

2. Перебіг БОС, зумовленого ХОЗЛ або БА, у хворих на туберкульоз легенів характеризується більш інтенсивними проявами місцевого запалення, що цитологічно проявляється переважанням нейтрофілів ($19,5 \pm 1,6$ кл), кількість яких зростає зі ступенем тяжкості ендобронхіту ($29,2 \pm 1,9$ кл).

3. Перебіг БОС, зумовленого ХОЗЛ у хворих на туберкульоз, характеризується порушенням імунної відповіді організму за рахунок пригнічення клітинної ланки імунітету як хелперної, так і супресорної, зниженням імунорегуляторного індексу (на 20 %), зниженням

проліферативної активності Т-лімфоцитів на ФГА, більш суттєвим підвищенням вмісту CD_{16}^{+}-клітин (19,7 ± 1,1 %) та зниженням CD_{25}^{+}-клітин (22,7 ± 2,7 %) порівняно з даними при БОС, зумовленому БА у хворих на туберкульоз (відповідно 17,8 ± 2,1 % і 27,4 ± 2,2 %). При цих двох нозологіях у хворих на туберкульоз спостерігається стимуляція показників В-клітинної ланки імунітету зі збільшенням кількості CD_{22}^{+}-клітин (відповідно до 26,4 ± 1,2 % і 20,1 ± 1,5 %). При БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на пневмонію, ці зміни є односпрямованими, але менш вираженими і суттєво не відрізняються від аналогічних у контрольних групах.

4. Пригнічення клітинної ланки імунітету при БОС, зумовленому ХОЗЛ або БА, у хворих на туберкульоз супроводжується активацією гуморальної ланки неспецифічного імунного захисту, що проявляється підвищенням рівня Ig G (1392,3 ± 25,8 мг/дл і 1224,2 ± 21,7 мг/дл), Ig E (192,4 ± 18,6 МО/мл і 327,0 ± 20,4 МО/мл) та ЦІК (210,5 ± 16,2 у.о. і 194,2 ± 10,6 у.о.). При БОС, зумовленому ХОЗЛ або БА, у хворих на пневмонію визначаються односпрямовані зміни гуморальної ланки імунітету, проте менш інтенсивні.

5. Рівень прозапальних цитокінів IL-1β (3,92 ± 1,4 пг/мл), IL-6 (19,21 ± 1,5 пг/мл), TNF-α (21,4 ± 1,8 пг/мл) в сироватці крові при БОС, зумовленому ХОЗЛ у хворих на туберкульоз перевищує аналогічні у здорових донорів та в контрольній групі більше, ніж у 2,4-5,5 разу, в той же час, рівні IL-4 (0,75 ± 0,1 пг/мл) та IL-2 (1,64 ± 0,1 пг/мл) нижчі у 2 рази за відповідні у здорових донорів. При БОС, зумовленому ХОЗЛ або БА, зростанню вмісту прозапальних цитокінів у хворих на туберкульоз сприяє стимуляція ПОЛ та протеолітичної активності сироватки крові з компенсаторним підвищенням рівнів α_1-АТ та ЦП, що може бути передумовою більш частих загострень ХОЗЛ та формування, внаслідок цього, його ускладнень, в той час як при БОС, зумовленому ХОЗЛ або БА, у хворих на пневмонію рівні ПА та α_1-АТ зростаютьє помірно.

6. Застосування методів математичної верифікації проявів бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію з бальною оцінкою симптомів підвищує ефективність діагностики ХОЗЛ або БА у складних діагностичних ситуаціях до 95 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на туберкульоз легенів або пневмонію, у яких після завершення інтенсивної фази основного курсу АМБТ та завершення неспецифічної антибактеріальної терапії зберігаються ознаки бронхіальної обструкції, слід обов'язково виключити діагнози ХОЗЛ або БА.

2. Для верифікації ХОЗЛ додаткову інформативність має зниження показника РБТЛ, підвищення вмісту IL-1β у сироватці крові та БАЛ поряд зі зниженням $ОФВ_1$. Для верифікації діагнозу БА у складних діагностичних випадках мають значення зниження рівня РБТЛ, підвищення вмісту у сироватці крові та БАЛ IL-4 і зростання $ОФВ_1$, $ОФВ_1$/ФЖЄЛ у тесті на зворотність бронхіальної обструкції.

3. Метод математичної верифікації БОС, зумовленого ХОЗЛ або БА, у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію при бальній оцінці одержаних клінічних та лабораторних ознак дозволяє діагностувати ХОЗЛ або БА у 95 % випадків з ймовірністю помилкового діагнозу – 5 %.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев, С. Н. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2006. – № 8. – С. 5–14.
2. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание [Текст] / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104–116.
3. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации [Текст] /С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 3–13.
4. Авдеев, С. Н. Могут ли современные средства модифицировать течение хронической обструктивной болезни легких? [Текст] / С. Н. Авдеев // Терапевтический архив. – 2008. – № 8. – С. 8–86.
5. Авдеев, С. Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2009. – № 1. – С.90–101.
6. Авдеев, С. Н. Нозокомиальная пневмония у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова, П.А. Зубаирова, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2010. – № 4. – С. 58–65.
7. Аверьянов, А. В. Роль компьютерной томографии в количественной оценке эмфиземы легких у больных ХОБЛ [Текст] / А.В. Аверьянов, Г. Э. Поливанов // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 97–107.
8. Аверьянов, А. В. Кларитромицин в лечении обострений хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А. В. Аверьянов, К. А. Зыков // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 2. – С. 48–52.
9. Аксенова, Т. А. Продукция некоторых цитокинов сыворотки крови у больных гипертонической болезнью в сочетании с ранними стадиями

хронического обострения болезни легких [Текст] /Т. А. Аксенова, Ю. В. Пархоменко, В. В. Горбунов // Клиническая медицина. – 2008. – № 11. – С. 35–37.

10. Анаев, Е. Х. Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания [Текст] / Е. Х. Анаев, А. Г. Чучалин // Пульмонология.– 2006. – № 4.– С. 12–20.
11. Антонов, И. П. Справочник по диагностике и прогнозированию нервных болезней в таблицах и перечнях [Текст] / И. П. Антонов, Я. А. Лупьянов. – Минск: Белорусь, 1986. – 288 с.
12. Арипов, Б. С. Клинико-функциональные параллели и скрининг ХОБЛ [Текст] / Б. С. Арипов, Г. Т. Ташметова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – № 8. – С. 5–7.
13. Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ [Текст] / А. В. Аверьянов, М. В. Самсонова, А. Л. Черняев [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 3 – С. 48–53.
14. Аушев, М. Ф. Влияние клинико-рентгенологических проявлений и течения заболевания на механику дыхания у впервые выявленных больных туберкулёзом легких: дис... доктора мед. наук: 14.01.27 "Пульмонология" / М. Ф. Аушев. – М., 2004. – 275с.
15. Бачерікова, Ю. А. Мініінвазивні торакоскопічні методики при спонтанному пневмотораксі на тлі неспецифічних захворювань легень: автореф.дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.03/ Ю. А. Бачерікова. – Харків, 2009. – 19 с.
16. Белов, А. А. Роль изменений дыхания и системного воспаления в формировании одышки при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А. А. Белов, Н. А. Лакшина // Клиническая медицина. – 2001. – № 1. – С. 41–45.
17. Бронхиальная астма и ХОЗЛ: единство или противоположности [Текст] / Ю. М. Мостовой, Г. В. Демчук, Н. С. Слепченко [и др.] // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 20–22.

18. Бронхофонография в диагностике обструктивных нарушений у взрослых больных с заболеваниями легких: возможности метода и перспективы развития [Текст] / Ж. К. Науменко, А. А. Гусейнов, В. С. Малышев [и др.] // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 26–28.
19. Бронхіальна астма у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, лікування (Національна угода) [Текст] / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, М. О. Полянська [та ін.] // Укр. пульмон.журнал. – 2013. – № 3 (Додаток). – С. 13–19.
20. Бююль, А. SPSS: искуство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей [Текст] / А. Бююль, П. Цёфель. – СПБ: DiaSoft, 2002. – 608 с.
21. Валецький, Ю. М. Частота і деякі особливості перебігу бронхіальної астми у хворих на туберкульоз органів дихання [Текст] / Ю. М. Валецький, В. М. Загорулько, І. В. Гуль // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 3 (03). – С. 38–40.
22. Васильева, О. С. Хроническая обструктивная болезнь легких и профессиональные факторы [Текст] / О. С. Васильева // Пульмонология. – 2007. – № 6. – С. 5–11.
23. Вахрушев, Я. М. Хроническая обструктивная болезнь легких и хронический бронхит [Текст] / Я. М. Вахрушев, Г. И.Ермаков, П. Н. Шараев // Терапевтический архив. – 2006. – № 3. – С. 13–16.
24. Величковский, Б. Т. Патогенетическая классификация профессиональных заболеваний органов дыхания, вызванних воздействием фиброгенной пыли [Текст] / Б. Т. Величковський // Пульмонология. – 2008. – № 4. – С. 93–101.
25. Веремеенко, К. Н. Определение протеолитической активности сыворотки [Текст] / К. Н. Веремеенко, Л. М. Погорелова // Лаб.дело. – 1973. – № 5. – С. 287–289.

