

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ»

На правах рукопису

КУЧЕР СВІТЛАНА ВІКТОРІВНА

УДК 616.233-002-092-085.246.2]-053

**ЕНТЕРОСОРБЦІЙНА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ
У ФАЗІ ЗАГОСТРЕННЯ З КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ПРОЯВАМИ
ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ**

14.01.27 – пульмонологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Андрейчин Сергій Михайлович
доктор медичних наук,
професор



Тернопіль – 2017

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	11
1.1. Сучасні уявлення про ендогенну інтоксикацію та ендотоксикоз....	11
1.2. Клініко-патогенетичне значення ендотоксикозу при внутрішніх хворобах.....	21
1.3. Сучасні уявлення про ентеросорбційну терапію та її використання при різноманітних захворюваннях.....	25
1.4. Етіологія, патогенез та клінічні прояви синдрому ендогенної інтоксикації при ХОЗЛ.....	33
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	41
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	41
2.2. Клінічні, біохімічні та інструментальні методи дослідження.....	47
2.3. Статистичний аналіз результатів дослідження.....	50
РОЗДІЛ 3 ПОКАЗНИКИ ЕНДОТОКСИКОЗУ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ У ФАЗІ ЗАГОСТРЕННЯ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ	52
3.1. Особливості клінічної картини хворих на ХОЗЛ у фазі загострення.....	52
3.2. Рівень ендогенної інтоксикації у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у фазі загострення.....	54
3.3. Показники вільнорадикального окиснення у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у фазі загострення.....	58
3.4 Показники цитокінової системи та імунного статусу у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у фазі загострення.....	62
3.5. Кореляційний зв'язок клінічних і лабораторних показників ендотоксикозу у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення.....	70

РОЗДІЛ 4 ВПЛИВ ЕНТЕРОСОРБЕНТІВ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОТОКСИКОЗУ ПРИ КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХОЗЛ У ФАЗІ ЗАГОСТРЕННЯ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ.....	82
4.1. Клінічний перебіг ХОЗЛ у фазі загострення після лікування ентеросорбентами.....	82
4.2. Рівень ендогенної інтоксикації у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у фазі загострення після лікування ентеросорбентами.....	87
4.3. Показники вільнорадикального окиснення у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у фазі загострення після лікування ентеросорбентами.....	94
4.4. Показники цитокінової системи та імунного статусу у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у фазі загострення після лікування ентеросорбентами.....	100
4.5. Кореляційний аналіз клінічних і лабораторних показників ендотоксикозу у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення після лікування ентеросорбентами.....	111
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	125
ВИСНОВКИ.....	154
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	156
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	157

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АОЗ	—	антиоксидантний захист
АОС	—	антиоксидантна система
БТ	—	базисна терапія
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВРО	—	вільнорадикальне окиснення
ЕІ	—	ендогенна інтоксикація
ЕП	—	еритроцитарний індекс інтоксикації
ЕС	—	ентеросорбція
ІІ	—	інтерлейкін
МДА	—	малоновий діальдегід
МДР	—	Медична дослідницька рада
МНМ	—	молекули низької маси
МСМ	—	молекули середньої маси
ЛП	—	лейкоцитарний індекс інтоксикації
ГПІ	—	гематологічний показник інтоксикації
ОФВ ₁	—	об'єм форсованого видиху за першу секунду
ПОЛ	—	пероксидне окиснення ліпідів
СЕІ	—	синдром ендогенної інтоксикації
СОД	—	супероксиддисмутаза
ТОХ	—	тест з оцінки ХОЗЛ
ФНП- α	—	фактор некрозу пухлин- α
ХОЗЛ	—	хронічне обструктивне захворювання легень
ЦІК	—	циркулюючі імунні комплекси
ШКТ	—	шлунково-кишковий тракт
Ig	—	імуноглобулін

ВСТУП

Актуальність теми. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є одним із найбільш частих і важких прогресуючих захворювань дихальної системи. Незважаючи на поліпшення діагностики та підвищення обізнаності населення, воно залишається значною медико-соціальною проблемою сьогодення [1, 2, 3, 4].

ХОЗЛ є однією з провідних причин смертності у всьому світі, що обумовлює значну економічну і соціальну значущість цієї патології [5, 6, 7]. Згідно з останніми даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), сьогодні у світі налічується близько 210 мільйонів хворих на це захворювання, яке щорічно стає причиною смерті понад 2,7 мільйонів осіб, випереджаючи за показниками летальності рак легень [8]. Як правило, це хвороба другої половини життя, зазвичай виникає після 45 років, досягаючи найбільших проявів у віці понад 60 років. Серед осіб старше 65 років у розвинених країнах поширеність становить до 35 % у чоловіків і до 15 % у жінок [9, 10]. Останніми десятиліттями відбувається непинне зростання рівня захворюваності, зумовлене забрудненням довкілля, поширенням тютюнопаління і старінням населення.

Ця хвороба займає четверте місце у світовому «рейтингу» основних причин смертності. За прогнозами ВООЗ, ХОЗЛ до 2020 року посідатиме п'яте місце по захворюваності після ішемічної хвороби серця, цереброваскулярних захворювань, нещасних випадків і депресії, й третє місце в структурі смертності [8, 11, 12].

В Україні хвороби органів дихання залишаються найбільш розповсюдженою патологією в структурі захворюваності населення [13]. Зокрема, смертність від ХОЗЛ складає 86,3 на 100 000 населення, що у 66 разів перевищує відповідний показник при бронхіальній астмі [14].

У патогенезі багатьох хвороб важливу роль відіграє ендогенна інтоксикація (ЕІ), яка пов'язана з накопиченням у тканинах і біологічних рідинах організму надлишку метаболітів нормального та патологічного обміну речовин, продуктів життєдіяльності різних патогенних мікроорганізмів [14, 16]. Синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ) супроводжує кожне хронічне захворювання, обтяжуючи клінічну картину хвороби та погіршуючи прогноз [17, 18, 19]. Клінічні прояви симптомокомплексу ЕІ малоспецифічні й характеризуються загальною слабкістю, порушеннями сну й апетиту, міалгіями та головним болем і за відсутності корекції призводять до виснаження морфофункціональних можливостей організму, порушення імунних реакцій, глибоких змін гомеостазу, що може призвести до зриву компенсаторних механізмів [20].

При ЕІ головну увагу приділяють лікуванню основного захворювання, що викликало розвиток цього синдрому (отруєння, опіки, гепато- і нефропатії, панкреатит, захворювання органів дихання та ін.). Методи еферентної детоксикаційної терапії, до яких належить ентеросорбція (ЕС), завжди займали велике значення в комплексі лікувальних заходів, оскільки сприяли помітному зменшенню вираженості ЕІ та попередженню поліорганних уражень [21, 22].

Основою лікування ХОЗЛ є фармакотерапія, яка включає: β_2 -агоністи і антихолінергетики короткої та пролонгованої дії, метилксантини, інгаляційні і системні глюкокортикостероїди, інгібітор фосфодіестерази 4, нестероїдні протизапальні засоби. Сучасна медикаментозна терапія ХОЗЛ призначена для попередження та контролю симптомів, зменшення частоти і тяжкості загострень, покращення стану здоров'я і переносимості фізичного навантаження та якості життя хворого [23, 24, 25, 26].

Тому особливу увагу, зокрема в геріатричній практиці, слід віддавати малотоксичним високоефективним лікарським препаратам, зручним і простим у використанні, якими вважаються ентеросорбенти [27, 28]. Разом з тим, ефективність ентеросорбентів при ХОЗЛ залишається не дослідженою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» «Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб: предиктори розвитку, рання діагностика, профілактика і лікування», номер державної реєстрації 0113U001244.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих на ХОЗЛ у фазі загострення з клініко-лабораторними проявами ендогенної інтоксикації шляхом включення в комплексну терапію вуглецевого або кремнійорганічного сорбентів.

Завдання дослідження:

- встановити наявність клініко-лабораторних проявів ендогенної інтоксикації у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення;
- дослідити зміни показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту організму у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення та їх зв'язок з рівнем ЕІ;
- вивчити зміни показників цитокінової системи у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення та їх зв'язок з рівнем ЕІ;
- визначити зміни показників імунного статусу в сироватці крові хворих на ХОЗЛ у фазі загострення та їх зв'язок з рівнем ЕІ;
- оцінити клінічну ефективність та обґрунтувати доцільність включення кремнійорганічного ентеросорбенту (ентеросгель) та вуглецевого ентеросорбенту (карболайн) в комплексну терапію ХОЗЛ у фазі загострення.

Об'єкт дослідження – хронічне обструктивне захворювання легень у фазі загострення.

Предмет дослідження – клініко-лабораторні прояви ендогенної інтоксикації у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення, ефективність ентеросорбційної терапії в комплексному лікуванні ХОЗЛ.

Методи дослідження. Стандартизоване клінічне обстеження хворих, біохімічні (супероксиддисмутаза (СОД), малоновий діальдегід (МДА),

молекули середньої маси (MCM_{254} , MCM_{280}), еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІ)), імунологічні (циркулюючі імунні комплекси (ЦІК), лізоцим, імуноглобулін Е (Ig E)), імуноферментні (фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіни 1 (ІЛ-1 β) та 10 (ІЛ-10)), інструментальні методи дослідження: рентгенографія органів грудної клітки, комп'ютерна спірографія, ЕКГ, сатурація крові киснем, параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики із застосуванням U-критерію Манна-Уїтні.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлено нові дані про вплив ЕІ у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення на неспецифічний захист організму, цитокінову систему, ПОЛ й АОЗ з врахуванням ступеня тяжкості захворювання. Визначено, що прогресування ХОЗЛ супроводжується зростанням рівня MCM_{254} , MCM_{280} , ЕІ, МДА, ЦІК, Ig E, ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-10 і зменшенням активності СОД і лізоциму. Встановлено кореляційний зв'язок між кашлем, задишкою, ОФВ_1 при ХОЗЛ і рівнем прозапальних і протизапального цитокінів у сироватці крові залежно від тяжкості захворювання.

Доведено зниження ЕІ та зменшення сили і достовірності кореляційних зв'язків між маркерами ендотоксикозу при застосуванні для лікування ХОЗЛ у фазі загострення БТ та ентеросорбентів, особливо у пацієнтів старечого і похилого віку.

Підтверджена ефективність застосування ентеросорбційної терапії з використанням вуглецевого (карболайн) та кремнійорганічного (ентеросгель) ентеросорбенту в комплексному лікуванні ХОЗЛ у фазі загострення дає змогу полегшити клінічний перебіг й знизити рівень ЕІ.

Практичне значення одержаних результатів. Визначення вмісту показників ендотоксикозу, а саме MCM_{254} , MCM_{280} , ЕІ, СОД, МДА, ЦІК, лізоциму, Ig E, ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-10 при обстеженні хворих на ХОЗЛ дає змогу підвищити об'єктивну оцінку стану конкретного пацієнта і доповнити загальноприйняте комплексне лікування відповідними патогенетичними засобами.

З метою оцінки тяжкості ендотоксикозу у хворих на ХОЗЛ рекомендовано крім дослідження МСМ у сироватці крові додатково визначати ЕП (патент України на корисну модель).

Запропоновано для покращення ефективності комплексної терапії хворих на ХОЗЛ у фазі загострення використовувати вуглецевий (карболайн) (патент України на корисну модель) або кремнійорганічний (ентеросгель) (патент України на корисну модель) ентеросорбенти, що дає змогу знизити рівень ЕІ, нормалізувати показники цитокінової системи, неспецифічного захисту, активність ПОЛ та функціональних резервів АОЗ.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційного дослідження впроваджено в клінічну практику пульмонологічного відділення Комунального закладу Тернопільської обласної ради «Тернопільська університетська лікарня», відділення невідкладних терапевтичних станів Тернопільської міської комунальної лікарні швидкої допомоги, терапевтичних відділень Тернопільських міських комунальних лікарень № 2 і № 3, денного стаціонару поліклініки Тернопільської міської комунальної лікарні № 2, використовуються в навчальному процесі кафедр пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії, внутрішньої медицини № 1, № 2, № 3, терапії і сімейної медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», пропедевтики внутрішньої медицини ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», пропедевтики внутрішніх хвороб, внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто проведено патентно-інформаційний пошук та проаналізовано наукову літературу за темою дисертації, проведено підбір і клінічне обстеження пацієнтів. Разом з науковим

керівником визначено мету та завдання досліджень, обрано методи виконання роботи. Дисертант брала участь у проведенні лабораторних біохімічних досліджень. Всі розділи дисертації автором написані самостійно, здійснено науковий аналіз та узагальнення отриманих результатів, їх математичну обробку, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації, оформлено дисертаційну роботу та автореферат.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на XVII, XVIII, XIX Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2013, 2014, 2015), міжобласній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики, лікування і реабілітації захворювань внутрішніх органів» (Тернопіль, 2014), науковій конференції з міжнародною участю «Вопросы современной медицинской науки» (Узбекистан, Самарканд, 2015), підсумковій LVIII науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (присвяченій пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука) (Тернопіль, 2015), IV науковому симпозіумі з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (Тернопіль, 2015).

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 186 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 10 рисунками та 52 таблицями. Складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який нараховує 262 найменувань, із них 120 – вітчизняних, 142 – іноземних.

Публікації. За матеріалами наукової роботи опубліковано 19 наукових праць, з них: 10 (2 – одноосібно) статей в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, серед яких 2 – іноземні, та 9 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні уявлення про ендогенну інтоксикацію та ендотоксикоз

Відомо, що ЕІ відіграє значну роль в патогенезі багатьох захворювань [29]. Сучасні уявлення пов'язують її з накопиченням у тканинах і біологічних рідинах організму надлишку метаболітів нормального або патологічного обміну речовин (інфекційного, токсичного, травматичного, генетичного), внаслідок побічної дії лікарських засобів, продуктів життєдіяльності бактерій, великим антигенним навантаженням, порушенням процесів мікроциркуляції і регуляції агрегантного стану крові і лімфи, газообміну, функції імунореактивної системи. Тому СЕІ – це складний багатокомпонентний процес, обумовлений патологічною біологічною активністю будь-яких ендогенних продуктів або дисфункцією систем природної детоксикації та біотрансформації [18, 30, 31, 32, 33, 34].

Найсуттєвішими ланками патогенезу СЕІ визначають токсемію і ендотоксикоз. Токсемію слід розглядати як наявність і розповсюдження в циркулюючій крові та позасудинному просторі токсичних агентів у тій чи іншій концентрації, тоді як ендотоксикоз є закономірним наслідком несприятливого впливу зазначених чинників на органи і системи організму як цілого. З огляду на це в діагностиці ЕІ слід використовувати тестові реакції, спрямовані на виявлення обох її складових. Це дозволить не тільки об'єктивно встановити факт наявності інтоксикації, але й своєчасно визначити ступінь ураження тканин, органів і систем, спричинену токсинами [35].

Відповідно до сучасних уявлень ендотоксикоз є типовим патологічним процесом і залежно від темпу розвитку початкової токсинемії може бути: гострим, підгострим (затяжним) і хронічним. При гострому ендотоксикозі ЕІ неухильно прогресує, незважаючи на розвиток і напруження компенсаторних

механізмів (вміст і діапазон ендотоксинів прогресивно збільшуються), що призводить до порушення регуляції гомеостазу й формування синдрому множинної органної недостатності, дезінтеграції функцій організму і нерідко до летального результату [34, 36].

Підгострий (затяжний) ендотоксикоз можна розглядати як варіант гострого, який характерний для повільного (протягом декількох днів або навіть тижнів) прогресуючого патологічного стану. Компенсаторні реакції тривалий час стримують його прогресування. Надалі, при відсутності ефективного лікування, відбувається зрив компенсаторних механізмів і швидкий розвиток метаболічних порушень, які погано піддаються корекції, як правило, призводять до летального результату [37].

Хронічний ендотоксикоз – це патологічний процес, при якому підтримання гомеостазу і, отже, життєздатності організму досягається внаслідок розвитку компенсаторних механізмів. Фатальних порушень гомеостазу не відбувається, але надмірна активність систем детоксикації протягом тривалого часу призводить до їх поступового виснаження і зниження резистентності та реактивності організму до ушкоджувальних чинників зовнішнього середовища. Хронічний ендотоксикоз може існувати багато років. Його прояви різноманітні і мають специфічність, обумовлену захворюванням, яке його спричинило [38].

Серед основних шляхів формування ЕІ організму можна виділити наступні [16, 36, 38]:

- продукційний або обмінний – обумовлений надлишковою продукцією ендогенних токсичних субстанцій (розлитий перитоніт, гострий панкреатит, пневмонія);
- резорбційний – виникає за умов резорбції токсичних речовин з вогнища інфекції або тканин, що розпадаються (кишкова непрохідність, флегмони м'яких тканин, абсцеси і т. д.);
- реперфузійний – виникає за умов надходження в системний

кровотік речовин, що накопичилися в тривало ішемізованих тканинах, а також виділилися з клітин цих тканин при їх пошкодженні активним киснем і надлишком вільних радикалів на фоні неспроможності АОЗ (шок, реперфузійний синдром, операції із застосуванням апарату штучного кровообігу і т. д.);

- ретенційний – відбувається внаслідок накопичення ендотоксинів в результаті порушення їх виведення природними органами детоксикації (гостра ниркова та печінкова недостатність);

- інфекційний – виникає в результаті масивного надходження мікроорганізмів, продуктів їх обміну і розпаду з вогнища інвазивної інфекції або шляхом транслокації з неприродно контамінованого шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

До розвитку ЕІ в організмі призводять також хімічні сполуки екзогенного походження та фізичні чинники. За умов патології рідко створюється ситуація, коли ЕІ формується лише через один із вказаних шляхів. Частіше поява та нагромадження ендогенних токсинів є результатом поєднання різних за етіологією патогенних факторів, взаємообумовлених наявністю чисельних нервових, гуморальних, ендокринних та креаторних зв'язків, які мають автокаталітичні властивості і відрізняються каскадним характером розвитку [39].