26. Вермель, А. Е. Современная терапия хронической обструктивной болезни легких и ее перспективы [Текст] / А. Е. Вермель // Клиническая медицина. – 2007. – № 1. – С. 8–14.
27. Визель, А. А. Сопоставление острых бронхолитических проб у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой [Текст] / А. А. Визель, И. Ю. Визель, Е. А. Визель // Проблемы туберкулёза и болезней легких. – 2005. – № 7. – С. 40–43.
28. Визель, И. Ю. Оценка состояния больных хроническим бронхитом и ХОБЛ в период семилетнего наблюдения [Текст] / И. Ю. Визель, Е. И. Шмелев, А. А. Визель // Пульмонология.– 2008.– № 4.– С. 41–46.
29. Войнов, А. И. Эпидемиология хронических обструктивных заболеваний легких [Текст] / А. И Войнов, А. А. Лобанов // Медицина труда и пром. экология. – 2003. – № 4. – С. 23–25.
30. Вплив комбінованої базисної терапії на стан системного та місцевого імунітету хворих на тяжку бронхіальну астму [Текст] / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, С. М. Москаленко [та ін.] // Астма и алергия. – 2006. – № 3/4. – С. 28–36.
31. Вплив супутнього обструктивного захворювання легень на сироватковий вміст маркерів імунного запалення у пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця [Текст] / К. М. Амосова, Т. І. Гавриленко, О. М. Січінава, О. М. Корніліна // Серце і судини. – 2007. – № 4. – С. 98 – 103.
32. Гаврисюк, В. К. Клиническая классификация дыхательных и гемодинамических нарушений при заболеваниях легких [Текст] / В. К. Гаврисюк // Укр. пульмонол. журн. – 2004. – № 11. – С. 29–31.
33. Гаврисюк, В. К. Возможности коррекции диффузионной функции легких у больных хроническим обструктивным заболеванием легких [Текст] / В. К. Гаврилюк, Н. В. Пендальчук // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 1. – С. 14–17.

34. Гаврисюк, В. К. Состояние газообмена и возможности его коррекции у больных ХОЗЛ [Текст] / В. К. Гаврисюк, Н. В. Пендальчук, А. В. Литвиненко // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 26–27.
35. Гноевых, В. В. Оценка степени тяжести дыхательной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / В. В. Гноевых // Клиническая медицина. – 2007. – № 2. – С. 20–23.
36. Горбунов, Н. А. Комплексная лучевая диагностика хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Н. А. Горбунов, В. Я. Лаптев // Пульмонология. – 2008. – № 6. – С. 95–100.
37. Григорьева, М. П. Разработка микрометода культивирования клеток крови человека [Текст] / М. П. Григорьева, Н. Н. Копелян // Бюллетень эксперимент. биологии и медицины. – 1972. – № 8. – С. 119–122.
38. Гуржій, О. В. Порушення мукоциліарного кліренсу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень діагностика та лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.27 «Пульмонологія» / О. В. Гуржій. – Ялта, 2008. – 20 с.
39. Гусарова, А. Ю. Особливості порушень деяких факторів місцевого захисту та їх корекція при лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд.мед.наук: спец. 14.01.26 «Пульмонологія» / А. Ю. Гусарова. – Київ, 2008. – 18с.
40. Давыдченко, С. В. Значение респираторной инфекции в обострении хронической обструктивной болезни легких [Текст] / С. В Давыдченко, А. А. Бова // Клиническая медицина. – 2007. – №5. – С. 1–15.
41. Дзюблик, А. Я. Обострение ХОЗЛ: современное состояние проблемы [Текст] / А. Я. Дзюблик, Т. А. Перцева // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 2. – С.10.
42. Дзюблик, А. Я. Антибактериальная терапия больных с инфекционным обострением хронического обструктивного заболевания легких:

современное состояния проблемы [Текст] / А. Я. Дзюблик, Я. А. Дзюблик // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – №2. – С.57–59.

43. Дзюблик, А. Я. Вирус-индуцированная бронхообструкция у больных с обострением ХОЗЛ: целенаправленное действие – хороший результат [Текст] / А. Я. Дзюблик // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 28–29.
44. Дзюблик, Я. О. Дослідження SOAR: моніторинг резистентності основних збудників інфекцій дихальних шляхів [Текст] / Я. О. Дзюблик // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 40–41.
45. Диагностика легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / А. В. Струтинский, Р. Г. Бакаев, А. И. Сивцева [и. др.] // Клиническая медицина.– 2009.– № 2.– С. 56–60.
46. Димов, А. С. Клинико-организационные и некоторые деонтологические аспекты ведения больных с внебольничной пневмонией тяжелого течения [Текст] / А. С. Димов, О. А. Волкова, Н. И. Максимов // Клиническая медицина. – 2008. – № 9. – С. 39–42.
47. Дифференциальная диагностика внебольничной пневмонии и инфильтративного туберкулёза легких [Текст] / Е. А. Бородулина, Б. Е. Бородулин, Л. В. Поваляева [и. др.] // Пульмонология. – 2010. – № 3. – С. 89–91.
48. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология [Текст] / Г. Н. Дранник // Одесса: Астро Принт. – 1999. – 600с.
49. Дубова, Е. А. Обызвествляющаяся фиброзная опухоль средостения [Текст] / Е. А. Дубова, А. И. Щеголев, Г. Г. Кармазановский // Пульмонология. – 2008. – №5. – С. 119–121.
50. Дудка, П. Ф. Клініко-патофізіологічні аспекти структурної перебудови та порушення функціональної активності епітеліоцитів у хворих на хронічний обструктивний бронхіт [Текст] / П. Ф. Дудка, Р. І. Ільницький, Л. І. Соколова // Укр. пульмонол. журн.– 2003.– № 2. –

С. 167.

51. Е-селектин як маркер активності запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Ю. І. Фещенко, О. М. Рекалова, О. Р. Панасюкова [та. ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 42–45.
52. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз та чинники, які погіршують її в сучасних умовах [Текст] / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич, Л. В. Ареф'єва // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 2. – С. 55–59.
53. Зайков, С. В. Бронхообструктивний синдром: принципи діагностики і терапії [Текст] / С. В. Зайков // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 1. – С. 45–49.
54. Зайков, С. В. Частота, клінічні особливості та ефективність лікування бронхообструктивного синдрому у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / С. В. Зайков, А. Б. Дудник // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 2. – С. 37–40.
55. Зайков, С. В. Можливості патогенетичної терапії бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз [Текст] / С. В. Зайков, А. Б. Дудник // Ліки України. - 2009. – №8. – С. 96–99.
56. Зайков, С. В. Переваги інгаляційної терапії у хворих на туберкульоз легень з бронхообструктивним синдромом [Текст] / С. В. Зайков, А. Б. Дудник // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 1. – С. 35–48.
57. Заліська, О. М. Дослідження соціально-економічних аспектів збитковості зумовленого хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної астми [Текст] / О. М. Заліська, В. В. Толубаєв // Укр.пульмон.журнал. – 2011. – № 1. – С. 33–36.
58. Застосування циклоферону та піобактеріофагу для імунокорекції у хворих на бронхіальну астму з колонізацією верніх дихальних шляхів умовно патогенною мікрофлорою [Текст] / Ю. І. Фещенко,

І. Ф. Ільїнська, І. П. Турчина [та ін.] // Укр.пульмон.журнал. – 2014. – № 3. – С. 26–32.

59. Значение видеоторакоскопии в диагностике сложных случаев профессиональных болезней легких [Текст] / П. Н. Любченко, Т. В. Стоцкая, В. А. Кузьмичев [и. др.] // Пульмонология.– 2008. – № 4. – С. 119–122.
60. Іванова, Л. М. Клініко-біохімічна характеристика неалкогольного стеатогепатиту в пацієнтів з хронічним обструктивним заворюванням легень у поєднанні з туберкульозом органів дихання [Текст] / Л. М. Іванова, Ю. В. Сидоренко // Укр. терапевт. журн. – 2009. – № 2.– С. 85–89.
61. Ивановский, В. Б. Етапы и качество лечебной диагностики пневмоний затяжного течения в туберкулёзном стационаре [Текст] / В. Б. Ивановский, М. Н. Паукер, А. С. Нейштадт // Клиническая медицина. – 2011. – № 1. – С. 31–34.
62. Игнатова, Г. Л. Эндоскопическая характеристика бронхиального дерева при туберкулёзе легких в сочетании с ХНЗЛ [Текст] / Е. Л. Вендель, И. А. Солоха // Сборник трудов конгресса: СПб., 2006. – С. 179.
63. Ильницкий, Р. И. Синдром бронхиальной обструкции: дифференциально-диагностическое значение и терапевтические подходы [Текст] / Р. И. Ильницкий [Текст] // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 3. – С. 60–66.
64. Ільницький, Р. І. Жирнокислотний спектр біологічних мембран та гемореологія у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі лікування фенспіридом [Текст] / Р. І. Ільницький // Укр.пульмон. журнал. – 2007. – №4. – С. 48–53.
65. Ільницький, Р. І. Практичні аспекти застосування препарату фенспірид в лікуванні загострення хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / Р. І. Ільницький // Укр.пульмон.журнал. – 2012. – № 4.– С. 67–72.

66. Иммунодефицитные состояния [Текст] / Под ред. В. С. Смирнова, И. С. Фрейдлина // Санкт-Петербург: Фолиант, 2000. – 261с.
67. Інноваційні технології та методологія викладення фтизіатрії студентам з англомовною формою навчання в умовах євроінтеграції медичної освіти [Текст] / Л. І. Білозір, І. Г. Ільницький, О. П. Костик [та. ін.] // Укр.пульмон.журнал. – 2013. – № 1. – С. 52–56.
68. Ішемічна хвороба серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: деякі особливості клініки та морфо-функціонального стану міокарду за даними ретроспективного аналізу [Текст] / К. М. Амосова, Л. Ф. Конопльова, Д. Ш. Січінава, І. В. Кричинська // Укр.пульмон.журнал. – 2008. – № 1. – С. 9–12.
69. Іщук, С. Г. Показники газового складу й кислотно-основного стану капілярної крові та їх взаємозв’язок з результатами капнометрії у хворих на ХОЗЛ [Текст] / С. Г. Іщук // Укр.пульмон.журнал. – 2013. – № 1. – С. 40–42.
70. Казанбиев, Н. К. Диагностика и лечение сердечной недостаточности при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Н. К. Казанбиев, Д. Н. Казанбиев, З. Н.Атаева // Клиническая медицина. – 2011. – № 2. – С.4–8.
71. Кароли, Н. А. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивними заболеваниями легких [Текст] / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клиническая медицина. – 2004. – № 8. – С. 8–13.
72. Кароли, Н. А. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клиническая медицина. – 2005. – № 9. – С.10–14.
73. Кароли, Н. А. Факторы риска смерти пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клиническая медицина. – 2006. – № 9. – С. 24–27.

74. Кароли, Н. А. Смертность при хронической обструктивной болезни легких: роль коморбидности [Текст] / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клиническая медицина. – 2008. – № 3. – С. 18–20.
75. Кибрик, Б. С. Особенности ранней диагностики казеозной пневмонии [Текст] / Б. С. Кибрик, О. Г. Челнокова // Пульмонология. – 2006. – № 3. – С. 93–96.
76. Кілесса, В. В. Особливості патогенезу, клініки та лікування сполученого перебігу неспецифічних захворювань легень і ішемічної хвороби серця: автореф.дис... д-ра. мед. наук: спец. 14.01.27 «Пульмонологія» / В. В. Кілесса. – Ялта, 2005. – 40 с.
77. Клеточный состав и содержание цитокинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных бронхиальной астмой с различной чувствительностью бронхиального дерева к метахолину [Текст] / В. И. Блажко, В. В. Ефимов, Л. С. Воейкова, И. В. Талалай // Укр. пульмонол. журн. – 2004. – № 1. – С. 20–22.
78. Клинико-биохимические взаимосвязи при хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести в фазе обострения [Текст] / В. Л. Назифуллин, Ф. Х. Камилов, Х. Х. Ганцева, [и. др.] // Пульмонология. – 2010. – № 6. – С. 47–50.
79. Клиническая классификация дыхательных и гемодинамических нарушений при заболеваниях легких [Текст] / В. К. Гаврисюк, С. С. Солдатченко, В. Ф. Кубышкин [и др.] // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 1. – С. 30–32.
80. Клинико-иммунологические характеристики различных фенотипов хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Е. М. Рекалова, О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан [та. ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 3. – С. 34–37.
81. Клінічна пульмонологія [Текст] / І. І. Сахарчук, Р. І. Ільницький, Ю. М. Бондаренко [та ін.]; під ред. І. І. Сахарчука. – Київ: Книга-плюс, 2003. – 368 с.

82. Княжеская, Н. П. Особенности назначения комбинированной терапии больным ХОЗЛ с учетом утренних симптомов заболевания [Текст] / Н. П. Княжеская // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 1. – С. 26–28.
83. Кобылянский, В. И. Методы исследования мукоцилиарной системы: возможности и перспективы [Текст] / В. И. Кобылянский // Терапевт. архив. – 2001. – № 3. – С. 73–76.
84. Кобылянский, В. И. Мукоактивная терапия и новые аспекты патогенеза хронической обструктивной болезни легких [Текст] / В. И. Кобылянский, Е. А. Гамаль // Клиническая медицина. – 2006. – № 8. – С. 15–24.
85. Колб, В. Г. Определение церулоплазмина в сыворотке крови модифицированным методом Ревина [Текст] / В. Г. Колб, В. С. Камышников // Клиническая биохимия. – Минск: Белорусь, 1971. – С. 219–220.
86. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Н. А. Кароли, Е. Е. Орлова, А. В. Маркова, А. П. Ребров // Терапевт. архив. – 2008. – № 3. – С. 20–23.
87. Компьютерная томографическая денситометрия в диагностике хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А. Ю. Васильев, Н. К. Витько, Н. Н. Тришина [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2003. – № 2. – С. 20–24.
88. Конопкіна, Л. І. Роль розчинної молекули клітинної адгезії у формуванні та прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / Л. І. Конопкіна // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – №1. – С. 29–31.
89. Конопкіна, Л. І. Хронічне обструктивне захворювання легень: роль запалення, діагностика та лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.27/ «Пульмонологія» Л. І. Конопкіна. – Київ, 2010. – 36с.
90. Корж, Г. З. Клініко-патогенетичні особливості перебігу та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих, інфікованих

CHLAMIDIA PNEUMONIAE: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.27 «Пульмонологія» / Г. З. Корж. – Київ, 2006. – 20с.

91. Коробко, О. А. Цитологічний склад індукованого харкотиння у хворих із загостренням бронхіальної астми та ХОЗЛ [Текст] / О. А. Коробко, І. А. Ільюк, Н. П. Масік // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 1. – С. 69–70.
92. Костик, И. Ф. Функция внешнего дыхания и цитокиновый профиль у больних профессиональным хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с артериальной гипертензией [Текст] / И. Ф. Костик, А. А. Калмыков // Наук.-практ.конф. «Сучасні аспекти діагностики, профілактики та лікування професійних та непрофесійних захворювань респіраторного тракту. – Донецьк, 2007. – С. 25–26.
93. Крахмалова, О. О. Пульмонологічна реабілітація хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / О. О. Крахмалова, Д. М. Калашник, І. В. Талалай // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – №1. – С. 63–67.
94. Криштафович, А. А. Оценка функциональной активности слизистой оболочки бронхов при туберкулёзе и других заболеваниях органов дыхания [Текст] / А. А. Криштафович, Т. В. Пучкова // Пробл. туберкулёза. – 2003. – №10. – С. 17–20;
95. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Exel [Текст] / С. Н. Лапач // Киев: Морион, 2000. – 319с.
96. Лымарев, В. А. Особенности дезорганизации липидной и фосфолипидной компоненты мембран лимфоцитов при сочетанном течении ХОЗЛ и анемии у лиц, перенёсших туберкулёз лёгких [Текст] / В. А. Лымарев // Укр.медичний альманах. – 2010. – Том 13.- № 1. – С. 70–73.
97. Максимович, К. А. Определение циркулирующих иммунных

комплексов при хронических заболеваниях органов дыхания [Текст] / К. А. Максимович, В. В. Желтвай // Информационное письмо. – Киев, 1985. – 3 с.