Більш детальну класифікацію типів ендотоксинів розробили Чаленко В. В., Кутушев Ф. Х. [39, 40]. Вони виділили 5 класів речовин-ендотоксинів:

- продукти нормального обміну в аномально високих концентраціях (лактат, піруват, креатинін);
- продукти порушеного обміну (альдегіди, кетони, карбонові кислоти);
- імунологічні чужорідні продукти розщеплення пластичного матеріалу (продукти деградації білків, гліко- і ліпопротеїдів, фосфоліпідів);

- компоненти ефекторів регуляторних систем організму (ферменти коагулюючої системи крові, медіатори запалення, біогенні аміни, антитіла і ЦІК, продукти ПОЛ);

- дисеміновані орґано- і цитолокалізовані речовини (трипсин, амілаза, трансамінази, міоглобін, лізосомальні білки та ферменти).

Існує класифікація ендотоксинів за розмірами:

I група – низькомолекулярні токсини, розмір до 500 дальтон;

II група – середньомолекулярні токсини, розмір від 500 до 5000 дальтон;

III група – крупномолекулярні токсини, з розміром молекул понад 10 тисяч дальтон;

IV група – надмолекулярні токсини, з розміром молекул у мільйони дальтон.

До I групи належить вода, іони калію, натрію, магнію, креатинін, сечовина та ін., II групу становлять більшість біологічно активних речовин, таких як гормони, серотонін, вітамін B₁₂, продукти деградації фібриногену тощо, III група представлена білками, ліпопротеїнамидами та ін., до IV групи відносяться макроглобуліни: імунні комплекси, кріоглобулін та ін. [41, 42, 43].

Ендогенні токсини володіють дистанційною дією, здатні впливати на структуру і метаболізм клітин, віддалених від місця первинного виділення токсичних речовин. Механізми генералізації ЕІ тісно пов'язані з проникністю мембран, з процесами обміну між рідинними секторами організму, лімфо- і гемодинаміки, станом мікроциркуляції [32].

Схематично механізм розвитку СЕІ можна уявити наступним чином. Первинні процеси пошкодження в клітині викликають порушення функції її мембран і внутрішньоклітинного гомеостазу. Це призводить до виділення продуктів порушеного клітинного метаболізму (первинних токсинів) і до пошкодження в ланці транскапілярного обміну. Зміна властивостей міжклітинної речовини (вмісту в ній води і білка) порушує нервову і гуморальну трофіку клітини, збільшує розлади внутрішньоклітинного

гомеостазу та виділення патологічних метаболітів нею. Відбувається активний процес гуморального переміщення токсичних речовин з місцевого осередку потоком крові і лімфи по всьому організму і дистанційне ураження органів і тканин. Характерне накопичення в інтерстиціальній рідині величезної кількості продуктів білкового розпаду, які володіють аутоенсибілізуючими властивостями, порушення мікроциркуляції з генералізованим ушкодженням судинного ендотелію (токсичний васкуліт), генералізація процесу інтоксикації через нервові механізми регуляції. Гуморальним, нервовим, нейроендокринним і мембрано-рецепторним шляхом процес з місцевого перетворюється на загальний, з'являються продукти патологічного обміну речовин, вторинні токсини. Коли концентрація токсичних речовин в організмі перевищує можливості дезінтоксикаційних систем, відбувається зрив компенсації, що супроводжується структурно-метаболічними змінами у внутрішніх органах. Тому, патогенез синдрому ЕІ нерозривно пов'язаний з формуванням синдрому поліорганної недостатності [32].

Вважається, що процес ЕІ проходить 5 стадій [16] :

- стадія транзиторної ендотоксемії;
- накопичення продуктів первинного афекту;
- декомпенсації регуляторних систем і автоагресії;
- спотвореного метаболізму;
- стадія дезінтеграції організму як цілісної системи.

Серед факторів, що викликають ЕІ, виділяють три основних компоненти: мікробіологічний, біохімічний та імунологічний, які за пріоритетністю можуть займати різне становище і визначають характер метаболічних порушень при тій чи іншій патології [14, 44, 45, 46].

Результати наукових досліджень, проведених протягом останніх років, дозволили сформулювати поняття про біохімічний субстрат ЕІ, в якості якого найчастіше виступає ряд речовин з молекулярною масою 500–5000 Да [47].

Згідно сучасних уявлень [48, 49] розрізняють чотири фази розвитку ЕІ, які полягають у перерозподілі між біологічними середовищами молекул низької маси (МНМ) і МСМ.

У першій (латентній) фазі має місце підвищення МНМ і МСМ в еритроцитах без значного зростання їх концентрації в плазмі. Відбувається елімінація токсинів, які надходять з вогнища інтоксикації.

У другій фазі ЕІ концентрація МНМ і МСМ в еритроцитах значно зростає при помірному підвищенні їх концентрації в плазмі. Це фаза накопичення токсичних продуктів, при якій їх утворення перевищує елімінацію.

У третій фазі (повного насичення) має місце максимальна концентрація МНМ і МСМ в еритроцитах; паралельно відбувається підвищення токсичних речовин в плазмі.

Четверта фаза характеризується наростанням кількості МНМ і МСМ в плазмі, причому в еритроцитах через порушення проникності мембрани їх концентрація знижується. Це фаза незворотної декомпенсації систем і органів детоксикації.

МСМ – це гетерогенна група речовин, до складу якої входять поліпептиди і ароматичні амінокислоти, накопичення яких в організмі відбувається при порушенні функціональної здатності систем детоксикації і посиленому катаболізмі білків, нуклеопротейнів, деяких гуморальних регуляторів (інсулін, глюкагон, спермін, вітаміни) [50].

Утворення надмірної кількості МСМ в організмі й розподіл їх у біологічних рідинах зумовлений порушенням рівноваги між процесами анаболізму і катаболізму в бік останнього, що сприяє ураженню токсичними метаболітами відповідних органів та порушенню детоксикуючої функції печінки і видільної функції нирок. Багато з них мають нейротоксичну активність, пригнічують процеси біосинтезу білка, здатні пригнічувати активність ряду ферментів, роз'єднують процеси окиснення і фосфорилування, порушують механізми регуляції синтезу аденілових нуклеотидів, змінюють

транспорт іонів через мембрани, еритропоез, фагоцитоз, мікроциркуляцію, лімфодинаміку, викликають стан вторинної імунодепресії. Окрім цього, MSM сприяють гемолізу еритроцитів, гальмують утворення глюкози в них, знижують синтез ДНК та глобіну в еритробластих, порушують вуглеводневий обмін, пригнічують синтез білка, пошкоджують гепатоцити, дезинтегрують функції лімфоцитів [51].

MSM здатні з'єднуватися і блокувати рецептори будь-якої клітини, неадекватно впливаючи на її метаболізм і функції. Доведена можливість впливу MSM на тонус гладких клітин, на трансваскулярний транспорт. Ці речовини можуть взаємодіяти з компонентами систем гемостазу. Вважається, що MSM можуть проникати навіть через плацентарний бар'єр, токсично впливаючи на плід, викликаючи поліорганный порушення різного характеру. Діагностичне значення цих речовин велике як при запаленнях різного характеру, так і при токсикозах різного походження [52].

Дестабілізація плазматичних мембран та мембран органел – одне з основних явищ, що лежить в основі цілого ряду патологічних процесів і пов'язане з підвищеним білковим катаболізмом або деструкцією тканин, ушкодженням видільних і детоксикаційних систем організму [53]. Порушення цілісності еритроцитарної мембрани, а також зміни властивостей поверхні ліпідного бішару та конформації білків під впливом токсичних речовин, змінює функціональну здатність еритроцитів зв'язувати різні сполуки, що лежить в основі визначення ЕП. Маючи велику загальну поверхню, еритроцити зв'язують ряд фізіологічних сполук – поліпептиди, жирні кислоти, біологічно активні ендogenousні токсини та ін. [54, 55].

Найдоступнішою для досліджень клітинних (плазматичних) мембран є еритроцитарна мембрана. Тест проникності еритроцитарних мембран, на думку багатьох авторів, є одним із критеріїв впливу ЕІ на плазматичну мембрану, оскільки всередині еритроцита відсутні органели [56].

У механізмі розвитку СЕІ надається значення універсальному ураженню органів і тканин агресивними медіаторами критичного стану. Мова йде про

цитокіни – низькомолекулярні білкові медіатори, які утворюються в різних клітинах організму. Цитокіни беруть активну участь у роботі імунореактивної системи організму. Первинний викид цитокінів, головних медіаторів поліорганної недостатності, відбувається при будь-яких критичних станах. Важливу роль медіатора токсичних ефектів відіграє ФНП, який вивільняється системою моноцит/макрофаг у відповідь на агресію і втручання у внутрішнє середовище організму. Цей фактор запускає цитокіновий каскад: стимулює ендотелій і макрофаги на виділення «патологічного оксиду азоту (NO) шляхом NOS-II», активує утворення різних ейкозаноїдів, в тому числі простагландинів, лейкотрієнів, фактора активації тромбоцитів, інтерлейкінів-1, 2, 6, 8 та інших цитокінів. При утворенні ейкозаноїдів, при ішемії тканин з подальшою реперфузією утворюється надлишок кисневих радикалів і знижується антиоксидантна активність крові. Ауторегулююча імунна реакція організму, що забезпечує захист організму від агресії, втрачається. Вплив на клітини-мішені (судинний ендотелій, клітини крові і тканинні макрофаги) набуває агресивного, деструктивного характеру і формує фон для розвитку поліорганної недостатності [32].

В останні роки дослідники надають великого значення вивченню процесу ПОЛ для оцінки стану організму [57, 58]. ПОЛ – фізіологічний процес, який відбувається в усіх тканинах живих організмів, але на низькому рівні та із стабільною концентрацією радикалів, що сприяє підтриманню гомеостазу. Через стадію пероксидних похідних поліненасичених жирних кислот здійснюється біосинтез простагландинів. Утворення гідроперекису холестерину є однією з ланок синтезу деяких стероїдних гормонів. За допомогою мікросомальної системи ПОЛ проходить регуляція активності мембранозв'язаних ферментів ендоплазматичного ретикулуму і, напевно, здійснюється альтернативний шлях окиснення ненасичених жирних кислот. ПОЛ відіграє важливу роль в перебудові мембранних структур, в регуляції йонного транспорту, спрямованого на зміну активності мембранозв'язаних ензимів [59, 60, 61, 62].

Інтенсивність ВРО визначається, з одного боку, швидкістю утворення ініціаторів переокиснення – вільних радикалів, а з іншого – функціональним станом антиоксидантної системи (АОС) [63, 64]. До ферментативної АОС зараховано ферменти (СОД, каталаза, церулоплазмін, глутатіонредуктаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонтрансфераза), які перешкоджають ВРО або нейтралізують вже утворені вільні радикали чи ліпоперекиси. До неферментативної АОС включена чисельна група ендогенних сполук – біоантиоксидантів, які при взаємодії з вільними радикалами або гідроперекисами здатні переривати процес ПОЛ [65].

Для комплексної оцінки тяжкості перебігу і контролю ступеня інтоксикації пропонують використовувати лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), гематологічний показник інтоксикації (ГПІ), визначення рівня токсинемії в парамедійному тесті, визначення міграції лейкоцитів у гемокультурі та інші тести. Значення ЛІІ для здорових за даними різних авторів становлять від 0,9 до 1,3 ум. од. [66]. Підвищення індексу відбувається при інфекційному процесі та інших захворюваннях, що супроводжуються ЕІ. Великі величини звичайно свідчать про отруєння організму ендо- або екзогенними токсинами. Цифри, що перевищують 25–30 ум. од., у гострих випадках вказують на вірогідність летального закінчення. Навпаки, при хронічних захворюваннях (рак, туберкульоз, хроніосепсис) ЛІІ може знижуватися до 0,3 і менше ум. од. [67].

В останні роки з'являється все більше підтверджень того, що практично будь-яке захворювання перебігає на фоні зміни окремих імунних білків та їх комплексів, тому що в багатьох випадках провідним чинником розвитку різноманітних захворювань стає не чинник, який спричинив той чи інший патологічний стан, а порушення, викликані зміненими, надлишковими або, навпаки, послабленими імунними процесами. Одним з індикаторів стану імунного статусу організму і розвитку аутоімунних процесів є рівень ЦІК в крові. Тривала циркуляція в організмі імунних комплексів навіть при незначному підвищенні їх рівня призводить до утворення накопичень останніх в тканинах, підвищеної агрегації і адгезії тромбоцитів, що, в свою чергу,

спричиняє порушення мікроциркуляції крові та облітерацію судин гемомікроциркуляторного русла, пошкодження і некроз тканин [68, 69].

На даний час вважається загальновизнаним, що імунна система відіграє важливу роль у підтриманні структурного та функціонального гомеостазу організму. При патологічних зсувах останнього у хворих з'являється синдром імунотоксикозу різного ступеня вираженості, про який можна судити за показниками неспецифічної резистентності організму (рівнем ЦІК і лізоциму в сироватці крові) та концентрацією Ig E [70].

Ig E в організмі виконують функцію антитіл і здійснюють захист слизових оболонок верхніх і нижніх дихальних шляхів від інфекційних агентів і чужорідних речовин. Однією з біологічних функцій Ig є нейтралізація антигенів з утворенням ЦІК. Це фізіологічний процес, який перманентно здійснюється в організмі тварин і людей та направлений на підтримання гомеостазу. Він закінчується нейтралізацією та елімінацією антигену. Але за деяких умов ЦІК можуть фіксуватися у судинах і викликати запальну реакцію [71].

Ще одним показником резистентності організму є лізоцим – ферментно активна сполука, яка бере участь у специфічній та неспецифічній імунній відповіді. Важливі властивості лізоциму – викликати порушення проникності мембран та метаболізму патогенів, впливати на процеси клітинного росту та диференціації імунних та неімунних клітин [72].

При будь-яких хронічних запальних захворюваннях домінуюче значення мають зміни імунного статусу. Залежно від стану імунної системи та її реактивності процеси, що відбуваються в організмі, можуть бути спрямовані як на детоксикацію, так і на формування патології [73].

Численними клінічними й експериментальними дослідженнями встановлено, що стан ЕІ виникає при самих різних захворюваннях і не має специфічних ознак. Його основа – дисбаланс системи гомеостазу, в результаті якого, у важких випадках, формується синдром поліорганної недостатності [74, 75, 76, 77].

Перебіг ЕІ в значній мірі визначається характером основного захворювання. Так, наприклад, для дифузного токсичного зобу характерні стійка тахікардія, схуднення, екзофтальм – симптоми токсичної дії надмірної кількості тиреоїдних гормонів (тиреотоксикоз). При хронічній уремії мають місце явища запалення в місцях виділення азотистих шлаків; в гортані, глотці, ШКТ, на шкірі виявляють скупчення кристалів сечовини («уремічна пудра»). При хронічній ЕІ хворі відзначають нездужання, дратівливість, розбитість, головний біль, запаморочення, нудоту; настає виснаження, знижується резистентність організму. В деяких випадках ЕІ може протікати у формі важкого гострого отруєння (блювання, ступор, коматозний стан). Такий перебіг характерний для гострої ниркової недостатності, гепатаргії, токсемічного шоку, гострої опікової токсемії [78].

Отже, дослідженнями останніх років встановлено, що різні патологічні стани супроводжуються СЕІ. Саме цей синдром є результатом отруєння організму як кінцевими продуктами метаболізму, так і проміжними сполуками, які нагромаджуються в надмірній кількості через ушкодження систем детоксикації. СЕІ не лише супроводжує гостру і хронічну патологію, але й сам по собі є важливим фактором їх патогенезу через утворення великої кількості біологічно активних речовин, продуктів деструкції тканин, активного протеолізу, гідроперекисів ліпідів і білків, що суттєво визначає перебіг та наслідки основного захворювання.

1.2. Клініко-патогенетичне значення ендотоксикозу при внутрішніх хворобах

СЕІ супроводжує велику кількість захворювань, є за своїм походженням мультифакторним і розвивається при накопиченні ендотоксинів різного походження та складу в організмі хворого. Ними можуть бути продукти природного обміну у високих концентраціях, активовані ферменти, медіатори запалення, клас середньомолекулярних речовин різної природи, пероксидні

продукти та інші біологічно активні речовини, різноманітні за складом інгредієнти нежиттєздатних тканин, агресивні компоненти комплементу, бактеріальні екзо- і ендотоксини [79].

Зважаючи на це, хронічний ендотоксикоз в даний час розглядається як основа виникнення й прогресування хронічних захворювань внутрішніх органів і, відповідно, як важливий інтегральний критерій тяжкості їх перебігу. Явищами інтоксикації, як правило, супроводжуються захворювання та їх ускладнення, пов'язані з підвищеним розпадом тканин, посиленням процесів катаболізму, недостатністю функцій печінки та нирок, зниженням активності процесів мікроциркуляції [14].

Незважаючи на очевидну клінічну спільність синдрому інтоксикації при різних захворюваннях, різноманітність етіологічних чинників, що обумовлюють патогенез і клінічну картину основного захворювання, надає супутній інтоксикації специфічні риси [80]. Таким чином, інтоксикація являє собою неспецифічну відповідь організму на специфічний вплив (захворювання).