98. Мельник, В. М. Патоморфоз туберкульозу легень за клінічним перебігом, рентгенологічними та бактеріологічними змінами в умовах епідемії [Текст] / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич // Укр.пульмон.журнал. – 2007. – № 2. – С. 49–53.
99. Место макролидов в лечении больных внебольничной пневмонией / А. Я. Дзюблик, А. А. Мухин, Р. Е. Сухин, В. Я. Клягин // Укр. пульмон. журнал. – 2008. – № 1. – С. 51–53.
100. Михайлова, А. О. Вплив інформаційно-освітньої роботи на зменшення частоти дострокового припинення лікування хворими на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / А. О. Михайлова // Укр.пульмон. журнал. – 2012. – № 2. – С. 62–65.
101. Мокина, Н. А. Пути оптимизации диагностических подходов при хронической обструктивной болезни легких профессиональной природы [Текст] / Н. А. Мокина, В. А. Агеева, П. А. Капишников // Пульмонология. – 2008. – № 4. – С. 62–66.
102. Моногарова, Н. Е. Лечение инфекционных обострений хронического бронхита и хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Н. Е. Моногарова // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 15–16.
103. Морфологічна характеристика перикавіатарної зони легень у випадках фіброзно-кавернозного туберкульозу з різним ступенем активності його перебігу / І. В. Ліскіна, С. Д. Кузовкова, Л. М. Загаба [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 4. – С. 12–14.
104. Мостовой, Ю. М. ХОЗЛ: приглашение к дискуссии [Текст] / Ю. М. Мостовой // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 19. – С. 6–8.
105. Мостовой, Ю. М. Ощибки, которых можно избежать (разбор клинического случая больного с негоспитальной пневмонией) [Текст] /

Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 4. – С. 51–54.

106. Муратова, Н. В. Диагностика и дифференциальная диагностика милиарного туберкулёза легких [Текст] / Н. В. Муратова, Н. В. Кузьмина // Пульмонология. – 2008. – № 43. – С. 98–101.
107. Набор реагентов для количественного определения человеческого альфа-ФНО в биологических жидкостях человека и культуральных середах [Текст] – Новосибирск: ЗАО “Вектор-Бест”, 2007. – 22 с.
108. Набор реагентов для количественного определения человеческого интерлейкина-6 в биологических жидкостях человека и культуральных середах [Текст] – Новосибирск: ЗАО “Вектор-Бест”, 2007. – 22 с.
109. Набор реагентов для количественного определения человеческого интерлейкина-1 бета в биологических жидкостях человека и культуральных середах [Текст] – Новосибирск: ЗАО “Вектор-Бест”, 2007. – 22 с.
110. Набор реагентов для количественного определения человеческого интерлейкина-4 в биологических жидкостях человека и культуральных середах [Текст] – Новосибирск: ЗАО “Вектор-Бест”, 2007. – 22 с.
111. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».
112. Наказ МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 р. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації меддопомоги при туберкульозі".
113. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень".
114. Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги

при бронхіальній астмі".

115. Наукові підходи до вирішення проблем туберкульозу [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич, І. О. Новожилова // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – № 2. – С. 5–14.
116. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) Частина ІІ [Текст] / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров [та ін.] // Укр. пульмонол. журн.– 2013.– № 1. – С. 5–21.
117. Новожилова, І. О. Патоморфоз бронхологічних змін у хворих із туберкульозом органів дихання [Текст] / І. О. Новожилова // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 4. – С. 24–28.
118. Норейко, С. Б. Бронхообструктивний синдром у хворих на туберкульоз легень (діагностика та лікування): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.26 «Фтизіатрія» / С. Б. Норейко – Київ, 2007. – 28с.
119. Норейко, С. Б. Лікування туберкульозу легень, ускладненого бронхообструктивним синдромом [Текст] / С. Б. Норейко // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 3. – С. 171–172.
120. Обострение идиопатического легочного фиброза [Текст] / С. Н. Авдеев, А. Л. Черняев, М. В. Самсонова, З. М. Мержоева // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 123–127.
121. Окороков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов [Текст] / А. Н. Окороков. – Москва: Мед. лит. – 2000. – 464с.
122. Опережая ХОЗЛ на шаг: прогнозирование и предупреждение будущих рисков заболевания [Текст] / Матеріали VI Національного астма конгресу // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 4. – С. 35–40.
123. Опыт применения тиотропия бромида при бронхообструктивном синдроме у впервые выявленных больных деструктивным туберкулёзом легких [Текст] / М. Н. Гришин, О. Б. Тимченко, Е. А. Охота [и др.] // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 1. – С. 13–16.

124. Опыт применения левофлоксацина в лечении больных с обострением хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Н. Е. Моногарова, А. В. Глухов, А. А. Ле [и др.] // Укр.пульмон.журнал. – 2011. – № 1. – С. 22–25.

125. Особенности клинической картины и течения внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Г. Е. Баймаканова, П. А. Зубаирова, С. Н.Авдеев, А. Г.Чучалин // Пульмонология. – 2009. – № 2. – С. 33–41.

126. Особливості бронхіальної патології у хворих на туберкульоз легень з порушеннями функції зовнішнього дихання в залежності від типу специфічного процесу [Текст] / О. М. Разнатовська, Н. С. Пухальська, О. А. Растворов [та ін.] // Запоріз.мед.журнал.– 2008.– № 1. – С. 30–31.

127. Особливості морфофункціональних змін легень у хворих на ХОЗЛ за даними спіральної комп'ютерної томографії (результати трирічного спостереження) / А. І. Ячник, В. А. Ячник, Л. Ф. Ломтєва, Н. Н. Мусієнко //Укр. терапевт. журнал. – 2010. – № 4. – С. 60–66.

128. Особливості цитокінового профілю у хворих із загостренням ХОЗЛ на різних стадіях захворювання [Текст] / О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан, К. Ф. Чернушенко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 1. – С. 37–39.

129. Островський, М. М. Бронхообструктивний синдром: актуальні питання діагностики та лікування [Текст] / М. М. Островський // Укр.пульмон. журнал. – 2001. – № 2. – С. 14–16.

130. Островський, М. М. Вплив базового лікування хронічного обструктивного захворювання легень на процеси морфологічної перебудови та місцевих бар'єрних факторів захисту слизових оболонок бронхів [Текст] // М. М. Островський, М. О. Кулинич-Міськів // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 3. – С. 49–54.

131. Островський, М. М. До питання поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ [Текст] / М. М. Островський, П. Р. Герич //

Укр. пульмонол. журн. – 2001. – №4. – С. 19–23.

132. Оценка распростаненности респираторных симптомов и возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных заболеваний [Текст] / А. Г. Чучалин, Н. Г. Халтаев, В. Н. Абросимов [и др.] // Пульмонология. – 2010. – № 2. – С. 56–61.
133. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006-2010 роки [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 4. – С. 5–10.
134. Оцінка соціальних ініціатив у підвищенні ефективності лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальну астму [Текст] / Ю. М. Мостовой, Г. В. Демчук, Н. С. Слепченко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – №2. – С. 12–14.
135. Пат. №2158976 Россия, Фенотипирование лимфоцитов в тестах розеткообразования с частицами, покрытыми моноклональными антителами [Текст] / Витебский медицинский университет /RU/.– №2000115705/16; заявлено 27.03.2000; опубл. 12.06.2000, ФИПС–2000.
136. Пендальчук, Н. В. Состояние диффузионной способности легких у больных с различными стадиями ХОЗЛ [Текст] / Н. В. Пендальчук, В. В. Куц, Н. Д. Морская // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 4. – С. 16–18.
137. Перцева, Т. А. Эффективность длительной бронхолитической терапии у больных хроническим обструктивным бронхитом [Текст] / Т. А. Перцева, Т. С. Онищенко // Укр.пульмон.журнал.– 2002.– № 2. – С. 13–15.
138. Перцева, Т.О. Результати проведення реабілітаційних заходів у хворих та інвалідів унаслідок бронхіальної астми [Текст] / Т. О. Перцева, С. С. Паніна, Н. О. Гондуленко // Укр. пульмонол. журн. – 2004. – № 1. – С. 11–15.
139. Перцева, Т. О. Тютюнопаління як фактор формування дисфункції дихальних м’язів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, О. В. Мироненко // Укр. пульмонол.

журн. – 2005. – № 2. – С. 47–48.

140. Перцева, Т. А. Новые подходы в исследовании мукоцилиарного клиренса у пациентов с бронхолегочной патологией [Текст] / Т. А. Перцева, Т. В. Киреева, Е. В. Гуржский // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 4. – С. 69–70.
141. Перцева, Т. А. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 1. – С. 22–7.
142. Перцева, Т. А. Морфологические изменения слизистой оболочки бронхиального дерева при хроническом обструктивном заболевании легких и их значение в диагностике стадии заболевания [Текст] / Т. А. Перцева, И. В. Ивах // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 1. – С. 50–51.
143. Перцева, Т. А. Инфекционное обострение хронического обструктивного заболевания легких: подходы к терапии [Текст] / Т. А. Перцева, О. В. Плеханова // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 4. – С. 39–41.
144. Перцева, Т. А. Новые возможности в терапии хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Т. А. Перцева, Е. Ю. Гашинова // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 2. – С. 12–16.
145. Перцева, Т. А. Астма и ожирение: какова взаимосвязь? [Текст] / Т. А. Перцева, Н. П. Нудьга // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 1. – С. 61–64.
146. Перцева, Т. А. Внегоспитальная пневмония у беременных в условиях эпидемии гриппа [Текст] / Т. А. Перцева, В. В. Дмитриченко // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 4. – С. 44–48.
147. Перцева, Т. А. Пациент с высоким риском обострений ХОЗЛ: кто он и как ему помочь? [Текст] / Т. А. Перцева// Укр. пульмонол. журн.– 2012.– № 2. – С. 17–19.

148. Перцева, Т. А. Комплексная терапия больных ХОЗЛ – обоснованный выбор [Текст] / Т. А. Перцева // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 30–32.

149. Перцева, Т. О. Сурфактантний білок та паління у хворих на ХОЗЛ та здорових осіб [Текст] / Т. О. Перцева, Е. Ю. Гашинова // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 46–50.

150. Перцева, Т. О. Роль системних запальних процесів у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Н. А. Саніна // Укр. пульмонол. журнал. – 2012. – № 4. – С. 48–50.

151. Пневмония как причина острой дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ [Текст] / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова, П. А. Зубаирова, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 115–121.

152. Победьонна, Г. П. Стан та тенденції захворюваності на бронхіальну астму у Луганській області [Текст] / Г. П. Победьонна // Укр. пульмонол. журнал. – 2004. – № 4. – С. 16–17.

153. Попова, Е. Н. Идиопатический фиброзирующий альвеолит и интерстициальные пневмонии [Текст] / Е. Н. Попова // Клиническая медицина. – 2005. – № 6. – С. 21–27.

154. Попович, Ю. Ю. Перекисне окислення ліпідів, активність антиоксидантної системи і нуклеопротеїдного обміну у хворих на хронічний обструктивний бронхіт та гостру пневмонію вірусної та бактеріальної етіології: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.27 «Пульмонологія» / Ю. Ю. Попович. – Київ, 1997. – 20с.

155. Порівняльна оцінка клінічної ефективності, переносимості та вартості-ефективності левофлоксацину та моксифлоксацину у комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень [Текст] / С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна [та ін.] // Укр. пульмонол. Журн. – 2012. – №4. – С. 18–24.

156. Прогнозування розвитку хронічного легеневого серця у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень [Текст] / Л. С. Воєйкова, В. В. Єфімов, В. І. Блажко, О. О. Крахмалова // Укр. терапевт. журнал. – 2010. – № 4. – С. 48–51.

157. Прогностична цінність прокальцітоніну як маркера бактеріального процесу у хворих на негоспітальну пневмонію та загострення хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, О. В. Плєханова, В. В. Дмитриченко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 4. – С. 34–36.

158. Просветов, Ю. В. Изменения в бронхиальной патологии у больных легочным туберкулёзом за десятилетие [Текст] / Ю. В. Просветов, А. С. Шальмин, А. А. Растворов // Запорожский мед. журнал – 2004. – № 5. – С. 81–85.

159. Прохуровская, З. Я. Методика и диагностическое значение определения гаптоглобина [Текст] / З. Я. Прохуровская, Б. Л. Мовшович // Лаб.дело. – 1972. – № 6. – С. 333–335.

160. Процюк, Р. Г. Рентгенологічні особливості туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД [Текст] / Р.Г. Процюк // Укр.пульмон. журнал. – 2009. – №2. – С. 22–25.

161. Пухальська, Н. С. Диференційований підхід до вибору бронхолітиків при лікуванні хворих на рецидиви туберкульозу легень з порушенням функції зовнішнього дихання [Текст] / Н. С. Пухальська // Укр.пульмон.журнал. – 2008. – № 3. – С.188–189.

162. П’ятночка, І. Т. Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень в залежності від стану бронхіального дерева [Текст] / І. Т. П’ятночка, С. І. Корнага // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 1. – С. 17–21.

163. Распространенность хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) у больных туберкулезом легких и возможности диагностики ХНЗЛ у больных туберкулезом легких в регионах [Текст] / М. А. Якимова, Г. М. Куклина, Е. И. Шмелев, В. В. Пунга // Проблемы

туберкулеза и болезней легких. – 2011. – № 5. – С. 250–251.

164. Резолюція IV з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України [Текст]. – Київ, 2008р. – 5с.

165. Рейдерман, М. И. Полуколичественный метод определения общей антипротеолитической активности крови [Текст] / М. И. Рейдерман // Лаб. дело. – 1971. – № 1. – С. 36–38.

166. Рекалова, Е. М. Иммунопатогенез хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Е.М. Рекалова // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – №2. – С. 35–37.

167. Роль и значение искусственного пневмоторакса у больных деструктивным туберкулёзом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / В. Ю. Мишин, Т. В. Мякишева, А. В. Мишина [и др.] // Пульмонология. – 2010. – № 5. – С.41–45.

168. Садиков, П. В. Взаимосвязь технических характеристик и информативности цифровой рентгенографии при туберкулёзе легких [Текст] / П. В. Садиков // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2007. – № 2. – С. 4–9.

169. Синопальников, А. И. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы [Текст] / А. И. Синопальников, А. В. Воробьев // Пульмонология. – 2007. – № 6. – С. 78–85.

170. Синопальников, А. И. Внебольничная пневмония у взрослых: подходы к антибактериальной терапии с позиции современных клинических рекомендаций [Текст] / А. И. Синопальников // Терапевтич. архив. – 2010. – № 8. – С. 5–10.

171. Славова, Ю.Е. Перспективы рентгендиагностики пневмонии с оценкой состояния внутригрудных лимфатических узлов по данным цифровой флюорографии и мультислайсовой компьютерной томографи [Текст] / Ю. Е. Славова, Г. В. Трубников, В. К. Коновалов // Пульмонология. – 2009. – № 3. – С. 65–70.

172. Сливка, В. І. Характеристика змін ліпопероксидації у хворих на

туберкульоз легень за різних типів дихальної недостатності [Текст] / В. І. Сливка, В. П. Шаповалов, В. С. Самараш // Укр. журн. екстрем. мед. – 2001. – Т.2. – №3. – С. 78–82.

173. Спивак, Н. Я. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. [Текст] / Н. Я. Спивак, Л. Н. Лазаренко, О. Н. Михайленко // Киев: Фитоцентр. – 2002. – С. 164.
174. Стальная, И. Д. Метод определения дионовой коньюгации ненасыщенных жирных кислот [Текст] / И. Д. Стальная // Современные методы в биохимии / Современные методы в биохимии. – Москва, 1977.– С. 63–64.
175. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты [Текст]/ И. Д. Стальная, Г. Т. Гариашвили // Современные методы в биохимии – Москва, 1977. – С. 66–68.
176. Степанян, И. Э. Нарушение бронхиальной проходимости у больных туберкулезом легких [Текст] / И. Э. Степанян // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2012. – № 7. – С. 5–11.
177. Тодоріко, Л. Д. Патогенетична характеристика прогресування системного запалення при хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому та старечому віці [Текст] / Л. Д. Тодоріко // Укр. терапевт. журн. – 2010. – № 2. – С. 107–112.
178. Тодоріко, Л. Д. Особливості епідемії туберкульозу на сучасному етапі [Текст] // Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук // Бук. мед. вісник. – 2010. – № 4. – С. 171–174.
179. Треумова, С. І. Ендотеліальна дисфункція у хворих на ХОЗЛ із хронічним легеневим серцем у поєднанні з гіпертонічною хворобою [Текст] / С. І. Треумова // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 1. – С. 46–48.
180. Туберкулёз легких и сопутствующие заболевания респираторной системы [Текст] / Е. И. Шмелев, Г. М. Куклина, М. А. Якимова [и др.] // Пульмонология. – 2010. – № 5. – С. 38–40.
181. Урбах, В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях [Текст] / В. Ю. Урбах. – Москва: Медицина, 1975. – 295 с.