При всіх шляхах проникнення в організм (через ШКТ, шкіру, слизові оболонки, органи дихання, рани) токсини потрапляють в кров і розподіляються в органах та тканинах з можливою альтерацією в зоні проникнення, а також вибірковою дією на який-небудь орган або систему [81]. ЕІ притаманна найрізноманітнішим, етіологічно та патогенетично нетотожним захворюванням. Вона становить обов'язкову ланку шоку будь-якого походження, септичного процесу, опіків та травматичних захворювань, уремії, онкологічних процесів [14, 54]. Описані прояви зазначеного синдрому як при критичних станах (ускладнена хірургічна патологія, сепсис, опіки, уремія, множинна травма), так і при інших недугах (інфаркт міокарда, метаболічний синдром, дерматози тощо), де він не загрожує життю, проте значно погіршує перебіг та прогноз [16].

Провідною ланкою в розвитку ендотоксемії є масивне надходження в системний кровотік бактеріальних ендотоксинів, що може бути викликано

цілим рядом причин, в тому числі масовою загибеллю грамнегативної мікрофлори кишківника на фоні функціонального зриву кишкового та/або печінкового бар'єрів (ентероколіти, сальмонельоз, отруєння, пероральна антибіотикотерапія, променеві ураження), а також інфекційними й неінфекційними захворюваннями, що супроводжуються портальною гіпертензією, шунтуванням портального кровотоку, порушеннями цілісності слизової оболонки кишківника (шок будь-якої етіології, цироз печінки, гостра і наростаюча серцево-судинна недостатність, важка механічна і термічна травма) [82, 83]. Встановлено, що ендотоксикоз виникає при кишкових інфекціях як вірусної, так і бактеріальної етіології [84, 85, 86], при опіках [87], є характерним для гнійно-септичних захворювань – менінгоенцефалітів, перитонітів, абсцесів і т.д. [88].

Про значимість ендотоксикації при рецидивуючих і латентних формах пієлонефриту, при нирковій недостатності у дітей свідчать [89] дослідження маркерів ендотоксикозу – ЛПІ, активності аутологічної сироватки крові. Описано розвиток ендотоксикації на тлі порушень обмінних процесів у хворих з гострою та хронічною патологією печінки різного генезу [90, 91]. Накопичення на цьому фоні токсичних продуктів, зокрема МСМ, багато в чому визначає результат захворювання.

ЕІ – це синдром, характерний для багатьох патологічних процесів і станів, що часто зустрічаються в практиці терапевта, таких як ГРВІ, розлади травлення, кишкові інфекції, отруєння токсичними речовинами, алергічні захворювання тощо [92]. Згідно з даними літератури [93], концентрація плазмового ендотоксину при загостренні atopічного дерматиту у дітей перевищує норму в десятки разів. При ревматоїдному артриті в крові пацієнтів часто виявляється підвищення показників ЕІ [94]. В результаті дослідження пацієнтів різної статі з ожирінням встановлено, що синдром ожиріння також супроводжується вираженими ознаками ендотоксикозу. Автори вважають, що наявність ендотоксикозу порушує адаптивні реакції організму, що було

підтверджено при їх об'єктивній оцінці. Виявлені порушення вимагають корекції при проведенні реабілітаційних заходів у цієї категорії пацієнтів [95].

Проведенні науковцями дослідження при хронічному холециститі виявили ЕІ, що проявлялася зростанням загальної антиоксидантної та оксидантної активності плазми крові порівняно з нормою, а загальна антиоксидантна активність еритроцитів була знижена [96]. СЕІ описаний також і при серцевій недостатності. Інтенсивність проявів його залежить від величини запалення, імунних зрушень, порушень показників ліпідограми тощо [40, 97, 98]. У хворих на хронічний тонзиліт в стадії декомпенсації без ускладнень та супутніх захворювань виникає помірна ЕІ [99].

В опрацьованих нами публікаціях зустрічалися дані про наявність ЕІ при деяких легеневих захворюваннях. Так, у хворих на негоспітальну пневмонію до лікування було виявлено значний рівень ЕІ, про що свідчило вірогідне підвищення показників ЛП, МСМ, сорбційної здатності еритроцитів порівняно зі здоровими людьми [100]. За іншими даними, поряд із загальноклінічними ознаками ЕІ, у таких пацієнтів виявлено збільшення токсичності сироватки крові, концентрації в ній МСМ, зниження антитоксичної резистентності клітин крові, збільшення сумарної токсичності крові та інтерстиціальної рідини. На фоні декомпенсованого ендотоксикозу у хворих з тяжким та ускладненим перебігом негоспітальної пневмонії спостерігались ознаки імуносупресії [101].

У хворих на туберкульоз легень відмічалось достовірне підвищення таких показників ЕІ, як ЛП, ГПІ, індексу зсуву лейкоцитів крові і зниження лімфоцитарного індексу [102]. У пацієнтів з бронхіальною астмою відзначалися прояви СЕІ з тенденцією до зростання рівня МСМ у сироватці крові й вірогідним їх підвищенням у сечі, збільшення сорбційної здатності мембран еритроцитів і середнього корпускулярного об'єму еритроцитів [103].

Таким чином, ЕІ кваліфікується як універсальний механізм, що бере участь у патогенезі багатьох захворювань інфекційного та неінфекційного генезу і розвивається при масивному надходженні ендотоксину на фоні

недостатньої активності елімінувальних систем. Цей важливий синдром вимагає інтенсивної терапії практично при будь-яких захворюваннях.

1.3. Сучасні уявлення про ентеросорбційну терапію та її використання при різноманітних захворюваннях

ЕІ розвивається при масивному надходженні ендотоксину на фоні недостатньої активності елімінувальних систем. При цьому сучасні методи лікування, спрямовані на нейтралізацію його ефектів, не зовсім ефективні. У цих умовах важливу роль в комплексному лікуванні хворих набувають сорбційні методи [79, 104, 105]. Ентеросорбція є складовою частиною еферентної терапії, кінцевою метою якої є припинення дії токсинів різного походження та їх елімінація з організму [106]. Методи еферентної детоксикаційної терапії завжди займали значне місце в комплексі лікувальних заходів, оскільки сприяли помітному зменшенню вираженості ЕІ та попередженню поліорганних уражень [107].

Термін «ентеросорбція», як і сам метод, було запропоновано на початку 90-х років ХХ київськими вченими з Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Кавецького, м. Київ НАН України. Ними були вперше сформульовані уявлення про основні механізми дії ентеросорбентів [108]. Сам метод ентеросорбції полягав у щоденному пероральному прийомі значних (20–50 г) доз високоактивного синтетичного вугілля сферичної грануляції, отриманих шляхом піролітичної обробки різних полімерних смол [109].

Використання ентеросорбції – одного з консервативних методів детоксикаційної терапії – широко розповсюджене в клінічній практиці завдяки його простоті, безпечності та економічності. Цей метод, заснований на зв'язуванні і виведенні з ШКТ з лікувальною або профілактичною метою ендогенних і екзогенних речовин, надмолекулярних структур і клітин, відноситься до найбільш стародавніх методів еферентної терапії. Такі відомі

лікарі, як Гіппократ і Авіценна, вважали очищення організму запорукою здоров'я і довгого життя. І сьогодні ентеросорбенти є обов'язковим компонентом комплексної терапії різних патологічних станів, що супроводжуються ендотоксикозом. Ентеросорбенти – це препарати різної структури, що володіють при прийомі всередину як прямою, так і опосередкованою дією [110].

У наш час використовують різноманітні ентеросорбенти. На думку науковців, вони повинні відповідати таким основним медичним вимогам [111]:

- не бути токсичними. Препарати в процесі проходження по харчовому каналу не мають руйнуватися до компонентів, які при всмоктуванні здатні надавати прямий або опосередкований негативний вплив на органи і системи;
- не викликати травматизацію слизових оболонок. Необхідно усунути механічні, хімічні та інші види несприятливої взаємодії ентеросорбентів зі слизовою оболонкою порожнини рота, стравоходу, шлунка і кишок, що призводять до пошкодження органів;
- добре евакуюватися з кишечника і не викликати розвиток процесів, які обумовлюють диспепсичні порушення;
- володіти високою сорбційною здатністю по відношенню до компонентів хімусу, які видаляються; для неселективних сорбентів повинна бути зведена до мінімуму можливість втрати корисних компонентів;
- відсутність десорбції речовин у процесі евакуації та зміни рН середовища, здатного привести до несприятливих проявів;
- мати зручну фармацевтичну форму препарату, що дозволяє застосовувати його протягом тривалого часу, не мати негативних органолептичних властивостей;
- володіти сприятливим впливом або відсутністю впливу на процеси секреції біоценозу мікрофлори травного каналу.

Розрізняють такі основні механізми дії ентеросорбентів [110]:

а) поглинання токсичних речовин, що потрапляють в ШКТ ззовні; б) поглинання токсинів, дифундуючих в просвіт кишечника з крові; в) зв'язування токсичних речовин, що виділяються з травними соками; г) поглинання токсичних метаболітів, що утворюються в ШКТ (індол, скатол та ін.); д) сорбційну модифікацію дієти за рахунок вибіркового поглинання амінокислот і вільних жовчних кислот; е) фіксацію і перенесення фізіологічно активних речовин (ферменти, жовчні кислоти і т. д.); є) зміну об'єму неперетравленого залишку харчових волокон; ж) каталітичну дію.

Додатковими механізмами дії ентеросорбентів є: а) обволікаюча і захисна; б) структуризація кишкового вмісту; в) утворення агрегатів і флокулятів, що містять мікроби і віруси; г) пряма бактерицидна дія; д) комплексоутворення і хелатування; е) модифікація хімічного складу кишкового вмісту, несприятливого для розмноження патогенної флори [110].

Прямими ефектами ентеросорбентів є: а) сорбція отрут, ксенобіотиків та ендогенних токсичних продуктів; б) сорбція біологічно активних речовин – нейропептидів, простагландинів, серотоніну, гістаміну та ін.; в) сорбція патогенних бактерій і бактеріальних токсинів; г) зв'язування газів; д) подразнення рецепторних зон ШКТ [111, 112].

До опосередкованого ефекту ентеросорбції відносять: а) запобігання або ослаблення токсико-алергічних реакцій; б) профілактику соматогенної стадії екзотоксикозу; в) зниження метаболічного навантаження на органи екскреції і детоксикації; г) корекцію обмінних процесів та імунного статусу; д) поліпшення гуморального середовища, усунення дисбалансу біологічно активних речовин; е) відновлення цілості й проникності слизових оболонок; є) усунення метеоризму, поліпшення кровопостачання кишечника; ж) стимуляція моторики кишечника [113].

Поряд з текстурою сорбентів велику роль для сорбції має хімічна природа поверхні, відповідно до якої вони бувають вуглецевими, силикагелями (кремнійорганічними), алюмосилікатами, харчовими волокнами, а також композиційними речовинами. При виборі ентеросорбенту лікарям слід

керуватися даними про його хімічну чистоту, ступінь стандартизації, технологічність і доведену клінічну ефективність [114, 115, 116].

Вуглецеві та кремнійорганічні ентеросорбенти мають пористу структуру. Пори вуглецевих адсорбентів, залежно від розміру їхнього радіусу, поділяють на макро- (понад 200 нм), мезо- (100–1,6 нм) та мікропори (менше 1,6 нм). Біологічно активні сполуки, які поглинаються адсорбентами, фіксуються на поверхні мезопор та більших мікропор (супермікропор), у той час як макропори мають незначну сорбційну активність і виконують переважно роль транспортних каналів до мезо та мікропор. Швидкість дифузії сполук у структурі адсорбента залежить від кількості та розміру макро та мезопор, а фіксація молекул адсорбата визначається наявністю мезо- та мікропор. Таким чином, сорбційний потенціал ентеросорбентів визначають за показниками об'єму пор та питомої площі поверхні мезо- та мікропор [111].

Вуглецеві ентеросорбенти здатні поглинати та виводити з організму ендо- та екзотоксини, фіксувати на своїй поверхні збудників бактеріальної й вірусної природи з подальшим очищенням патологічного осередку та організму. Тому при певних інфекційних хворобах їх можна розглядати як засіб етіотропної терапії, а антиоксидантні властивості дозволяють трактувати вуглецеві ентеросорбенти майже як універсальні профілактичні та лікувальні засоби [117].

Кремнійорганічні адсорбенти є гелем гідроокису метилкремніевої кислоти, органофільність якого пов'язана з наявністю на поверхні розділу фаз метильних груп, гідрофільність – гідроксильних груп, а пори формуються за рахунок проміжків між мікроглобулами полісилоксанової матриці, мають розмір 10–50 нм і заповнені водою. Питома площа поверхні таких адсорбентів становить 150–300 м²/г, що суттєво поступається цьому показнику, наприклад, для сучасних вуглецевих ентеросорбентів – 1500–3000 м²/г [111].

Відомо, що вибір сорбенту з різною пористою структурою впливає на вибірковість адсорбції тих чи інших токсинів, що визначає терапевтичний ефект сорбенту. Наприклад, мікропористі сорбенти, які мають потужний адсорбційний потенціал, ефективні при гострих отруєннях, тоді як терапія ендотоксикозу,

аутоімунних захворювань повинна бути орієнтована на сорбенти з мезо- і макропористою структурою [114, 115, 116].

Ентеросорбція зменшує токсичне навантаження на органи виділення, в першу чергу – на печінку і нирки. Крім цього, ентеросорбенти, залишаючись у межах ШКТ і не маючи власної фармакодинаміки, надають потужний системний вплив на організм – усувають порушення ліпідного обміну, пригнічують елементи системної запальної реакції, сприяють компенсації всіх ланок імунної системи і поліпшують функцію внутрішніх органів [114, 115, 116].

Рекомендовано застосування ентеросорбентів при лікуванні різних інфекційних захворювань, особливо тих, які протікають з діарейним синдромом (шигеліоз, сальмонельоз, ієрсиніоз, ентеровірусні інфекції, тифи та ін.), а також гострих аліментарних ентеритів неінфекційної природи. В результаті включення їх у схему лікування відзначається більш швидке зникнення астенії, нормалізація випорожнень, зменшення метеоризму та інших симптомів диспепсії, зниження температури, реєструється позитивна лабораторна динаміка [86, 118]. Відзначався імуномодуючий ефект, обумовлений як детоксикацією, так і нормалізацією еубіоза і зменшенням активності запалення в слизовій оболонці кишечника [119].

Широке розповсюдження ентеросорбенти знайшли в онкологічній практиці. Прогресування злоякісної пухлини супроводжується вираженою в різній мірі ЕІ. При застосуванні ентеросорбентів в кишківнику відбуваються процеси зв'язування ендогенних і екзогенних токсинів, що зменшує явища інтоксикації [106].

Відзначено достовірне поліпшення показників ліпідного спектра крові при використанні різних методів сорбції у хворих серцево-судинними захворюваннями, атеросклерозом. Вони нормалізують обмін глюкози, мають ліпідокоригуючий ефект, позитивно впливають на симпатичний і парасимпатичний відділи вегетативної нервової системи, що сприяє позитивній динаміці систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка, підвищенню потужності спектра варіабельності серцевого ритму і зменшенню шлуночкової

екстрасистолії [120]. Застосування ентеросорбентів у хворих на цукровий діабет призводить до більш швидкого досягнення нормативних значень рівня глюкози крові, сечовини, креатиніну (при розвитку діабетичної хронічної ниркової недостатності), достовірно поліпшує стан судинної стінки, зменшує прояви трофічних порушень [92]. Використання ентеросорбції з метою дезінтоксикації показано при радіонуклідних та ксенобіотичних навантаженнях, алкогольних й наркотичних інтоксикаціях. Активно використовується даний метод і при гострих хірургічних захворюваннях органів черевної порожнини [92].

Результати дослідження свідчать, що застосування ентеросорбенту в комплексному лікуванні опікових хворих істотно знижує вміст продуктів окислювальної модифікації білків у периферичній крові та виразність метаболічної інтоксикації в цілому, що в свою чергу зменшує ризик розвитку ускладнень опікової хвороби, в тому числі аутоімунного генезу [121].

При алергічних захворюваннях на тлі ентеросорбції відбувається посилення клітинного та гуморального імунітету, збільшується кількість Т-лімфоцитів, знижується еозинофілія, рівень ЦІК, стабілізується вміст імуноглобулінів М і Е в сироватці крові, послаблюється свербіж і зменшуються явища набряку та кропив'янки. Застосування ентеросорбентів у комплексному лікуванні хронічних алергодерматозів дозволяє скоротити тривалість гострого періоду захворювання і терміни лікування, зменшити курсову дозу і тривалість застосування топічних глюкокортикостероїдів [122].

Серед різних ентеросорбентів особливу увагу заслуговує кремнійорганічний – ентеросгель. Різним аспектам клінічного застосування препарату ентеросгель (виробництва «ЗАТ«ЕОФ «КРЕОМА-ФАРМ», м. Київ) у комплексній терапії захворювань печінки присвячений ряд досліджень, проведених в останні роки в Україні і країнах ближнього зарубіжжя [115, 116, 117, 118, 123, 124]. Численні дослідження вказують на його високу ефективність, вибірковість адсорбції (зв'язує і виводить лише токсичні метаболіти та патогенну мікрофлору) і безпеку. Препарат має пористу глобулярну структуру (подібно до губки) з порами, розмір яких (в основному мезопори) дозволяє

адсорбувати середньомолекулярні токсичні метаболіти з молекулярною масою 70–1000 Да. Речовини, що мають молекулярну масу менше 60–70 Да (іони металів, мінеральні солі, електроліти), препарат практично не зв'язує [73, 124]. При вживанні не пошкоджує слизову оболонку травного каналу (навіть чинить на неї регенеративну дію), не порушує пристінкове травлення, легко (через 7–8 годин) виводиться з організму. Експериментально на тваринах і в клінічній практиці доведена його повна нешкідливість, побічних ефектів та протипоказань не встановлено. З іншого боку ентеросгель, на відміну від відомих вуглецевих ентеросорбентів та високодисперсних кремнеземів, характеризується явною селективністю: найбільш активно сорбує середньомолекулярні токсичні метаболіти і практично не зв'язує електроліти (іони) та високомолекулярні речовини [125].