182. Фархутдинов, У. Р. Эффективность α-токоферола при внебольничной пневмонии [Текст] / У. Р. Фархутдинов // Пульмонология. – 2007. – № 3. – С. 99–102.

183. Фещенко, Ю. І. Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання [Текст] / Ю. І. Фещенко // Нова медицина. – 2005. – № 1. – С. 18–20.

184. Фещенко, Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких: проблемные вопросы [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – №1. – С. 21–23.

185. Фещенко, Ю. І. Симптоми захворювання та рентгенологічні зміни в легенях під час діагностування туберкульозу легень у пацієнтів із позитивним мазком мокротиння в умовах епідемії туберкульозу [Текст] / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько, М. С. Кутишенко // Укр. пульмонол. журнал. – 2007. – № 4. – С. 5–8.

186. Фещенко, Ю. И. Фармакотерапия больных с обострениями хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Ю. И. Фещенко, В. К. Гаврисюк, А. Я. Дзюблик // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 2. – С. 5–8.

187. Фещенко, Ю. І. Стан надання фтизіатричної допомоги населенню України [Текст] / Ю. І. Фещенко // Укр. пульмонол. журнал. – 2008. – № 3. – С. 5–8.

188. Фещенко, Ю. І. Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОЗЛ із супутньою патологією [Текст] / Ю. І. Фещенко // Укр. пульмонол. журнал.– 2009. – № 2. – С. 6.

189. Фещенко, Ю. И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 1. – С. 1–6.

190. Фещенко, Ю. І. Туберкульоз із розширеною резистентністю: епідеміологічні аспекти, проблеми діагностики і лікування [Текст] /

Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько, А. І. Барбова // Укр. пульмонол. журнал. – 2013. – № 3 (Додаток). – С. 31–33.

191. Фещенко, Ю. І. Хронічне обструктивне захворювання легень і супутні депресія та розлади сну [Текст] / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, О. В. Поточняк // Укр. пульмонол. журнал. – 2013. – № 3. – С. 33–40.
192. Фтизиатрия: Национальное руководство / Под ред. М. И. Перельмана. – М., 2007. – 572 с.
193. Хроническая обструктивная болезнь легких [Текст] / Е. К. Доценко, В. А. Гончарова, Н. А. Кузубова [и др.] // Терапевт. архив. – 2008. – № 3. – С.10–14.
194. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (національна угода) [Текст] / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, О. Я. Дзюблик [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2013. – № 3 (Додаток). – С. 7–12.
195. Черенько, С. О. Визначення цитокінового профілю периферичної крові та бронхоальвеолярного лаважу у хворих на туберкульоз та негоспітальну пневмонію із диференційно-діагностичною метою [Текст] / С. О. Черенько, Н. О. Скороходова, О. І. Шпак // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 3. – С. 24–27.
196. Чернушенко, Е. Ф. Диагностика вторичных иммунодефицитных состояний [Текст] // Журнал практ. лікаря. – 2000. – № 1. – С. 6–11.
197. Чернушенко, Е. Ф. Принципы иммунодиагностики и иммунотерапии при заболеваниях легких [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2000. – № 2. – С. 5–8.
198. Чернушенко, Е. Ф. Иммунодиагностика туберкулёза [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Журнал практ. лікаря. – 2000. – № 6. – С. 5–9.
199. Чернушенко, Е. Ф. Імунопатогенез бронхіальної астми [Текст] // Е. Ф. Чернушенко // Нова медицина. – 2003. – № 1 (6). – С. 18–21.

200. Чернушенко, Е. Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 2. – С. 94–96.

201. Чернушенко, К. Ф. Актуальные проблемы фтизиопульмонологии [Текст] / К. Ф. Чернушенко // Журн. Акад. мед. наук. – 2004. – № 2. – С. 352–357.

202. Чернушенко, Е.Ф. Иммунологические методы в диагностике туберкулёза. [Текст] / Е.Ф. Чернушенко // Лабораторная диагностика. – 2005. – № 2. – С. 63–66.

203. Чучалин, А. Г. Хронические обструктивные болезни легких. В кн.: А. Г. Чучалин (ред.). Хронические обструктивные болезни легких [Текст]. М. – 1998. – С. 11–25.

204. Чучалин, А. Г. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких (ATS/ERS, пересмотр 2004 г.) [Текст] / А. Г. Чучалин // Пер. с англ. под. ред. А. Г. Чучалина Издательство «Атмосфера». – 2005. – 96с.

205. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5 – 14.

206. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / А. Г. Чучалин // Терапевт. архив. – 2008. – № 8. – С. 45–48.

207. Швайко, Л. И. Эволюция взглядов на проблему лечения хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Л. И. Швайко // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 1. – 16 с.

208. Шмелёв, Е. И. Совершенствование лечения бронхиальной обструкции у больных туберкулёзом легких [Текст] / Е. И. Шмёлев, Г. М. Куклина // Пульмонология. – 2001. – № 1. – 23 с.

209. Шмелёв, Е. И. Различия в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Е. И. Шмелёв //

Consilium Medicum. – 2002. – № 4 (9). – С. 492–496.

210. Шмелёв, Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких. – М., 2003. – 248 с.

211. Шмелёв, Е.И. Бронхообструктивный синдром – универсальное патологическое состояние в пульмонологии [Текст] / Е. И. Шмелёв // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 5 (6).

212. Шмелёв, Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / Е. И. Шмелёв // Пульмонология.– 2007. – № 2. – С. 5–9.

213. Шмелёв, Е. И. Бронхообструктивный синдром и его коррекция у больных туберкулёзом легких [Текст] / Е. И. Шмелёв // Consilium medicum. – 2007. – № 4. – С. 5–7.

214. Шойхет, Я. Н. Нарушения ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца [Текст] / Я. Н. Шойхет, Е. Б. Клестер, В. А. Головин // Клиническая медицина. – 2008. – № 3. – С. 21–26.

215. Шойхет, Я. Н. Компютерно-томографические особенности хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сахарным диабетом [Текст] / Я. Н. Шойхет, В. К. Коновалов, Е. А. Типова // Клиническая медицина. – 2011. – № 2. – С. 41–42.

216. Эффективность небиволола у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / А. А. Котляров, Л. М. Мосина, С. М. Чибисов [и. др.] // Клиническая медицина. – 2011. – № 1. – С. 44–48.

217. Юдина, Л. В. Бронхообструктивный синдром: возможности современной терапии [Текст] / Л. В. Юдина // Здоров’я України. – 2007. – № 20.– С. 54–55.

218. Юдина, Л. В. Хроническое обструктивное заболевание легких: не так все безнадежно [Текст] / Л. В. Юдина // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 3. – С. 37–39.

219. Юдина, Л. В. Инфекционное обострение ХОЗЛ: какой антибиотик предпочесть? [Текст] / Л. В. Юдина // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 1. – С. 65–68.

220. Яблучанский, Н. И. Бронхиальная астма или ХОЗЛ? [Текст] / Н. И. Яблучанский // Наук.-практ.конф. "Сучасні аспекти діагностики, профілактики та лікування професійних і непрофесійних захворювань респіраторного тракту". – Донецьк, 2007. – С.42–43.

221. Ярцев, С. С. Посттуберкулезные измененеия и обструктивная болезнь легких [Текст] / С. С. Ярцев, М. И. Чушкин, П. В. Сенчихин // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2011. – № 5. – С. 254–255.

222. Ячник, А. И. Механизмы реализации хронического воспаления при бронхиальной астме и возможные подходы к лечению [Текст] / А. И. Ячник, Г. П. Победенная // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 1. – С. 60–62.

223. Ячник, А. І. Роль і місце N-ацетилцистеїну в лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень середнього і тяжкого перебігу [Текст] / А. І. Ячник // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 2. – С. 17–21.

224. Ячник, А. І. Оксидантний стрес та стан стреслімітуючих механізмів у дихальних шляхах при загостренні бронхіальної астми, підходи до їх корекції [Текст] / А. І. Ячник, Г. П. Победьонна // Астма та алергія. – 2008. – № 2. – С. 54–59.

225. Ячник, А. И. Донатор оксида азота в терапии больных ХОЗЛ [Текст] / А. И. Ячник // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 33–34.

226. Яшина, Л. О. Важливі питання діагностики і терапії бронхіальної астми [Текст] / Л. О. Яшина // Нова медицина. – 2003. – № 1. – С. 10–17.

227. Яшина, Л. А. Базисная терапия больных ХОЗЛ [Текст] / Л.А. Яшина // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 9–11.

228. Abel, B. Toll-like receptor 4 expression is required to control chronic Mucobacterium tuberculosis infection in mice [Text] / B. Abel,

N. Thieblemont, V. J. Quesniaux [et.al.] // J. Immunol. – 2002. – Vol. 169. – №6. – P. 3155–3162.

229. Abramson, M. J. Respiratory symptoms and lung function in older people with asthma or chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. J. Abramson // Med. J. Austr. – 2005. – Vol. 183. – S. 23–25.
230. Airway V obstruction in relation to symptoms in chronic respiratory disease: a nationally representative population study [Text] / L. von Hertzen, A. Reunanen, O. Impivaara [et al.] // Respir. Med. – 2007. – Vol. 94. – P. 356–363.
231. Anticholinergic blockade of betablocker-induced bronchoconstriction [Text] / P. W. Ind, C. M. Dixon, R. W. Fuller, P. J. Barnes // Am. Rev. Respir. Dis. – 1989. – Vol. 11. – P. 142–153.
232. Anto, J. M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary diasease [Text] / J. M. Anto // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 17. – P. 982–994.
233. ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing. Standardisation of spirometry [Text] // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 319–338.
234. Bach, J. Lymphocyte interaction: a potencial hystocom patibility test in vitro [Text] / J. Bach, K. Hirschhorn // Science. – 1964. – Vol. 143. – P. 813–814.
235. Bousquet, J. Global alliance against chronic respiratory diseases [Text] / J. Bousquet, R. Dahl, N. Khaltaev // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 29. – P. 233–239.
236. Bratel, T. Impact of hypoxaemia on neuroendocrine function and catecholamine secretion in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Effects of long-term oxygen treatment [Text] / T. Bratel, A. Wennlund, K. Carlstrom // Respir Med. – 2000. – Vol. 94. – P. 1221–1228.
237. Cambellan, A. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy [Text] /A. Cambellan, E. Chilies, T. Similowski // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 1201–1208.

238. Cardiac arrhyth'mias during exercise in severe chronic obstructive pul'monary disease [Text] / T.H. Cheong, S. Magder, S. Shapiro [et al.] // Chest. – 1990. – Vol. 97, №4. – P. 793–797.

239. Celli, B.R. ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a nummary of the ATS / ERS position paper [Text] / B. R. Celli, W. Mac Nee // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 932–946.

240. Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema [Text] / G. Vlanovich, M. L. Russel, R. R. Mercer, J. D. Crapo // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160 № 6. – P. 2086–2092.

241. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis [Text] / S. Gompertz, C. O'Brien, D. L. Bayley [et al.] // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 17. – P. 1112–1119.

242. Chronic cough phlegm in young adults [Text] / I. Cerveri, S. Accordini, A. Corsico [et.al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 413–417.

243. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study [Text] / A. B. Menezes, R. Perez-Padilla, J. R. Jardim [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1875 – 1881.

244. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections [Text] / A. D. Lopez, K. Shibuya, C. Rao [et al.] // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27. – P.188–207.

245. Clinical application of a simple questionnaire for the differentiation of asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / K. M. Beeh, O. Kornmann, J. Beier [et al.] // Respir. Med.– 2004.– Vol. 98. – P. 591–597.

246. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity [Text] / V. Cottin, H. Nunes, P. Y. Brillet [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 586–593.

247. COPD prevalence in Slazburg Austria: Results from the Burden of Lung Disease Study (BOLD) [Text] / L. Schimhofer, B. Lamprecht, W. Vollmer [et al.] // Chest. – 2007. – Vol. 131. – P. 29–36.

248. Cote, C. G. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes [Text] / C. G. Cote, L. J. Dordelly, B. R. Celli // Chest. – 2007. – Vol. 131. – P. 696–704.

249. Daniil, Z. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in patients exposed to agrochemical compounds [Text] / Z. Daniil, A. Koutsokera, K. Gourgoulianis // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27, №2. – P. 434.

250. Demedts, I. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema [Text] / I. Demedts, T. Demoor, K. Bracke // Respir. Res. – 2006. – Vol. 7. – P. 53.

251. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study [Text] / C.P. Van Schayck, J.M. Loozen, E. Wagena [et al.] // Br. Med. J. – 2002. – Vol. 324. – P. 1370–1375.

252. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey [Text] / C. Janson, S. Chinn, D. Jarvis [et al.] // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 18. – P. 647–654.

253. Differential monocyte activation underlies strain-specific Mycobacterium tuberculosis pathogenesis [Text] / C. Manca, M. B. Reed, S. Freeman [et al.] // Infect. Immun. – 2004. – Vol. 72. – P. 5511–5514.

254. Donaldson, G. C. Wedzicha Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / G. C. Donaldson, T. A. Seemungal, A. Bhowmik // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P. 847–852.

255. Duarte, F. C. Factors associated with deaths among pulmonary tuberculosis patients: A case-control study with secondary data [Text] / F.C. Duarte, A. L. Bierrenbach, J. B. da Silva // J. of Epidemiology and Community Health. – 2009. – Vol. 63. – P. 233–238.

256. Early detection of COPD: A case finding study in general practice [Text] / J. Vandevoorde, S. Verbanck, L. Gijssels [et al.] // Respir Med. – 2007. – Vol. 101. – P. 525–530.

257. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / T. A. Seemungal, G. C. Donaldson, E. A. Paul [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 157. – P. 1418–1422.

258. Effects of N-acetyl-cysteine on outcomes in COPD [Text] / M. Decramer, M. Rutten-van, P. N. R. Dekhuijzen [et al.] // The Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study (BRON-CUS). Lancet – 2005. - Vol. 365 – P. 1552–1560.

259. Factors affecting survival of hospitalized patients with COPD [Text] / H. Gunen, S. S. Hacievliyagil, F. Kosar [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 234–241.

260. Gan, W.Q. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis [Text] / W.Q. Gan, S. F. Man, A. Senthilselvan // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.

261. Garlanda, C. Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in antifungal innate immune response [Text] / C. Garlanda, E. Hirsch, S. Bozza [et al.] // Nature. – 2002. – Vol. 420. – P. 82–186.

262. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study [Text] / V. Sobradillo, M. Miravitlles, R. Gabriel [et al.] // Chest. – 2000. – V. 118. – P. 981–989.

263. Guder, W. List of Analytes; Pre–analytical Variables. In: Samples: From the Patient to the Laboratory [Text] / W. Guder, S.Narayanan, H. Wisser // Darmstadt. – GIT–Verlag. – 1996. – P. 48–64.

264. Global burden of COPD: systematic review and metaanalysis [Text] / R. J. Halbert, J.L.Natoli, A. Gano [et al.] // Eur. Respir. J.– 2006.– Vol. 12. – P. 123–130.

265. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Workshop report, 2007: www.ginasthma.com.

266. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive

pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2006;

267. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHBI/WHO workshop report. Last updated 2007.

268. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis [Text] / S. S. Jick, E. S. Lieberman, M. U. Rahman, H. K. Choi // Int. J. Tuberc, Lung Dis. – 2006. – Vol. 55. – P. 19–26.

269. Huiart, L Cardiovascular Cordially, and mortality in COPD [Text] / L Huiart, P. Ernst, S. Suissa // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 2640–2646.

270. Homberger, H. A. Laboratory testing in the diagnosis and management of allergic diseases [Text] / H. A. Homberger, J. W. Yunginger // Clin.Lab.Annual. – 1983. – N 2. – P. 351–88.

271. Ilk J. O. Evaluation of four new Tina-quant H assays for determination of al-acid glycoprotein, al-antitrypsin, haptoglobin and prealbumin [Text] / J. O. Ilk, V. Dodicz, N. Ivanovicz // Ihn.Med.– 1961. – N 16. – P. 1969.

272. Incidence of asthma and respiratory symptoms by sex, age and smoking in a community study [Text] / T.M.L. Eagan, P. S. Bakke, G. E. Eide, A. Gulsvik // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 19. – P. 599–605.

273. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations [Text] / A. Papi, C. M. Bellettato, F. Braccioni [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173. – P. 1114–1121.

274. Infectious etiologies in acute exacerbation of COPD [Text] / D. Lieberman, Ben-Yaakov [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 40. – P. 95–102.

275. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a opulation-based prevalence study [Text] / A. S. Buist, M. A. McBurnie, W.M. Vollmer [et.al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 370 – P. 741–750.

276. Interpreting COPD Prevalence estimates: What is the true burden of disease? [Text] / R. J. Halbert, S. Isonaka, D. George [et al.] // Chest. – 2003. – Vol. 123. – P. 1684–1692.