Ентеросгель при внутрішньому застосуванні виявляє активну детоксикаційну дію. Препарат адсорбує з кишкового вмісту та крові (через мембрани з капілярів ворсинок слизової оболонки кишечника) токсичні речовини, продукти незавершеного метаболізму, радіонукліди, припиняє прояви токсикозів, поліпшує функцію кишечника, печінки, нирок, нормалізує показники крові, сечі, обволікає слизову оболонку шлунка та кишечника, попереджує та захищає її від ерозивних процесів. Ентеросгель з кишечника не всмоктується [125].

Ще одна унікальна властивість ентеросгелю — його спроможність до вибіркової дії на мікрофлору кишечника. Він активно сорбує (понад 104 бактерій на 1 мм² поверхні) та пригнічує життєдіяльність багатьох патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, одночасно поглинаючи токсини, що утворюються цими мікроорганізмами. У той же час кисломолочна мікрофлора (лактобіфідум, колібактерії), яка характеризується зниженою адгезивністю, ентеросгелем не пригнічується. Тому використання його дає можливість швидко, ліквідувати прояви дисбактеріозу та кишкових інфекцій [125].

При експериментальному вивченні специфічної активності препарату ентеросгель на моделі токсичного гепатиту, змодельованого чотирехлористим

вуглецем, встановлено гепатопротекторну та антиоксидантну дію препарату: він запобігає пошкодженню гепатоцитів, підвищенню в тканинах печінки показників ПОЛ, а в сироватці крові – маркерів пошкодження тканин печінки (трансфераз) і вмісту білка. Ентеросорбент запобігає також зниженню активності ферментів АОЗ (супероксиддисмутази і каталази) в тканинах печінки в умовах інтоксикації [115].

У цілому ряді досліджень показано, що ентеросорбент не порушує процесів травлення жирів, білків, вуглеводів, вітамінів і не впливає на всмоктування електролітів, сприяє відновленню гемоентерального бар'єру, що запобігає всмоктуванню токсичних речовин з кишечника, а також відновленню білоксинтезуючої функції печінки [91].

Вивчені детоксикаційні властивості і клінічна ефективність ентеросорбенту в комплексному лікуванні хронічних захворювань печінки різного генезу [124], пієлонефриту [126], рецидивних форм неспецифічного вагініту [127], харчової алергії [128, 129].

Відомо, що в детоксикації організму шляхом інактивації великої кількості різноманітних метаболітів та біологічно активних речовин, поряд з іншими органами, беруть участь і легені. Тому при захворюваннях органів дихання розвивається ЕІ, яка найбільш виражена при масивних ураженнях легень. Для її лікування, окрім класичних методів терапії, використовують різні сорбенти [130]. Було виявлено, що у хворих на бронхіальну астму, які додатково приймали ентеросорбенти, нормалізувалися показники ВРО і вміст середньомолекулярних олігопептидів в сироватці крові [131].

Встановлено, що застосування ентеросгеля або карболонгу в комплексному лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію сприяє збільшенню темпів регресії запального процесу, нормалізації балансу протеїназно-інгібіторної системи, активності амінотрансфераз, фосфатаз і лактатдегідрогенази бронхіального змиву, скороченню строків стаціонарного лікування [132].

Багаторічне вивчення медико-біологічних механізмів дії ентеросорбції дозволило прийти до висновку, що на особливу увагу заслуговують вуглецеві ентеросорбенти, насамперед, гранульовані, що складаються з вуглецевих волокон АУТ-М діаметром 8 мкм, довжиною 20–150 мкм з питомою поверхнею пор близько 2000–2500 м²/г, а саме вуглецевий ентеросорбент IV покоління карболайн. Він має унікальну структуру, яка близька до харчових волокон, оптимальний розподіл пор та високу сорбційну площу. Цей ентеросорбент є ефективним відносно речовин з низькою і середньою молекулярною масою, підвищує антитоксичну функцію печінки, сприяє виведенню важких металів, радіонуклідів [133]. Карболайн має виражені сорбційні і детоксикаційні властивості. У просвіті ШКТ вуглецеве волокно утворює стійкі з'єднання і виводить з організму ендогенні та екзогенні токсичні речовини різної природи, включаючи патогенні бактерії і бактеріальні токсини, антигени, харчові алергени, лікарські препарати та отрути, солі важких металів, радіонукліди, алкоголь. Карболайн сорбує деякі продукти обміну речовин організму, в тому числі надлишок жовчних кислот, білірубін, сечовини, холестерину і ліпідних комплексів, а також метаболіти, відповідальні за розвиток ендогенного токсикозу [83, 123, 134, 135].

Отже, висока ефективність ентеросорбційної терапії обґрунтовує доцільність її застосування при різних патологічних станах, в основі яких лежить синдром ЕІ, який супроводжується накопиченням в крові токсичних речовин ендогенного та/або екзогенного походження.

1.4. Етіологія, патогенез та клінічні прояви синдрому ендогенної інтоксикації при ХОЗЛ

ХОЗЛ сьогодні – одна з найбільш серйозних медико-соціальних проблем як у нашій країні, так і в усьому світі. Є дані, що кожної години 340 осіб помирає від причин, пов'язаних з ХОЗЛ [1, 2, 3, 4, 136]. ВООЗ відзначає неухильне зростання розповсюдженості цього захворювання, яке складає 9-

10 % населення світу як в розвинутих країнах, так і в таких, що розвиваються [136, 137, 138, 139, 140]. На сьогодні у світі нараховується понад 600 млн хворих на ХОЗЛ [141, 142]. Встановлено також, що недостатня діагностика становить 72–93 %, що вище, ніж при артеріальній гіпертензії, гіперхолестеринемії та інших патологічних станах [143].

ХОЗЛ є однією з основних причин непрацездатності й інвалідності та значно знижує якість життя пацієнтів [144]. Згідно з прогнозом, до 2020 р. захворюваність на ХОЗЛ посідатиме п'яте місце у світі за поширеністю і п'яте місце – за соціально-економічними збитками (за композитним показником DALY – Disability-Adjusted Life Years – тривалість непрацездатності) серед усіх захворювань у світі після ішемічної хвороби серця, депресії, наслідків дорожньо-транспортних пригод та цереброваскулярних захворювань [5]. У «Європейській білій книзі легень» (2003) Україна представлена як одна з країн із найвищим рівнем смертності від ХОЗЛ серед чоловіків. За 20 років приріст захворюваності склав 41,5 %, смертності – 32,9 % [1, 145, 146].

Незважаючи на систематичне дослідження ХОЗЛ в нашій країні і за кордоном, багато аспектів його патогенезу залишаються недостатньо ясними. Це запальне захворювання формується при тривалому і багатофакторному впливі шкідливих чинників на макроорганізм. В основі патогенезу ХОЗЛ лежить прогресуюча обструкція бронхів, що розвивається в рамках запальної відповіді на вплив пошкоджуючих частинок або газів. На першому етапі відповіді організму чужорідні агенти піддаються неімунній та імунній елімінації. До неімунних механізмів резистентності легеневої тканини відносять мукоциліарний кліренс, що зменшує ймовірність адгезії чужорідного агента, а також бактерицидні властивості бронхіального секрету за рахунок вмісту в ньому лізоциму, стан сурфактантної системи, ступінь аерації [147, 148, 149, 150]. Імунну елімінацію забезпечують фагоцитоз і секреторні Ig A [151]. Порушення різних ланок місцевого імунітету створює умови для адгезії мікроорганізмів та їх колонізації на поверхні епітелію дихальних шляхів,

зменшується ймовірність їх виведення з трахеобронхіальним слизом і розвивається інфекційне запалення [152, 153, 154].

Практично всі клітинні елементи респіраторної системи активуються і беруть участь в запальній реакції [155]. Основну роль в ранню фазу запалення, а саме в протимікробному захисті, відіграють нейтрофіли. Вивільнення прозапальних медіаторів сприяє міграції лейкоцитів, лімфоцитів, макрофагів та інших клітин периферичної крові через ендотелій у вогнище запалення, де вони вивільняють чимало протеолітичних речовин, спрямованих на подолання чужорідних чинників [156]. Однак в умовах впливу факторів ризику виникає дисбаланс в системі протеаз-антипротеаз і всі ці реакції запускають «хибне» коло [157, 158]. Відбувається пошкодження власних тканин, виникає гіперреактивність та альтерація епітелію слизової оболонки дихальних шляхів [137, 159]. Руйнування та регенерація альвеолярного епітелію при ХОЗЛ – це постійні багатокомпонентні процеси, що включають міграцію базальних клітин у вогнище запалення, встановлення щільних міжклітинних зв'язків, диференціацію клітин в напрямку до сквамозної та келихоподібної метаплазії [137].

В ушкоджених тканинах знову синтезуються прозапальні цитокіни, внаслідок розпаду фагоцитів зростає концентрація біологічно активних речовин (брадікінін, гістамін, оксид азоту). Їх вплив на тканини зумовлює бронхоспазм та гіперсекрецію в'язкого слизу. Дисбаланс системи прозапальних та протизапальних цитокінів, факторів росту сприяють переходу зворотної обструкції в незворотну [156-166].

На сучасному етапі крім інфекційного запалення мають місце додаткові мікробіологічні механізми порушення гістоархітектоніки дихальних шляхів при ХОЗЛ. Вважають, що інфекційні агенти навіть в період ремісії беруть участь у прогресуванні захворювання. Персистуючі мікроорганізми підтримують хронічне запалення не стільки безпосередньо, скільки опосередковано, активуючи основні клітини-ефектори – нейтрофіли, макрофаги, лімфоцити, епітеліальні та ендотеліальні клітини [153, 167].

Ще однією ланкою патогенетичного впливу нейтрофілів в умовах хронічного запалення є розвиток оксидативного стресу, внаслідок виділення надмірної кількості вільних радикалів, що володіють вираженою пошкоджуючою дією [168-179]. В результаті окисного стресу в організмі накопичуються токсичні продукти ПОЛ, що є однією з причин розбалансування регуляції гомеостазу і призводить до серйозних метаболічних порушень, змін імунного статусу та функціонального стану різних систем [137, 180-185]. Виразність цих процесів залежить від стану АОЗ.

Наявність в системній циркуляції клітин запалення і прозапальних медіаторів у хворих на ХОЗЛ може спричинити системне пошкодження тканин та розвитку позалегенових проявів. Такий вплив має і порушення стану оксидантно-антиоксидантної системи [156]. Маркерами системного запалення при даній патології вважають С-реактивний протеїн та ряд інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-8, ІЛ-6) [186,187].

На сьогодні куріння є найпоширенішим фактором ризику розвитку ХОЗЛ [14, 188, 189]. У курців спостерігається підвищена поширеність респіраторних симптомів і розладів легеневої функції, прискорене щорічне зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) і підвищена смертність порівняно з особами, які не курять [190]. На другому місці серед найбільш документованих факторів ризику є генетична спадкова недостатність α 1-антитрипсину – основного інгібітору серинових протеїназ у системному кровотоці [191, 192, 193, 194]. Похилий та старечий вік також відносять до факторів ризику розвитку ХОЗЛ. Не зрозуміло, чи приводять до розвитку захворювання процеси старіння самі по собі або з віком відбувається накопичення різних шкідливих впливів на організм. Давно відомо, що для чоловіків характерна більша поширеність ХОЗЛ та смертність від нього. Дані сучасних досліджень, проведених в розвинених країнах, вказують на однакову поширеність ХОЗЛ серед чоловіків і жінок, що, ймовірно, відображає зростання цієї шкідливої звички в останніх [195, 196]. Результати дозволили припустити,

що жінки більш чутливі до дії тютюнового диму, ніж чоловіки [197, 198, 199, 200].

Вплив професійних шкідливостей, таких як органічний та неорганічний пил, а також хімічні агенти і дими, на думку багатьох дослідників, є недооціненим чинником ризику розвитку ХОЗЛ [201, 202, 203, 204]. До факторів, які сприяють розвитку ХОЗЛ, можна також віднести соціально-економічний статус хворого. Такі хвороби, як бронхіальна астма та хронічний бронхіт, можуть становити ризик розвитку ХОЗЛ, хоча дане твердження неостаточне. Перенесена в дитинстві важка респіраторна інфекція може призводити до зниження функції легень і частіших респіраторних симптомів у дорослому віці. Також, у стандартах Європейського Респіраторного Товариства до факторів ризику відносять недоношеність, високий рівень Ig E [205, 206] та відсутність Ig A, група крові A (II) [207].

Отже, незважаючи на те, що сьогодні деякі ланки патогенезу ХОЗЛ залишаються не з'ясованими, центральна роль хронічного запалення є абсолютно доведеним фактом [208]. Саме особливості хронічного запального процесу визначають характер і індивідуальність перебігу ХОЗЛ, швидкість прогресування патологічних змін. В основі формування хвороби лежить патологічна запальна відповідь легень на дію інгальованих агресивних газів і частинок [144].

Сучасна концепція патогенезу ХОЗЛ розглядає його як екологічно опосередковане хронічне запальне захворювання з переважним ураженням дистальних відділів дихальних шляхів, паренхіми легень і формуванням емфіземи, результатом якого є бронхіальна обструкція [209, 210, 211]. Запалення завжди супроводжується продукцією біологічних маркерів, визначення рівнів яких має важливе клінічне значення в діагностиці різних захворювань легень [147].

Як правило, ХОЗЛ – захворювання другої половини життя, зазвичай виникає після 45 років, досягаючи найбільшої вираженості до 60 років. Серед осіб старше 65 років у розвинених країнах поширеність становить до 35% у

чоловіків і до 15% у жінок. Його частота серед літніх осіб, які не мають такого фактора ризику, як куріння, досить велика, що може бути пов'язано не тільки з віковими змінами дихальної системи, але і з поліморбідністю, в умовах якої формується ХОЗЛ [9, 212].

Існує думка, що у людей похилого віку більш часто, порівняно з молодими, спостерігають явища ендотоксикозу. Це пов'язано зі зниженням як процесів метаболізму (переважанням катаболічних процесів), так і ефективності роботи дезінтоксикаційних систем. У свою чергу циркуляція великої кількості ендотоксинів провокує подальші порушення, в першу чергу в роботі паренхіматозних органів [213].

Однією з проблем ХОЗЛ є труднощі лікування. Поступове погіршення функції легень і розвиток супутніх захворювань можна очікувати навіть на тлі оптимальної терапії ХОЗЛ. Досить часто традиційне лікування не усуває імунну недостатність, а навпаки, її підсилює. Це спонукає призначати нові комбінації антибактеріальних засобів, які часто ще більше пригнічують і без того ослаблену імунну реактивність [214].

На думку деяких лікарів, особливої уваги потребують літні пацієнти, для яких характерні поліморбідність, вимушена поліпрагмація і тривалий прийом медикаментів. Тому особливу увагу в геріатричній практиці слід віддавати малотоксичним високоефективним лікарським препаратам, зручним і простим у використанні [9].

У осіб похилого та старечого віку спостерігається уповільнення біотрансформації лікарських засобів внаслідок атрофії паренхіми печінки, зменшення кількості активних гепатоцитів, зниження активності ферментів і порушення метаболізму. З віковими змінами печінки і печінкового кровотоку пов'язані і вікові зміни кліренсу деяких ліків. Таким чином, вікові зміни печінки призводять до збільшення біодоступності лікарських засобів і підвищення їх концентрації в плазмі. З іншого боку, внаслідок зниження печінкового кліренсу змінюється період напіввиведення ($T_{1/2}$) для препаратів як з швидким, так і з повільним метаболізмом [215].

Характер впливу лікарських препаратів на організм в старечому віці має суттєві особливості. Вікові зміни фармакодинаміки обумовлені тим, що за погіршення умов доставки ліків до тканин число специфічних рецепторів зменшується, однак їх чутливість до лікарських впливів збільшується. Цим пояснюється різноспрямований і важкопрогнозований характер відповіді старечого організму на лікарські засоби. Виникненню особливих реакцій на препарати сприяють знижена фізична активність, менше споживання їжі і води, схильність до закрепів, вітамінна недостатність, погіршення кровопостачання тканин і відносне переважання збудливих процесів в нервовій системі старих людей [216].

Таким чином, ХОЗЛ займає значне місце в структурі хвороб у осіб похилого та старечого віку. Рациональне лікування цих пацієнтів має цілий ряд особливостей, що викликані віковими морфофункціональними змінами бронхо-легеневої системи, наявністю супутньої (позалегеневої) патології і частою її декомпенсацією на тлі загострень ХОЗЛ, атиповим перебігом загострень, частою наявністю дихальної недостатності та інші.

Резюме

Проведений огляд літератури свідчить, що СЕІ виникає при гострих і хронічних патологічних станах, які супроводжуються накопиченням у крові різних за походженням, хімічною структурою і біологічною дією токсичних метаболітів та мікробних ендотоксинів. Він є однією з ланок патогенезу багатьох захворювань різного генезу, коли виникає недостатність функції системи природної біологічної детоксикації. Як наслідок розвиваються метаболічні та функціональні порушення різних органів і систем організму, що вимагає відповідної інтенсивної терапії.