277. Involvement of CD14 and toll-like receptors in activation human monocytes by Aspergillus fumigatus hyphae [Text] / J. E. Wang, E. A. Warris, P. F. Ehingsen [et al.] // Infect. Immun. – 2001. – Vol. 69. – P. 2402–2406.

278. Karageuzyan, K. G. Oxidative Stress in the Molecular Mechanism of Pathogenesis at Different Diseased States of Organism in Clinics and Experiment [Text] / K. G. Karageuzyan // Inflammation & Allergy. – 2005. – Vol. 4. – № 1. – P. 36–37.

279. Lee, J. H. Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculous destroyed lung [Text] / J. H. Lee, J. H. Chang // Resp. Med. – 2003. – Vol. 97. – № 11. – P. 1237–1242.

280. Lopes, A. D. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections [Text] / A. D. Lopes, K. Shibuya, C. Rao // Eur.Respir.J. – 2006. – Vol. 27. – P. 397–412;

281. Maesano, I. A. Respiratory epidemiology in Europe [Text] / I. Maesano // The European Respiratory Society.– 2000.– Monograph. № 15.– P. 154–158.

282. Majo, J. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema [Text] / J. Majo, H. Ghezzo, M.G. Cosio. / Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 13. – P.144–160.

283. Management of chronic airflow obstruction: differences in practice between respiratory and general physicians [Text] / R. M. Angus, S. Murray, J. W. Lay [et al.] // Thorax. – 1994. – Vol. 88 – P. 493–497.

284. Meek, P. M. Memory for symptoms in COPD patients: how accurate are their reports? [Text] / S. C. Lareau, D. Anderson // Eur.Respir.J. – 2001. – Vol. 18. – P. 474–481.

285. Morice, A. H. On behalf of the British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults [Text] / A. H. Morice, L. McGarvey // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 1–24.

286. Novy sposub stonoveni cirkulaicich immunocomplexu v lidskych serech [Text] / V. Haskova, N. Basyl, K. Petkova // Casop.Lek.Cesh. – 1977. –

116.- № 14. – S. 436–437.

287. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / L. Brochard, J. Mancebo, M. Wysocki [et.al.] // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 817–822.

288. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: the DIDASCO Study (Randomized Controlled Trial) [Text] / J. Buffels, J. Degryse, J. Heyrman [et.al.] // Chest. – 2004. – Vol. 125. – P.1394–1399.

289. On behalf of the Dutch/Belgian Tiotropium Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during 1-yr's treatment with tiotropium [Text] / W. Vincken, J. A. van Noord, A.P.M. Greejhorst [et al.] // Eur.Respir.J. – 2002. – Vol. 19. – P. 209–216.

290. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease [Text] / A. F. Jr. Connors, N. V. Dawson, C. Thomas [et al.] // A.m. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 154. – P. 959–967.

291. Pauwels, R. A. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Text] / R. A. Pauwels, K. F. Rabe // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 613–620.

292. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic/bronchits and COPD [Text] / M. Miravitlles, C. Murio, T. Guerrero [et al.] // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 1449–1455.

293. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease [Text] / L. Fuso, R. A. Incalzi, R. A. Pistelli [et al.] // Am.J.Med. – 1995. – Vol. 98. – P. 272–277.

294. Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy [Text] / G. Viegi, M. Pedreschi, S. Baldacci [et al.] // Int.J.Tuberc. Lung Dis. – 1999. – Vol. 3. – P. 1034–1042.

295. Questions for COPD diagnostic screening in a primary care setting [Text] / D. Freeman, R. J. Nordyke, S. Isonaka [et al.] // Respir. Med. – 2005. –

Vol. 99. – P. 1311–1318.

296. Relationship between bacterial colonization and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations [Text] / I. S. Patel, T. A. Seemungal, M. Wilks [et al.] // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P. 759–764.

297. Respiratory symptoms and 30 year mortality from obstructive lung disease and pneumonia [Text] / A. Frostad, V. Soyseth, T. Haldorsen [et al.] // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 951–956.

298. Respiratory symptoms in older people and their association with mortality [Text] / J. Hewitt, L. Smeeth, C. J. Bulpitt [et al.] // Thorax. – 2005. – Vol. 60. – P. 331–334.

299. Schiffman, G. Tuberculosis Symptoms [Text] / G. Schiffman // Medicine Health. – 2009. – P. 231.

300. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires [Text] / D. B. Price, D. G. Tinkelman, R. J. Nordyke [et al.] // Chest. – 2006. – Vol. 129. – P. 1531–1539.

301. Segall, L. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy [Text] / L. Segall, A. Covic // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – № 5. – P. 1114–1122.

302. Serological evidence of Legionell species infection in acute exacerbation of COPD [Text] / D. Lieberman, O. Shmarkov, [et al.] // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 19. – P. 392–397.

303. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. J. Soler-Caotaluna, M. A. Martinez-Garcia, P. Sanchez [et al.] // Thorax. – 2005. – Vol. 60. – P. 925–931.

304. Sin, D. D. Mortality in COPD: role of comorbidities [Text] / D. D. Sin, N. R. Anthonisen, J. B. Soriano, A. G. Agusti // Eur.Respir.J. – 2006. – Vol. 2. – P. 1245–1257.

305. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebocontrolled. randomised trial [Text] / D. Tashkin, R. Kanner, W. Bailey [et al.] // Lancet.– 2001. – Vol. 357. – P. 1571–1575.

306. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma American Thoracic Society [Text] // Am.Rev.Respir.Dis. – 1987. – Vol. 136. – P. 225–244.

307. Survival on long-term oxygen therapy in chronic airflow limitation: from evidence to outcomes in the routine clinical setting [Text] / A. G. Crockett, J. M. Cranston, J. R. Moss, J. H. Alpers // Intern.Med.J. – 2001. – Vol. 31. – P. 448–454;

308. Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers [Text] / D. B. Price, D. G. Tinkelman, R. J. Halbert [et al.] // Respiration. – 2006. – Vol. 73. – P. 277–278.

309. The prevalence of COPD: using smoking fates to estimate disease frequency in the general population [Text] / P. Stang, E. Lydick, C. Silberman [et al.] // Chest. – 2000. – Vol. 117. – P. 54–59.

310. The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population [Text] / P. Stang, E. Lydick, Silberman [et al.] // Chest. – 2000. – Vol. 117. – P. 354–359.

311. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. The US Tiotropium Study Group [Text] / R. Casaburi, D. D. Jr. Briggs, J. F. Donohue [et. al.] // Chest. – 2000. – Vol. 118. – P. 1294–1302.

312. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a metaanalysis [Text] / R. G. Barr, J.Bourbeau, C. A.Camargo, F. S. F.Ram [et al.] // Thorax. – 2006. – Vol. 61 – P.854–862.

313. Toll-like receptor pathways in the immune responses to mycobacteria [Text] / V. Quesniaux, C. Fremond, M. Jacobs [et al.] // Microbes Infect. – 2004. – Vol. 6. – P. 946–959.

314. Triboulloy, C. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population – based study [Text] / C. Triboulloy, C. Rosinaru, H. Mahjoub, [et al.] // Eur.Heart.J. – 2008. – Vol. 29. – № 3. – P. 339–347.

315. Validation of a chronic obstructive pulmonary disease screening questionnaire for population surveys [Text] / H. Mullerova, J. Wedzicha, J. Soriano, J. Vestbo // Respir. Med. – 2004. – Vol. 98. – P. 78–83.

316. Van Schayck, C. P. Diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in general practice [Text] / C. P. Van Schayck, Br. J. Gen.// Pract. – 1996. – Vol. 46. – P.193–197.

317. Vandevoorde, J. Early detection of COPD: A case finding study in general practice [Text] / J. Vandevoorde, S.Verbanck, L. Gijssels [et al.] // Respir. Med. – 2007. – Vol. 101, № 3. – P. 525–530.

318. Wedzicha, J. A. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] /J. A. Wedzicha, G. C. Donaldson // Respir. Care. – 2003. – Vol. 48. – P. 1204–1213.

319. Weiss, S. M. Outcome from respiratory failure [Text] / S. M. Weiss, L. D. Hudson // Crit.CareClin. – 1994. – Vol. 10. – P. 197–215.

320. White, A. J. The aetiology of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [Text] // A. J. White, S. Gompertz, R. A. Stockley // Thorax. – 2003. – Vol. 58. – P. 73–80.

321. Wouters, E. F. Nutrition and metabolism in chronic respiratory disease [Text] / E. F. Wouters, A. M. Schols // Eur. Respir. – 2003. – Vol. 8. – P. 350–361.