Дослідження останніх років показало, що в комплексному лікуванні хворих з різними патологічними станами, в основі яких лежить синдром ендотоксикозу, доцільно використовувати методи еферентної детоксикаційної терапії, а саме ентеросорбцію. Сучасні ентеросорбенти завдяки своїй

унікальній структурі зв'язують і виводять з організму через ШКТ токсини ендогенного та екзогенного походження, що дозволяє зменшити прояви ЕІ та попередити розвиток поліорганних уражень організму.

Згідно з проведенням оглядом літератури, роль ЕІ при ХОЗЛ до кінця не вивчена. Залишається невирішеним ряд питань, пов'язаних з ранньою діагностикою та тактикою лікування хворих різного віку із супутнім СЕІ. Дані літератури з цього приводу розрізнені й нерідко суперечливі, що не дозволяє скласти чітке уявлення про цілісну картину патологічних станів хворих і запропонувати індивідуальну тактику лікування. Досі приділяється мало уваги розробці схем лікування хворих на ХОЗЛ різного віку, спрямованих на зниження СЕІ.

Діагностика ХОЗЛ залишається важливою проблемою в усьому світі, враховуючи старіння населення, прогресуючий його перебіг і неухильне зростання рівня захворюваності.

Результати спостережень показали, що багатьом пацієнтам важко повною мірою виконувати рекомендації з лікування ХОЗЛ, що диктує необхідність спрощення методики терапії. Водночас, багатьом пацієнтам важко отримати доступ (а в нашій країні ще й з економічних причин) до необхідної, але часто дорогої, терапії ХОЗЛ.

Все наведене обґрунтовує, доцільність поглибленого дослідження СЕІ у хворих ХОЗЛ з урахуванням різного віку, а також розробки відповідної комплексної терапії, спрямованої на дезінтоксикацію організму за допомогою ентеросорбентів з високою поглинальною здатністю.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Під спостереженням було 155 хворих на ХОЗЛ у стадії загострення, які перебували на стаціонарному лікуванні в І терапевтичному відділенні Тернопільської комунальної міської лікарні № 2 і 20 практично здорових людей. Усі пацієнти добровільно погодились брати участь у дослідженні. При виконанні роботи дотримані правила безпеки пацієнтів, збережені права та канони людської гідності, морально-етичні норми у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 р.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., етичного кодексу ученого України (2009), що підтверджено комісією з біоетики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол № 29 від 20.05.2015 р.).

Серед обстежених було 101 чоловік (65,2 %) і 54 жінки (34,8 %) у віці від 40 до 86 років (середній вік $(63,4 \pm 1,0)$ років).

Для встановлення діагнозу використовували рекомендації Адаптованої клінічної настанови «Хронічне обструктивне захворювання легень» (2013) та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень» (2013) [217, 218].

Враховуючи те, що у хворих на ХОЗЛ часто має місце супутня патологія, при якій можуть підвищуватися показники ЕІ, для коректного підбору учасників дисертаційного дослідження були використані наступні критерії виключення: наявність у пацієнтів цукрового діабету, гострого

коронарного синдрому, перенесеного інфаркту міокарда, ревматологічної патології, онкологічних та інфекційних захворювань, у т. ч. вірусних гепатитів В та С, цирозу печінки різної етіології, особи із гострими запальними процесами будь-якої локалізації, а також іншими декомпенсованими захворюваннями або станами, здатними вплинути на результати дослідження.

За класифікацією ВООЗ, всі хворі належали до чотирьох вікових категорій (рис. 2.1): зрілий вік (40–44 роки) – 23 (14,8 %), середній (45–59 років) – 67 (43,2 %), похилий (60–74 роки) – 50 (32,3 %) та старечий (75 років і старші) – 15 (9,7 %) хворих.

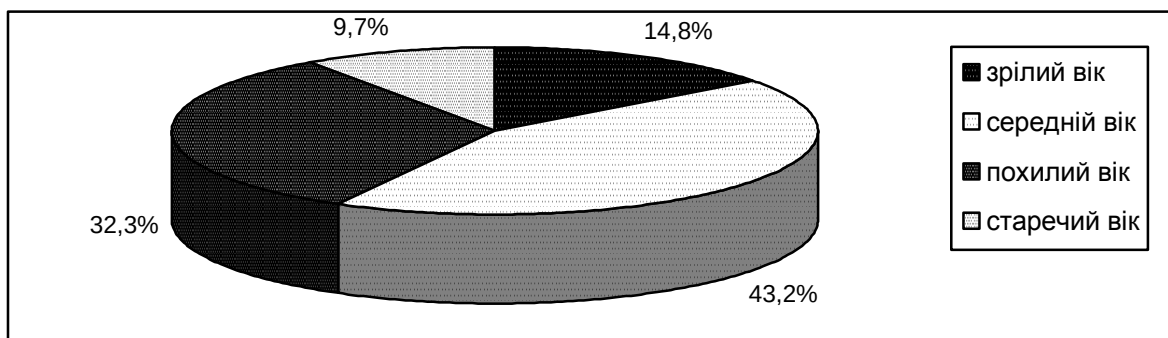


Рис. 2.1. Розподіл хворих на ХОЗЛ за віком

Враховуючи те, що на ХОЗЛ страждає переважно доросле населення від 40 років, тому ми порівнювали показники ЕІ у пацієнтів зрілого, середнього, похилого та старечого віку.

За тяжкістю хворі були розділені на три групи (рис. 2.2). У першій групі було 34 пацієнти (21,9 %) з бронхообструкцією легкого ступеня тяжкості (GOLD 1), у другій – 64 пацієнти (41,3 %) з бронхообструкцією середнього ступеня тяжкості (GOLD 2), у третій – 57 хворих (36,8 %) з тяжкою бронхообструкцією (GOLD 3). Контрольну групу склали 20 здорових людей віком від 40 до 78 років без наявних ознак пульмонологічних захворювань.

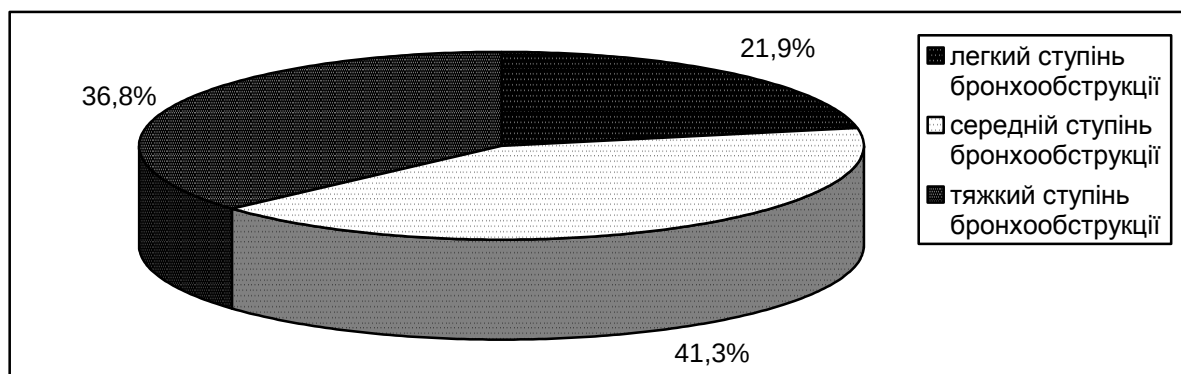


Рис. 2.2. Розподіл хворих на ХОЗЛ за ступенем тяжкості

Розподіл хворих за віком і статтю представлені в таблиці 2.1 та 2.2.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на ХОЗЛ за віком у різних групах

Вікова категорія	Бронхообструкція легкого ступеня тяжкості, (n=34)		Бронхообструкція середнього ступеня тяжкості, (n=64)		Тяжка бронхообструкція, (n=57)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Зрілий вік	17	11,0	5	3,2	1	0,6
Середній вік	14	9,0	33	21,3	20	12,9
Похилий вік	3	1,9	20	12,9	26	16,8
Старечий вік	—	—	6	3,9	10	6,5

Переважали особи середнього віку (43,2 %) й чоловічої статті.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих на ХОЗЛ за статтю у різних групах

Стать	Бронхообструкція легкого ступеня тяжкості, (n=34)		Бронхообструкція середнього ступеня тяжкості, (n=64)		Тяжка бронхообструкція, (n=57)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоловіки	23	14,8	41	26,5	37	23,9
Жінки	11	7,1	23	14,84	20	12,9

В етіологічній структурі захворювання переважало тютюнопаління. У 90 хворих (58,1 %) захворювання розвинулося на фоні тривалого куріння, з них 73 особи (81,1 %) були чоловічої статі. Розрахувавши індекс пачко/років у курців виявили, що він був вищим ($p < 0,05$) у хворих з тяжкою бронхообструкцією порівняно з показниками пацієнтів з бронхообструкцією легкого та середнього ступеня тяжкості [219].

Серед інших причин виникнення хвороби можемо розглядати шкідливі умови виробництва та перенесені гострі захворювання респіраторної системи в анамнезі.

Лікування хворих в період загострення ХОЗЛ проводилося згідно з діючим наказом МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень»» залежно від ступеня бронхіальної обструкції (підвищення доз бронходилататорів короткої дії або зміна шляхів введення препаратів, пероральні або системні кортикостероїди, включаючи інгаляційні стероїди, антибіотики, за наявності клінічних ознак бактерійної інфекції, теофілін та інші метилксантини, коли інгаляційні бронходилататори короткої дії неефективні).

Згідно з лікуванням всі хворі були поділені на 3 групи.

51 пацієнт (33,0 %) на ХОЗЛ одержував лише базисну терапію (БТ). Серед них було 11 осіб з бронхообструкцією легкого ступеня тяжкості (І група), 19 – з бронхообструкцією середнього ступеня тяжкості (ІІ група) і 21 – з тяжкою бронхообструкцією (ІІІ група) (табл. 2.3).

Серед цих пацієнтів було 6 осіб зрілого віку, 24 – середнього, 14 – похилого, 7 – старечого.

Таблиця 2.3

Розподіл хворих на ХОЗЛ за віком та статтю, які отримували лише БТ

Вікова категорія	Ступінь тяжкості											
	Бронхообструкція легкого ступеня тяжкості (n=11)				Бронхообструкція середнього ступеня тяжкості (n=19)				Тяжка бронхообструкція (n=21)			
	ч		ж		ч		ж		ч		ж	
	аб	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Зрілий вік	4	2,6	1	0,6	1	0,6	—	—	—	—	—	—
Середній вік	3	1,9	2	1,3	7	4,6	4	2,6	5	3,2	3	1,9
Похилий вік	1	0,6	—	—	3	1,9	2	1,3	6	3,9	2	1,3
Старечий вік	—	—	—	—	1	0,6	1	0,6	3	1,9	2	1,3

Ще 52 особи (33,5 %), крім БТ, додатково отримували кремнійорганічний ентеросорбент ентеросгель у вигляді гелю перорально по 1 столовій ложці протягом 10 днів 3 рази на день за 2 години до або через 2 години після приймання їжі та медикаментозних засобів (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

**Розподіл хворих на ХОЗЛ за віком та статтю,
які разом з БТ отримували ентеросгель**

Вікова категорія	Ступінь тяжкості											
	Бронхообструкція легкого ступеня тяжкості (n=11)				Бронхообструкція середнього ступеня тяжкості (n=23)				Тяжка бронхообструкція (n=18)			
	ч		ж		ч		ж		ч		ж	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Зрілий вік	4	2,6	2	1,3	1	0,6	1	0,6	—	—	—	—
Середній вік	3	1,9	1	0,6	8	5,2	4	2,6	4	2,6	2	1,3
Похилий вік	—	—	1	0,6	5	3,2	3	1,9	6	3,9	3	1,9
Старечий вік	—	—	—	—	1	0,6	—	—	2	1,3	1	0,6

Серед них було 11 осіб з бронхообструкцією легкого ступеня тяжкості (І група), 23 – з бронхообструкцією середнього ступеня тяжкості (ІІ група) і

18 – з тяжкою бронхообструкцією (ІІІ група). Серед цих обстежених було 8 осіб зрілого віку, 22 – середнього, 18 – похилого, 4 – старечого.

Наступні 52 пацієнти (33,5 %), крім БТ, додатково отримували вуглецевий ентеросорбент ІV покоління карболайн у вигляді дрібних гранул перорально по 1 чайній ложці протягом 10 днів 3 рази на день за 2 години до або через 2 години після приймання їжі та медикаментозних засобів. Серед них було 12 осіб з бронхообструкцією легкого ступеня тяжкості (І група), 22 – з бронхообструкцією середнього ступеня тяжкості (ІІ група) і 18 – з тяжкою бронхообструкцією (ІІІ група) (табл. 2.5). Серед цих обстежених було 9 осіб зрілого віку, 21 – середнього, 17 – похилого, 5 – старечого.

Таблиця 2.5

**Розподіл хворих на ХОЗЛ за віком та статтю,
які разом з БТ отримували карболайн**

Вікова категорія	Ступінь тяжкості											
	Бронхообструкція легкого ступеня тяжкості (n=12)				Бронхообструкція середнього ступеня тяжкості (n=22)				Тяжка бронхообструкція (n=18)			
	ч		ж		ч		ж		ч		ж	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Зрілий вік	3	1,9	3	1,9	1	0,6	1	0,6	1	0,6	–	–
Середній	4	2,6	1	0,6	7	4,5	3	1,9	4	2,6	2	1,3
Похилий	1	0,6	–	–	4	2,6	3	1,9	5	3,2	4	2,6
Старечий	–	–	–	–	2	1,3	1	0,6	1	0,6	1	0,6

Оскільки кількість пацієнтів різного віку, хворих на ХОЗЛ, відрізнялася в групах і не завжди була достатня для проведення повноцінного статистичного аналізу ми всіх пацієнтів об'єднали в дві вікові групи. І вікову групу становили хворі 40–59 років, а до ІІ були віднесені пацієнти старше 60 років. У І було 90 осіб зрілого і середнього віку (з них БТ отримували 30 пацієнтів, БТ та ентеросгель – 30, БТ і карболайн – 30 осіб), в ІІ – 65 хворих похилого та

старечого (з них БТ лікувався 21 пацієнт, БТ та ентеросгелем – 22 і БТ та карболайном – 22).

2.2. Клінічні, біохімічні та інструментальні методи дослідження

Діагноз ХОЗЛ виставлявся на основі уніфікованих діагностичних критеріїв згідно з Наказом МОЗ України від 27.06.2013 № 555 [217, 218].

ХОЗЛ діагностували на основі клінічних симптомів, даних анамнезу, фізикального обстеження й підтвержували даними спірометрії.

Для оцінки клінічних симптомів у пацієнтів з ХОЗЛ застосовували Модифіковану шкалу тяжкості задишки, затверджену Медичною дослідницькою радою (МДР), та тест з оцінки ХОЗЛ (ТОХ). Модифікована шкала для оцінки тяжкості задишки МДР відображає один симптом – задишку, ТОХ ширше показує вплив захворювання на повсякденну активність пацієнта та його самопочуття. Оцінка задишки ≥ 2 та загальний результат тесту з оцінки ХОЗЛ ≥ 10 свідчили про вираження симптомів ХОЗЛ.

Для підтвердження діагнозу ХОЗЛ використовували постбронходилатаційну спірометрію на діагностичному автоматизованому комплексі «КАРДІО+». Вимірювання постбронходилатаційного ОФВ₁/ФЖЄЛ здійснювали для підтвердження діагнозу, ОФВ₁ – для оцінки тяжкості ХОЗЛ, ступеня зворотності обмеження потоку повітря та прогнозування відповіді на довгострокове застосування бронходилататорів або глюкокортикостероїдів. Постбронходилатаційна спірометрія проводилася у пацієнтів зі стабільним станом, при відсутності респіраторних інфекцій. Пацієнт не приймав бронходилататори короткої дії впродовж 6 годин, бронходилататори пролонгованої дії впродовж 12–24 годин, пролонговані форми теофілінів впродовж 24 годин перед тестом, холінолітики пролонгованої дії впродовж 36 годин. Після проведення базисної спірометрії призначався бронходилататор (400 мкг сальбутамолу) шляхом інгаляцій через спейсер або небулайзер. Спірометрію повторювали через 15–30 хвилин після вдихання

бронходилататора для оцінки змін показників обструкції.

За даними спірометрії виділяли 4 ступені тяжкості обмеження прохідності дільних шляхів (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Ступені тяжкості обмеження прохідності дихальних шляхів

Ступінь		ОФВ ₁ після прийому бронхолітика (% від належних)
1	Легка	≥ 80
2	Помірна	$50 \leq \text{ОФВ}_1 < 80$
3	Тяжка	$30 \leq \text{ОФВ}_1 < 50$
4	Дуже тяжка	$\text{ОФВ}_1 < 30$

Як критерій наявності бронхообструкції при ХОЗЛ застосовували зменшення співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ після прийому бронхолітика $< 70\%$, а тяжкість бронхообструкції оцінювали виходячи із зменшення ОФВ₁.

З метою прогнозування несприятливого перебігу ХОЗЛ, зокрема прогнозування можливих загострень і смерті, здійснювали комплексну оцінку стану хворого з урахуванням класифікації. Для оцінки симптомів використовували шкалу задишки МДР або оцінку симптомів за результатом ТОХ, рівень задишки за шкалою МДР ≥ 2 або результат ТОХ ≥ 10 вказував на високий рівень симптомів

Для оцінки ризику загострення використовували ступінь тяжкості бронхообструкції та анамнез загострень за попередній рік (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Комплексна оцінка із урахуванням симптомів класифікації по спірометрії та/або з урахуванням ризику загострень

GOLD класифікація	4	C	D	≥ 2	Анамнез загострень за попередній рік
	3				
	2	A	B	1	
	1			0	
		мМДР < 2	мМДР ≥ 2		
		ТОХ < 10	ТОХ ≥ 10		
		Симптоми			

Пацієнти групи А – низький ризик, мало симптомів. Як правило, GOLD 1 або GOLD 2 та/або ≤ 1 загострень за рік та мМКД < 2 або TOX < 10 .

Пацієнти групи В – низький ризик, багато симптомів. Як правило, GOLD 1 або GOLD 2 та/або ≤ 1 загострень за рік та мМКД ≥ 2 або TOX ≥ 10 .

Пацієнти групи С – високий ризик, мало симптомів. Як правило, GOLD 3 або GOLD 4 та/або ≥ 2 загострень за рік та мМКД < 2 або TOX < 10 .

Пацієнти групи D – високий ризик, багато симптомів. Як правило, GOLD 3 або GOLD 4 та/або ≥ 2 загострень за рік та мМКД ≥ 2 або TOX ≥ 10 .

Всі хворі підлягали рентгенологічному обстеженню органів грудної порожнини.

Для виявлення ЕІ у пацієнтів визначали рівень МСМ₂₅₄ і МСМ₂₈₀ у сироватці крові за методом Н. І. Габрієляна і співавторів (1984). Суть методу полягає у тому, що 10 % розчин трихлороцтової кислоти осаджує грубодисперсні білки (МСМ) сироватки крові. Із сироватки крові виділяли кислоторозчинну фракцію, яку отримували шляхом додавання до 0,2 мл сироватки 1,8 мл 10 % трихлороцтової кислоти. Наступне центрифугування проводили при 3000 об/хв впродовж 30 хв. Виділену фракцію в об'ємі 0,5 мл розводили дистильованою водою в співвідношенні 1:10 та визначали оптичну густину при довжині хвилі 254 нм (визначаються ланцюгові амінокислоти) та 280 нм (визначаються ароматичні амінокислоти) проти дистильованої води на спектрофотометрі СФ-46. Рівень МСМ визначали в одиницях, які чисельно дорівнюють коефіцієнтам екстинції [220].

ЕП визначали за методикою, описаною А. А. Тогайбаєвим (1988). В основі методики лежить здатність еритроцитів під впливом ендогенних токсинів збільшувати сорбційні властивості по відношенню до вітальних барвників (метиленовий синій) в результаті змін мембранних властивостей даних клітин [56].

Про інтенсивність процесів ПОЛ судили за вмістом МДА в сироватці крові, який визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за методом В. Н. Орехович [221].

Для вивчення АОЗ досліджували активність одного із основних його ферментів – СОД за методом С. Чеварті і співавторів [222].

Рівень ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-10 визначали імуноферментним методом із використанням комерційного набору реактивів ЗАТ «Вектор — Бест» (Росія) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Імунологічне обстеження включало також визначення вмісту в сироватці крові ЦІК, а також лізоциму та Іg Е. Кількість ЦІК визначали методом преципітації в 10 % полі етиленгліколю з молекулярною масою 6КД з подальшим фотометруванням [223]. Після інкубації проб протягом 60 хв при кімнатній температурі їх фотометрували на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 450 нм.

Визначення активності лізоциму сироватки крові проводили турбідиметричним методом кількісного визначення лізоциму з використанням спектрофотометра СФ-4 [224].

Вміст загального Іg Е сироватки крові досліджувався за допомогою імуноферментного методу [225].

2.3. Статистичний аналіз результатів дослідження

Обробка результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» в програмному пакеті Statsoft STATISTICA [226].

Оцінку достовірності відмінностей між групами проводили із застосуванням непараметричного методу за U–критерієм Уїлкоксона (Манна–Уїтні).

При проведенні кореляційного аналізу застосовували метод параметричної кореляції з визначенням лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона (r) з подальшою перевіркою достовірності результату за допомогою критерію Ст'юдента. Від'ємне значення коефіцієнта вказує на зворотний

(негативний, від'ємний) зв'язок між досліджуваними явищами, додатне – на прямо пропорційний (прямий, позитивний) зв'язок, а нульове значення – на його відсутність [227]. За силою зв'язку кореляційну залежність вважали тісною (сильною) при $|r| = 0,70-0,99$, середньою – при $|r| = 0,30-0,69$, слабкою – при $|r| = 0,01-0,29$. Значимість коефіцієнта кореляції оцінювали за допомогою критерію Ст'юдента за вірогідності похибки p .

РОЗДІЛ 3

ПОКАЗНИКИ ЕНДОТОКСИКОЗУ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ У ФАЗІ ЗАГОСТРЕННЯ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

3.1. Особливості клінічної картини хворих на ХОЗЛ у фазі загострення

Виразність клініки ХОЗЛ варіювала залежно від тривалості хвороби та тяжкості її перебігу. Усі хворі, яких ми спостерігали перебували на лікуванні в період загострення захворювання. З клінічних симптомів у всіх пацієнтів відмічався кашель: здебільшого ранковий при легкій бронхообструкції, ранковий та нічний при бронхообструкції середнього ступеня тяжкості та постійний при тяжкій бронхообструкції. Задишка наростала з прогресуванням хвороби. У ранню стадію захворювання хворі її не відчували, проте вона виникала при фізичному навантаженні за якого раніше не з'являлася. Мала експіраторний характер. При бронхообструкції середнього ступеня тяжкості задишка була персистуюча змішаного типу, виникала при помірному фізичному навантаженні, а при тяжкій бронхообструкції – турбувала в спокої і посилювалась при мінімальній фізичній активності, мала змішаний характер (табл. 3.1). Всі пацієнти скаржилися на загальну слабкість, в'ялість, головний біль, порушення сну та апетиту.

Оцінивши ступінь задишки за модифікованою шкалою, затвердженою МДР, бачимо, що вона наростає з прогресуванням ХОЗЛ, про що свідчать відповідні бали: $(1,1 \pm 0,1)$ у хворих з легкою бронхообструкцією, $(1,6 \pm 0,1)$ – із середньою і $(2,6 \pm 0,1)$ – з тяжкою. На виділення харкотиння в різній кількості в ранкові години вказували 125 хворих (80,7 %).

При фізикальному обстеженні виявлено зміну форми грудної клітки (бочкоподібна) у 93 (60,0 %) пацієнтів. 112 хворих (72,3 %) мали тахіпное, у 121 (78,0 %) при перкусії визначався легеневий звук з коробковим відтінком,

при аускультатії – ослаблене дихання, подовжений видих, розсіяні множинні сухі звучні хрипи, з них у 54 (34,8 %) – в нижньо-базальних відділах вислуховувались дрібноміхурцеві вологі хрипи.

Таблиця 3.1

Клінічна симптоматика у хворих на ХОЗЛ залежно від ступеня тяжкості

Стадія ХОЗЛ	Клінічний прояв	Кількість хворих (абс)	Кількість хворих (%)
І (n=34)	Ранковий кашель	34	100,0
	Відходження харкотиння	22	64,7
	Задишка експіраторна при фізичному навантаженні за якого раніше не з'являлася	12	35,3
	Загальна слабкість	34	100,0
	Жорстке дихання	34	100,0
ІІ (n=64)	Ранковий кашель, кашель вночі	64	100,0
	Відходження харкотиння	52	81,3
	Задишка змішана, персистуюча, при помірному фізичному навантаженні	64	100,0
	Загальна слабкість	64	100,0
	Перкуторно вкорочення легеневого звуку в нижньо-бокових відділах, коробковий відтінок	64	100,0
	Ослаблене дихання та розсіяні сухі хрипи	64	100
	Тахіпное	55	85,9
	Тахікардія	39	60,9
ІІІ (n=57)	Постійний кашель	57	100,0
	Відходження харкотиння	51	89,5
	Задишка змішана, прогресуюча, при незначному фізичному навантаженні	57	100,0
	Задишка в спокої	47	82,5
	Загальна слабкість	57	100,0
	Перкуторно коробковий звук, вкорочення легеневого звуку в нижньо-бокових відділах	57	100,0
	Ослаблене дихання, розсіяні сухі хрипи	57	100,0
	Тахіпное	57	100
	Тахікардія	50	87,7

У 34 пацієнтів (21,9 %) перкуторний звук був ясним легеневим, аускультативно вислуховувалося жорстке дихання і поодинокі малозвучні сухі хрипи.

За даними комп'ютерної спірографії та пневмотахометрії у всіх хворих виявлено порушення функції зовнішнього дихання за обструктивним чи змішаним типом, що наростало з прогресуванням ХОЗЛ. У 23,3 % хворих мала місце вентиляційна недостатність легкого ступеня ($\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$ 60–70 %, ОФВ_1 понад 80 %), у 40,5 % – середнього ($\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$ 40–59 %, ОФВ_1 від 50 до 80 %), у 36,2 % – тяжкого ($\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ} \leq 40$ %, $\text{ОФВ}_1 \leq 50$ %).

Виконання тесту на зворотність бронхообструкції засвідчило приріст ОФВ_1 під дією бронхолітика на 4–10 %, що свідчить про наявність незворотної бронхообструкції.

У всіх хворих спостерігалось зниження рівня сатурації крові киснем. У пацієнтів із ХОЗЛ при легкій бронхообструкції він дорівнював 95,5 %, при середній – 94,8 %, при тяжкій – 92,6 %. Рентгенологічно у всіх хворих було виявлено зміни бронхолегеневого малюнка: у 110 пацієнтів (71,0 %) – базальний пневмофіброз, у 57 (36,8 %) – дифузний, у 155 (100,0 %) – розширені, тяжисті корені, у 135 (87,1 %) – емфізема легень.

3.2. Рівень ендогенної інтоксикації у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у фазі загострення

Найбільш універсальними маркерами, що відображають інтенсивність процесів ЕІ, вважають МСМ_{254} , МСМ_{280} та ЕІІ. Згідно з даними таблиці 3.2, у всіх досліджуваних хворих виявлено зростання цих показників у сироватці крові, найбільше у пацієнтів з тяжкою бронхообструкцією.

Вміст МСМ_{254} зріс у них в 1,8, МСМ_{280} – в 2,3, а ЕІІ – в 1,9 разу порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Менші зміни виявлено у пацієнтів

II групи. У них кількість МСМ_{254} зросла в 1,6 разу, МСМ_{280} – в 2,0, а ЕП – в 1,8 ($p < 0,001$).

Таблиця 3.2

**Показники ендогенної інтоксикації у сироватці крові хворих на ХОЗЛ
різного ступеня тяжкості ($M \pm m$)**

Показник	Контрольна група, n = 20	I група, (n = 34)	II група, (n = 64)	III група, (n = 57)
МСМ_{254} , ум. од.	$334,2 \pm 25,3$	$398,7 \pm 17,1$ $p_k < 0,05$	$526,7 \pm 18,6$ $p_k < 0,001$ $p_{I-II} < 0,001$	$613,7 \pm 19,4$ $p_k < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,01$
МСМ_{280} , ум. од.	$149,4 \pm 13,4$	$190,2 \pm 7,2$ $p_k < 0,001$	$296,9 \pm 10,8$ $p_k < 0,001$ $p_{I-II} < 0,001$	$337,8 \pm 11,1$ $p_k < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,01$
ЕП, %	$33,7 \pm 3,4$	$50,7 \pm 1,9$ $p_k < 0,001$	$61,8 \pm 2,4$ $p_k < 0,001$ $p_{I-II} < 0,01$	$62,8 \pm 1,9$ $p_k < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$ $p_{II-III} > 0,05$

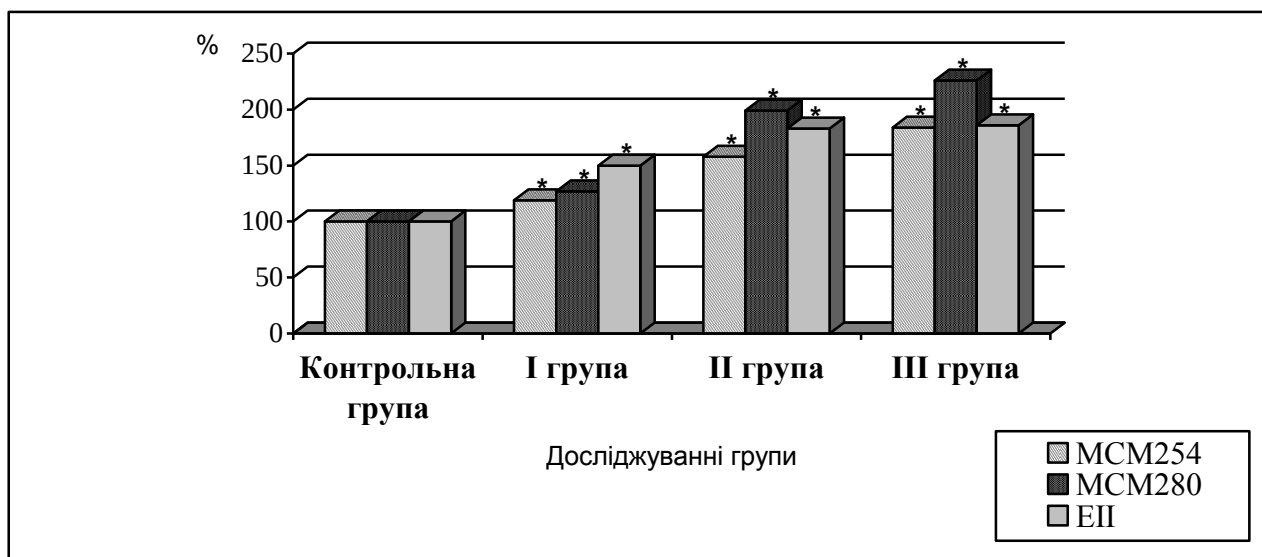
Примітки:

1. p_k – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи;
2. p_{I-II} , p_{I-III} , p_{II-III} – вірогідність відмінностей між дослідними групами.

У хворих на ХОЗЛ з легкою бронхообструкцією зміни показників ендотоксикозу були найменшими. Так, вміст МСМ_{254} зріс в 1,2 разу ($p < 0,05$), МСМ_{280} – в 1,3, а ЕП – в 1,5 разу порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$).

Згідно рисунку 3.1 у хворих I групи вміст МСМ_{254} зростав порівняно з контролем на 19,3 % ($p < 0,05$), а МСМ_{280} – на 27,4 % ($p < 0,001$).

У пацієнтів II групи спостерігалось підвищення рівня МСМ_{254} на 57,6 % ($p < 0,001$), МСМ_{280} – на 98,8 % ($p < 0,001$) порівняно з контролем. В III групі зміни даних показників були найбільш виражені і становили 83,6 % ($p < 0,001$) і 126,2 % ($p < 0,001$) відповідно. Порівняння цих груп показало достовірну різницю між ними.



Примітка: * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи.

Рис. 3.1. – Вміст MCM₂₅₄, MCM₂₈₀ та EII в сироватці крові хворих на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості (у % до контролю)

Достовірне підвищення EII було у пацієнтів всіх груп. Найвищі показники спостерігалися у хворих з тяжкою бронхообструкцією. Порівняно з контролем вони зросли на 86,3 % ($p < 0,001$).

Дещо менше збільшення цього показника виявлено у пацієнтів, які мали бронхообструкцію середнього ступеня тяжкості. Він становив 83,1 % ($p < 0,001$). При легкій бронхообструкції EII зріс на 50,3 % ($p < 0,001$) порівняно з контролем. Встановлена статистично достовірна різниця між всіма групами, окрім II і III.

У хворих з тяжкою бронхообструкцією рівні MCM₂₅₄, MCM₂₈₀ і EII достовірно збільшилися порівняно з бронхообструкцією легкого та середнього ступеня тяжкості.

Таким чином, ХОЗЛ супроводжується вираженим ендотоксикозом, про що свідчать збільшення вмісту MCM₂₅₄, MCM₂₈₀ та EII в сироватці крові. Зміна вищевказаних показників з прогресуванням ХОЗЛ вказує на взаємозв'язок ендотоксикозу та посилення катаболічних процесів при недостатності захисних та антиоксидантних механізмів.

Діагностика ХОЗЛ у осіб похилого та старечого віку залишається важливою проблемою у всьому світі, враховуючи старіння населення, прогресуючий характер захворювання і неухильне зростання числа хворих. Щоб вияснити залежність ендотоксикозу у хворих на ХОЗЛ від віку пацієнтів, нами були проведені дослідження основних маркерів ендотоксикозу.

У всіх досліджуваних зі збільшенням віку виявлено зростання маркерів ЕІ порівняно з контролем, що може свідчити про виснаження дезінтоксикаційної системи (табл. 3.3).

Так, рівень MCM_{254} у хворих на ХОЗЛ зрілого віку перевищував показники контрольної групи на 13,0 % ($p>0,05$), вміст MCM_{280} збільшився на 31,2 % ($p<0,001$), у пацієнтів середнього віку ці показники зросли на 48,4 % і 87,5 % відповідно ($p<0,001$). У похилому віці перший показник зріс на 80,3 %, а другий – на 112,9 % ($p<0,001$). Найбільше зростання вмісту MCM_{254} і MCM_{280} спостерігалось у хворих старечого віку (на 100,0 % і 148,7 % ($p<0,001$) відповідно).

Аналогічно відбувалася зміна ЕІ, який у пацієнтів зрілого віку збільшився на 29,8 % ($p<0,01$), у хворих середнього віку – на 75,9 %, похилого – на 91,3 %, а старшого – на 105,6 % порівняно з контролем ($p<0,001$). Отже, цей показник підвищувався зі збільшенням віку пацієнтів.

Таблиця 3.3

**Показники ендогенної інтоксикації у сироватці крові хворих на ХОЗЛ
різного віку ($M\pm m$)**

Вікова категорія	MCM_{254} , ум. од.	MCM_{280} , ум. од.	ЕІ, %
1	2	3	4
Контроль (n=20)	334,2±25,3	149,4±13,3	33,7±3,4
Зрілий вік (n=23)	377,7±18,2 $p_k>0,05$	195,9±7,6 $p_k<0,001$	43,8±1,7 $p_k<0,01$
Середній вік (n=67)	496,1±19,3 $p_k<0,001$	280,0±10,9 $p_k<0,001$	59,3±1,8 $p_k<0,001$

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4
Похилий вік (n=50)	602,7±18,9 $p_k < 0,001$	318,0±12,1 $p_k < 0,001$	64,5±2,5 $p_k < 0,001$
Старечий вік (n=15)	668,4±26,9 $p_k < 0,001$	371,5±24,5 $p_k < 0,001$	69,3±3,7 $p_k < 0,001$
p_1	<0,01	<0,001	<0,001
p_2	<0,001	<0,001	<0,001
p_3	<0,001	<0,001	<0,001
p_4	<0,001	<0,05	>0,05
p_5	<0,001	<0,01	<0,05
p_6	<0,001	>0,05	<0,001

Примітки:

1. p_k – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи;
2. p_1 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ зрілого та середнього віку;
3. p_2 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ зрілого та похилого віку;
4. p_3 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ зрілого та старечого віку;
5. p_4 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ середнього та похилого віку;
6. p_5 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ середнього та старечого віку;
7. p_6 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ похилого та старечого віку.

Таким чином, зі зростанням віку прояви ендотоксикозу в організмі пацієнтів зростають, про що свідчить збільшення вмісту MCM_{254} , MCM_{280} та ЕП в їх сироватці крові.

3.3. Показники вільнорадикального окиснення у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у фазі загострення

Згідно із сучасними даними, в основі патофізіології незворотної обструкції дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ є хронічний запальний процес, який супроводжується значним підвищенням активності процесів ПОЛ

біологічних мембран клітин і тісно пов'язаний з клінічними особливостями перебігу захворювання.

Про інтенсивність процесів ПОЛ судили за вмістом МДА в сироватці крові, який у надмірних кількостях призводить до пошкодження клітинних мембран і стінок судин. Він є одним із провідних факторів розвитку запального процесу та його хронізації. Для вивчення рівня АОЗ досліджували активність одного із основних його ферментів – СОД (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у сироватці крові хворих на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група, (n = 20)	I група, (n = 34)	II група, (n = 64)	III група, (n = 57)
МДА, мкмоль/л	$2,9 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,1$ $p_k < 0,01$	$5,9 \pm 0,2$ $p_k < 0,001$ $p_{I-II} < 0,001$	$6,2 \pm 0,2$ $p_k < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$ $p_{II-III} > 0,05$
СОД, ум.од./мл	$64,2 \pm 3,7$	$55,2 \pm 1,6$ $p_k < 0,01$	$50,5 \pm 1,4$ $p_k < 0,001$ $p_{I-II} < 0,05$	$40,3 \pm 1,2$ $p_k < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,001$

Примітки:

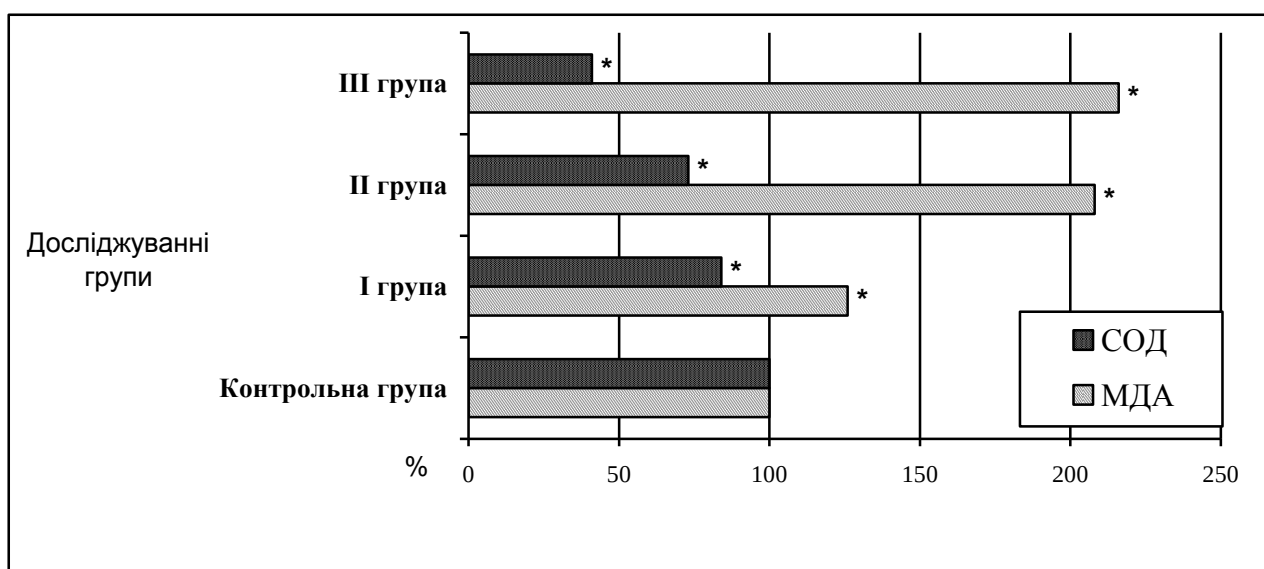
1. p_k – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи;
2. p_{I-II} , p_{I-III} , p_{II-III} – вірогідність відмінностей між дослідними групами.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що тривалий рецидивний перебіг захворювання супроводжується виснаженням захисних механізмів і порушенням процесів ПОЛ. Зі збільшенням тяжкості захворювання у пацієнтів зростає рівень МДА. Якщо в I групі цей показник зріс в 1,3 разу ($p < 0,01$) порівняно з контролем, то в II і III групах був в 2,1 і 2,2 разу ($p < 0,001$) відповідно більшим.

Активізація процесів ПОЛ у разі загострення ХОЗЛ супроводжувалася вірогідним зниженням кількості основного ензиму АОЗ – СОД. Зниження рівня

даного показника було обернено пропорційним до ступеня тяжкості захворювання. Так, в I групі СОД зменшився порівняно з контролем в 1,2 разу ($p<0,01$), в II – в 1,3 ($p<0,001$), а в III – в 1,6 разу ($p<0,001$).

Згідно з рисунком 3.2, зростання МДА в I групі становило 26,2 % ($p<0,01$), в II – 107,9 %, а в III – 116,1 % порівняно з контролем ($p<0,001$). Кількість СОД у всіх групах пацієнтів зменшувалася обернено пропорційно до ступеня тяжкості. Так у I групі спадання величини СОД становило 14,0 % ($p<0,01$), в II – 21,4 %, а в III – 37,3 % ($p<0,001$).



Примітка: * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи.

Рис. 3.2. Вміст МДА та СОД в сироватці крові хворих на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості (у % до контролю)

Отже, ХОЗЛ супроводжується вираженими змінами в системі ПОЛ-АОЗ, про що свідчать збільшення кількості МДА та зменшення активності СОД в сироватці крові. При прогресуванні ХОЗЛ мало місце достовірне зростання рівня МДА в сироватці крові на фоні пригніченої активності ферменту АОЗ – СОД.

Як впливає з даних таблиці 3.5, з віком вміст МДА в сироватці крові зростає порівняно з контролем в усіх вікових групах обстежуваних. В зрілому віці даний показник мав тенденцію до збільшення і зріс порівняно з контролем

на 26,0 % ($p < 0,01$). В середньому віці зростання становило 95,7 %, в похилому – 110,3 %, а в старечому – 107,0 % ($p < 0,001$).

Таблиця 3.5

Показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в сироватці крові хворих на ХОЗЛ різного віку ($M \pm m$)

Вікова категорія	МДА, мкмоль/л	СОД, ум.од./мл
Контроль (n=20)	$2,9 \pm 0,2$	$64,2 \pm 3,7$
Зрілий вік (n=23)	$3,6 \pm 0,2$ $p_k < 0,01$	$53,4 \pm 1,6$ $p_k < 0,01$
Середній вік (n=67)	$5,6 \pm 0,2$ $p_k < 0,001$	$48,6 \pm 1,5$ $p_k < 0,001$
Похилий вік (n=50)	$6,0 \pm 0,3$ $p_k < 0,001$	$47,9 \pm 1,6$ $p_k < 0,001$
Старечий вік (n=15)	$5,9 \pm 0,5$ $p_k < 0,001$	$35,8 \pm 1,8$ $p_k < 0,001$
p_1	$< 0,001$	$< 0,05$
p_2	$< 0,001$	$< 0,05$
p_3	$< 0,001$	$< 0,001$
p_4	$> 0,05$	$> 0,05$
p_5	$> 0,05$	$< 0,001$
p_6	$> 0,05$	$< 0,001$

Примітки:

1. p_k – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи;
2. p_1 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ зрілого та середнього віку;
3. p_2 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ зрілого та похилого віку;
4. p_3 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ зрілого та старечого віку;
5. p_4 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ середнього та похилого віку;
6. p_5 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ середнього та старечого віку;
7. p_6 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ похилого та старечого віку.

Разом з тим, рівень СОД у сироватці крові пацієнтів зменшувався статистично достовірно порівняно зі здоровими людьми. При порівнянні між собою пацієнтів з різних вікових груп з'ясувалося, що зміни кількості СОД у старечому віці були найбільш виражені, і даний показник зменшився порівняно з контрольною групою на 44,3 %, в похилому – на 25,4 %, в середньому – на 24,4 % ($p < 0,001$), а в зрілому на 16,9 % ($p < 0,01$). Встановлено, що зі зростанням віку пацієнтів на ХОЗЛ вміст СОД у сироватці крові мав тенденцію до зменшення.

Таким чином, в результаті комплексної оцінки наведених результатів ми отримали підтвердження, що ХОЗЛ у фазі загострення супроводжується проявами ендотоксикозу, про що свідчить активізація вільнорадикальних процесів, при яких створюються умови додаткового накопичення в організмі пацієнтів різноманітних ендотоксинів. Також відмічаються зниження антиоксидантної функції та порушення імунної реактивності організму. Зі зростанням віку пацієнтів вміст МДА в сироватці крові збільшується, а СОД – зменшується. Зміни були достовірними порівняно з контрольною групою.

3.4. Показники цитокінової системи та імунного статусу в сироватці крові хворих на ХОЗЛ у фазі загострення

У хворих на ХОЗЛ однією з провідних причин тяжкості перебігу захворювання є ЕІ, пов'язана, насамперед, із запальним процесом, який охоплює всі легеневі структури, неухильно прогресує і стає причиною функціональних і морфологічних проявів захворювання та його ускладненнями у вигляді поліорганної недостатності.

Важливе значення в патогенезі запалення при ХОЗЛ належить нейтрофілам, які не лише виконують протимікробний захист, але й можуть утворювати цитокіни запалення, і завдяки секреції протеаз пошкоджувати стінки бронхів, структуру легень, призводячи до їх ремоделювання. Цитокіни

відіграють особливу роль у формуванні та регуляції захисних реакцій організму. Тому ми дослідили рівень прозапальних (ІЛ-1 β , ФНП- α) та протизапального (ІЛ-10) інтерлейкінів у сироватці крові хворих на ХОЗЛ в залежності від тяжкості захворювання і віку пацієнтів.

Аналіз цитокінової системи у сироватці крові хворих на ХОЗЛ дозволив зробити висновок про включення останньої в системну відповідь, що проявлялося зростанням як прозапальних (ІЛ-1 β , ФНП- α), так і протизапального (ІЛ-10) цитокінів.

Як впливає з даних таблиці 3.6 та рис. 3.3, у хворих на ХОЗЛ було виявлено значне підвищення рівнів ІЛ-1 β , ФНП- α , причому спостерігалась пряма залежність від ступеня тяжкості. Так, у хворих III групи рівні ІЛ-1 β , ФНП- α були вищі ($p < 0,001$), ніж у I та II.

Таблиця 3.6

**Вміст маркерів запалення у крові хворих на ХОЗЛ
різного ступеня тяжкості ($M \pm m$)**

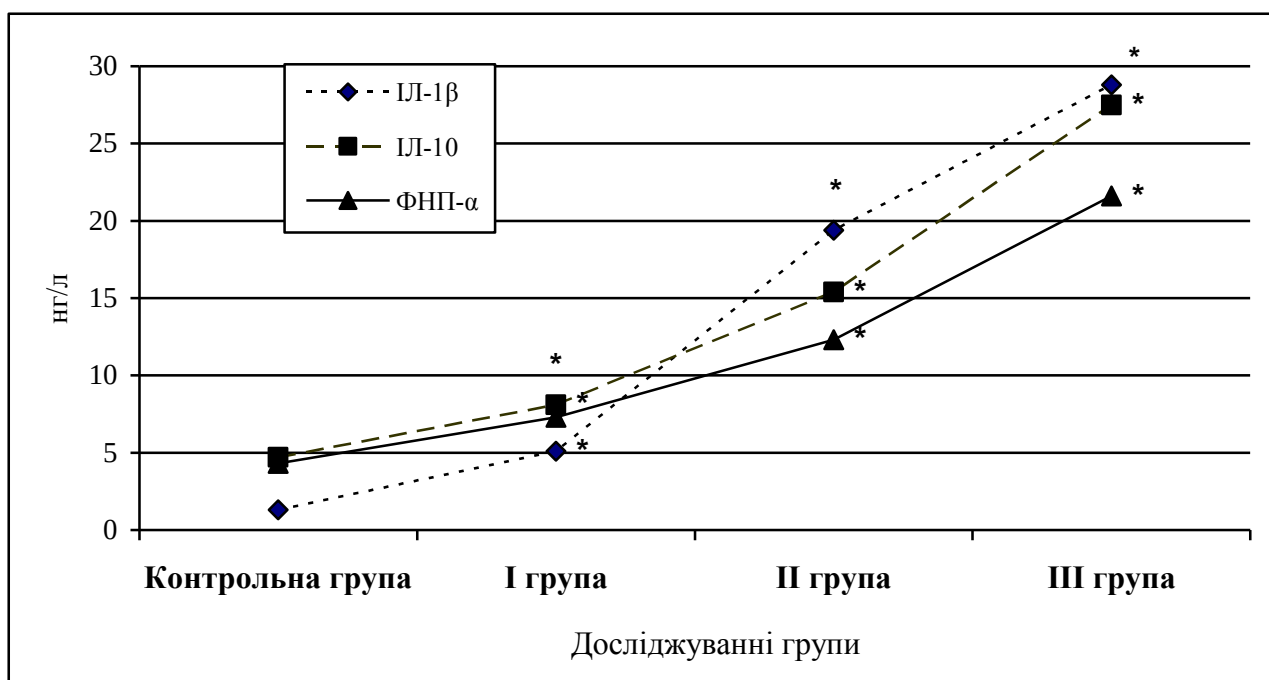
Показник	Контрольна група, (n = 20)	I група, (n = 34)	II група, (n = 64)	III група, (n = 57)
ІЛ-1 β , нг/л	1,4 $\pm$ 0,1	5,1 $\pm$ 0,2 $p_k < 0,001$	19,4 $\pm$ 0,9 $p_k < 0,001$ $p_{I-II} < 0,001$	28,8 $\pm$ 1,2 $p_k < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,001$
ІЛ-10, нг/л	4,7 $\pm$ 0,6	8,1 $\pm$ 0,4 $p_k < 0,001$	15,4 $\pm$ 1,9 $p_k < 0,001$ $p_{I-II} < 0,01$	27,5 $\pm$ 3,1 $p_k < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,001$
ФНП- α , нг/л	4,3 $\pm$ 0,8	7,3 $\pm$ 0,3 $p_k < 0,001$	12,3 $\pm$ 0,5 $p_k < 0,001$ $p_{I-II} < 0,001$	21,6 $\pm$ 1,1 $p_k < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,001$

Примітки:

1. p_k – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи;
2. p_{I-II} , p_{I-III} , p_{II-III} – вірогідність відмінностей між дослідними групами.

Вміст ІЛ-1 β порівняно з контролем в І групі зріс в 3,7 разу, в ІІ – в 14 разів, у ІІІ – в 20,7 разу. Зміни носили достовірний характер у всіх групах. Показники ІЛ-10 у хворих всіх груп були вищими контрольних. При вивченні цитокінового статусу нами виявлено достовірне збільшення концентрації протизапального цитокіну ІЛ-10 в плазмі крові обстежених хворих І групи в 1,7 разу, ІІ – 3,3 разу. Максимальні рівні були зареєстровані у пацієнтів ІІІ групи і перевищували показники контрольної групи в 5,9 разу.

Концентрація ФНП- α мала аналогічну динаміку, тобто у хворих відповідно до стадії тяжкості в 1,7, 2,9 та 5,1 разу достовірно перевищувала показник контролю.



Примітка: * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи.

Рис. 3.3. Вміст ІЛ-1 β , ІЛ-10 та ФНП- α у сироватці крові хворих на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості (нг/л)

Отже, ХОЗЛ супроводжується вираженими змінами цитокінової системи, що проявляється зростанням як прозапальних (ІЛ-1 β , ФНП- α), так і протизапального (ІЛ-10) цитокінів. При прогресуванні ХОЗЛ спостерігається

збільшення ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-10 в сироватці крові прямо пропорційно до зростання ступеня тяжкості захворювання.

У всіх пацієнтів відмічалось збільшення показників маркерів запалення зі збільшенням їх віку. Як видно з таблиці 3.7, у хворих на ХОЗЛ була виявлена гіперпродукція прозапальних цитокінів ІЛ-1 β і ФНП- α , та підвищення вмісту протизапального ІЛ-10 у всіх групах.

Так, у зрілому віці ІЛ-1 β зростає в 5,4 разу, в середньому – в 12,1 разу, в похилому – в 18,3, а в старечому – в 22,9 разу в порівнянні з контролем ($p < 0,001$).

Аналогічну динаміку мала концентрація ФНП- α . Проведене дослідження показало що у хворих зрілого віку його кількістю 1,8 разу перевищувала контрольні показники ($p < 0,001$). У хворих середнього віку рівень ФНП- α був вищим у 2,9 разу порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). У пацієнтів похилого віку даний показник перевищував контроль у 4,2 разу, а в осіб старечого віку – в 5,6 разу ($p < 0,001$). Підвищення вмісту ФНП- α у хворих на ХОЗЛ похилого і старечого віку свідчить про залучення імунзапальної відповіді до патогенезу загострення ХОЗЛ.

Дослідження вмісту цитокіну ІЛ-10 показало достовірне збільшення його рівня в усіх вікових групах стосовно контролю, більш виражене в зрілому віці. Найбільше зростання цього показника було в обстежуваних зрілого віку (в 5,1 разу) ($p < 0,001$). У хворих середнього віку він зріс в 4,2, похилого – в 3,4 разу ($p < 0,001$). В осіб старечого віку даний показник в 2,4 разу перевищував контрольні величини ($p < 0,001$).

Отже, зі зростанням віку вміст ІЛ-1 β , ФНП- α в сироватці крові пацієнтів збільшується, а ІЛ-10 – зменшується. Ці зміни були суттєвими порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3.7

**Вміст маркерів запалення у сироватці крові хворих на ХОЗЛ
різного віку ($M \pm m$)**

Вікова категорія	ІЛ-1 β , нг/л	ІЛ-10, нг/л	ФНП- α , нг/л
Контроль (n=20)	1,4 $\pm$ 0,1	4,7 $\pm$ 0,6	4,3 $\pm$ 0,8
Зрілий вік (n=23)	7,5 $\pm$ 1,4 $p_k < 0,001$	23,9 $\pm$ 5,6 $p_k < 0,001$	7,9 $\pm$ 1,0 $p_k < 0,001$
Середній вік (n=67)	16,8 $\pm$ 1,1 $p_k < 0,001$	19,9 $\pm$ 2,5 $p_k < 0,001$	12,2 $\pm$ 0,6 $p_k < 0,001$
Похилий вік (n=50)	25,4 $\pm$ 1,3 $p_k < 0,001$	16,2 $\pm$ 1,9 $p_k < 0,001$	18,0 $\pm$ 1,1 $p_k < 0,001$
Старечий вік (n=15)	31,8 $\pm$ 2,6 $p_k < 0,001$	11,2 $\pm$ 1,2 $p_k < 0,001$	24,0 $\pm$ 2,8 $p_k < 0,001$
p_1	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
p_2	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
p_3	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
p_4	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
p_5	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
p_6	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$

Примітки:

1. p_k – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи;
2. p_1 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ зрілого та середнього віку;
3. p_2 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ зрілого та похилого віку;
4. p_3 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ зрілого та старечого віку;
5. p_4 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ середнього та похилого віку;
6. p_5 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ середнього та старечого віку;
7. p_6 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ похилого та старечого віку.

На сьогодні вважається загальновизнаним, що імунна система відіграє важливу роль у підтриманні структурного та функціонального гомеостазу

організму. При патологічних зсувах останнього у хворих з'являється синдром імунотоксикозу різного ступеня, про який можна судити за показниками неспецифічної резистентності організму (ЦІК і лізоциму) та концентрацією Ig E в сироватці крові.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що зі збільшенням тяжкості захворювання у хворих на ХОЗЛ спостерігалися суттєві зміни в імунному статусі, що проявлялися зростанням рівня ЦІК та Ig E, і зменшенням кількості лізоциму в сироватці крові порівняно з контрольною групою (табл. 3.8). Рівень ЦІК зростав відповідно до тяжкості захворювання. У пацієнтів I групи він зріс в 1,4 разу, II групи – в 1,6 разу, III – в 2,1 разу ($p < 0,001$).

Рівень Ig E в I групі зріс в 1,5 разу, в II – в 2,2 разу і в III – в 2,7 разу порівняно з контролем ($p < 0,001$). Вміст лізоциму навпаки зменшувався зі збільшенням ступеня тяжкості хвороби: в I групі в 1,4, в II – в 1,5, в III – в 2,3 разу.

Таблиця 3.8

**Показники імунного статусу у сироватці крові хворих на ХОЗЛ
різного ступеня тяжкості ($M \pm m$)**

Показник	Контрольна група, (n = 20)	I група, (n = 34)	II група, (n = 64)	III група, (n = 57)
ЦІК, ум. од.	143,1±16,2	198,1±7,9 $p_k < 0,001$	233,1±11,5 $p_k < 0,001$ $p_{I-II} > 0,05$	298,7±13,2 $p_k < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,01$
Лізоцим, мкмоль/л	3,6±0,3	2,6±0,1 $p_k > 0,05$	2,4±0,1 $p_k < 0,001$ $p_{I-II} < 0,05$	1,5 ± 0,1 $p_k < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,001$
Ig E, МО	92,4±11,7	139,5±3,4 $p_k < 0,001$	205,3±12,0 $p_k < 0,001$ $p_{I-II} < 0,001$	249,7 ± 11,4 $p_k < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,01$

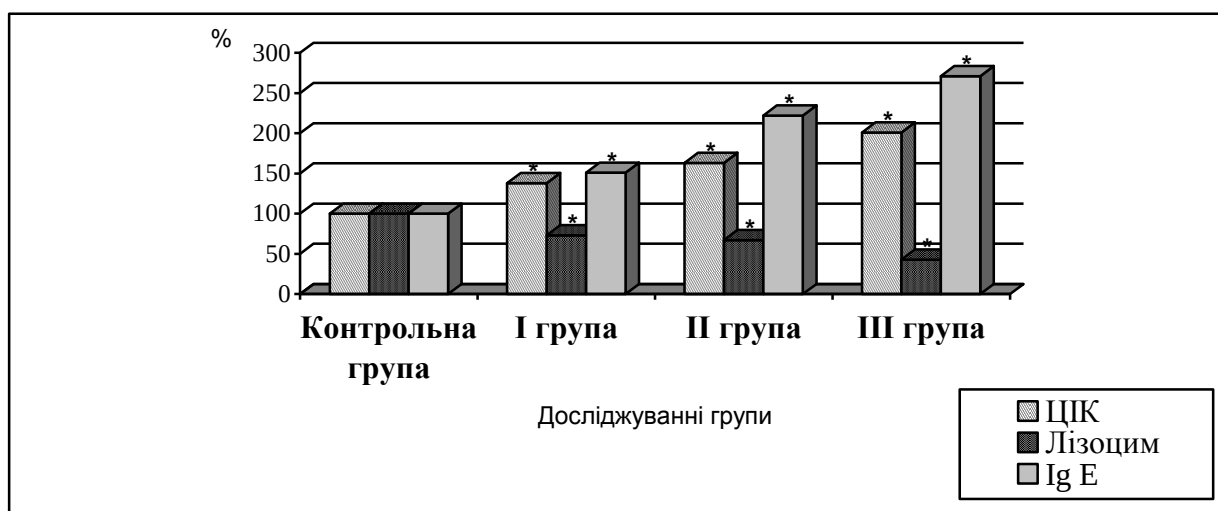
Примітки:

1. p_k – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи;
2. p_{I-II} , p_{I-III} , p_{II-III} – вірогідність відмінностей між дослідними групами.

Згідно з рис. 3.4, у пацієнтів I групи відмічалось зростання рівня ЦІК у сироватці крові на 38,5 % порівняно з контролем. В II групі приріст даного показника становив 62,9 %, а в III – 108,8 %.

Збільшення рівня Ig E було ще більш вираженим: у I групі – на 51,0 %, в II – на 122,2 %, в III – на 169,9 %. При дослідженні стану гуморального імунітету виявлено, що у хворих відмічалось зниження рівнів лізоциму на 27,2 % в I групі, на 33,3 % в II і майже на 56,8 % в III порівняно з контрольною групою.

Таким чином, зі збільшенням тяжкості захворювання у хворих на ХОЗЛ спостерігалися зміни імунного статусу організму, про що свідчить збільшення рівнів ЦІК та Ig E та зменшення активності лізоциму в сироватці крові.



Примітка: * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи.

Рис. 3.4 Зміни вмісту ЦІК, лізоциму і Ig E у сироватці крові хворих на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості (у % до контролю)

Зі зростанням віку пацієнтів відмічалось підвищення концентрації ЦІК, Ig E та зниження активності лізоциму у сироватці крові всіх груп (табл. 3.9).

Найбільше зростання рівня ЦІК спостерігалось в сироватці крові пацієнтів похилого віку (в 2,1 разу) ($p < 0,001$). Дещо менше воно було у хворих старечого і середнього віку – в 1,7 та 1,6 разу відповідно. У зрілому віці рівень ЦІК перевищував контроль в 1,3 разу ($p < 0,01$).

Таблиця 3.9

**Показники імунного статусу у сироватці крові хворих на ХОЗЛ
різного віку ($M \pm m$)**

Вікова категорія	ЦІК, ум. од.	Лізоцим, мкмоль/л	Ig E, МО
Контрольна група (n=20)	143,1±16,23	3,6±0,34	92,4± 11,7
Зрілий вік (n=23)	189,6±11,3 $p_k < 0,01$	3,4±0,2 $p_k > 0,05$	153,7±9,0 $p_k < 0,001$
Середній вік (n=67)	227,6±10,5 $p_k < 0,001$	2,1±0,1 $p_k < 0,001$	199,2±12,0 $p_k < 0,001$
Похилий вік (n=50)	306,0±14,4 $p_k < 0,001$	1,77±0,10 $p_k < 0,001$	225,24±12,12 $p_k < 0,001$
Старечий вік (n=15)	244,2±21,6 $p_k < 0,01$	1,5±0,2 $p_k < 0,001$	259,3±22,6 $p_k < 0,001$
p_1	>0,05	<0,001	<0,05
p_2	<0,001	<0,001	<0,001
p_3	>0,05	<0,001	<0,001
p_4	<0,001	>0,05	>0,05
p_5	>0,05	<0,05	<0,01
p_6	<0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. p_k – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи;
2. p_1 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ зрілого та середнього віку;
3. p_2 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ зрілого та похилого віку;
4. p_3 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ зрілого та старечого віку;
5. p_4 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ середнього та похилого віку;
6. p_5 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ середнього та старечого віку;
7. p_6 – вірогідність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ похилого та старечого віку.

При вивченні в якості показника, що характеризує стан неспецифічної резистентності організму, рівня сироваткового лізоциму, виявлено, що він був

значно нижчий від норми у пацієнтів середнього (в 1,7 разу), похилого (в 2,0 разу) і старечого віку (в 2,3 разу) ($p < 0,001$) та не відрізнявся від контрольної групи у пацієнтів зрілого віку.

Виявлено, що у хворих спостерігалось зростання кількості Ig E зі збільшення віку. Найбільше зростання показника – майже в 2,8 разу було у пацієнтів старечого віку ($p < 0,001$). У хворих похилого віку він зріс в 2,4 разу і в 2,2 – у середньому віці ($p < 0,001$). У зрілому віці також спостерігалась достовірна різниця з контролем – майже в 1,7 разу. Зміни носили достовірний характер.

Таким чином, зі збільшенням віку пацієнтів концентрації ЦК й Ig E в сироватці крові мають тенденцію до зростання, а лізоциму – до спадання. Це свідчить про те, що тривалий рецидивуючий перебіг ХОЗЛ супроводжується виснаженням захисних механізмів і порушенням імунного гомеостазу в похилому та старечому віці.

3.5. Кореляційний зв'язок клінічних і лабораторних показників ендотоксикозу у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення

Ендогенні токсини, що є результатом дії первинного етіологічного фактора, багато в чому зумовлюють особливості клінічного перебігу хвороби. Для вивчення можливого зв'язку між клінічними симптомами та наростанням ендотоксикозу був проведений кореляційний аналіз за методом параметричної кореляції Пірсона з подальшою перевіркою достовірності результату за допомогою критерію Ст'юдента. Дані кореляційного аналізу вказують на залежність виразності симптомів хвороби від показників синдрому ЕІ.

Оскільки всі пацієнти з ХОЗЛ мали кашель, було проведено аналіз кореляційних зв'язків між цим симптомом та іншими проявами ЕІ.

Як видно з рис. 3.5, відмічався достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між кашлем і ступенем тяжкості хвороби ($r = 0,447$, $p < 0,001$) та

прозапальними інтерлейкінами ІЛ-1 β ($r=0,312$, $p<0,001$) та ФНП- α ($r=0,298$, $p<0,001$).

Також позитивний кореляційний зв'язок, хоча слабкий і достовірний, був між кашлем і МСМ₂₅₄ ($r=0,164$, $p<0,05$), МСМ₂₈₀ ($r=0,249$, $p<0,001$) та Іg E ($r=0,154$, $p<0,05$) та від'ємний слабкий з лізоцимом ($r=-0,165$, $p<0,05$).

Кашель прямо пропорційно корелював з МДА ($r=0,154$, $p<0,05$) та зворотно пропорційно з СОД ($r=-0,250$, $p<0,001$), хоча зв'язки мали слабкий характер.

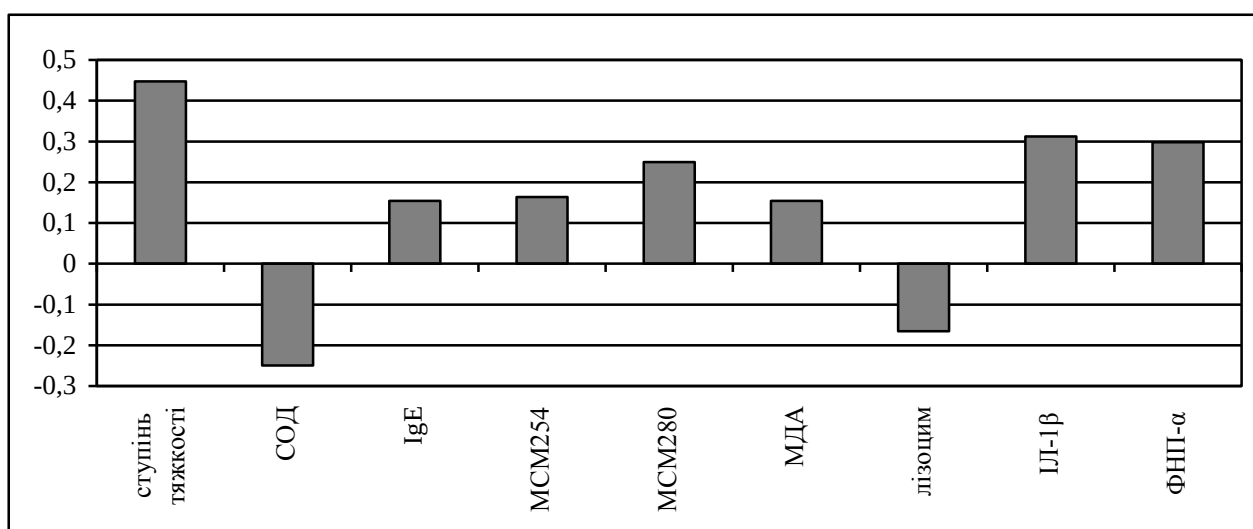


Рис. 3.5. Кореляційний профіль взаємозв'язків показників ендотоксикозу та кашлю у хворих на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості

Оскільки наростання показників ЕІ пов'язане з погіршенням функцій зовнішнього дихання, що проявляється зниженням ОФВ₁ у хворих, це дозволяє розглядати ендотоксикоз як один із важливих патогенетичних чинників, що впливає на прогресування вентиляційної недостатності та гіпоксії у хворих на ХОЗЛ.

На рисунку 3.6 видно, що у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення наявний сильний зворотний кореляційний зв'язок між ОФВ₁ і ступенем тяжкості обструкції ($r=-0,912$, $p<0,001$) та середньої сили з віком пацієнтів ($r=-0,443$, $p<0,001$). Нами виявлено достовірні кореляційні зв'язки середньої сили між

ОФВ₁ та такими показниками ЕІ, як МСМ₂₅₄ ($r=-0,429$, $p<0,001$) і МСМ₂₈₀ ($r=-0,461$, $p<0,001$).

Аналіз показав зворотні кореляційні зв'язки середньої сили між ОФВ₁ і ІЛ-1 β ($r=-0,696$, $p<0,001$), ІЛ-10 ($r=-0,321$, $p<0,001$), ФНП- α ($r=-0,598$, $p<0,001$), Іг Е ($r=-0,445$, $p<0,001$) та ЦІК ($r=-0,414$, $p<0,001$).

Позитивні кореляційні зв'язки середньої сили виявлено тільки між ОФВ₁ і СОД ($r=0,448$, $p<0,001$) та лізоцимом ($r=0,384$, $p<0,001$). ЕІ мав слабкий зворотний зв'язок з функцією зовнішнього дихання ($r=-0,173$, $p<0,05$).

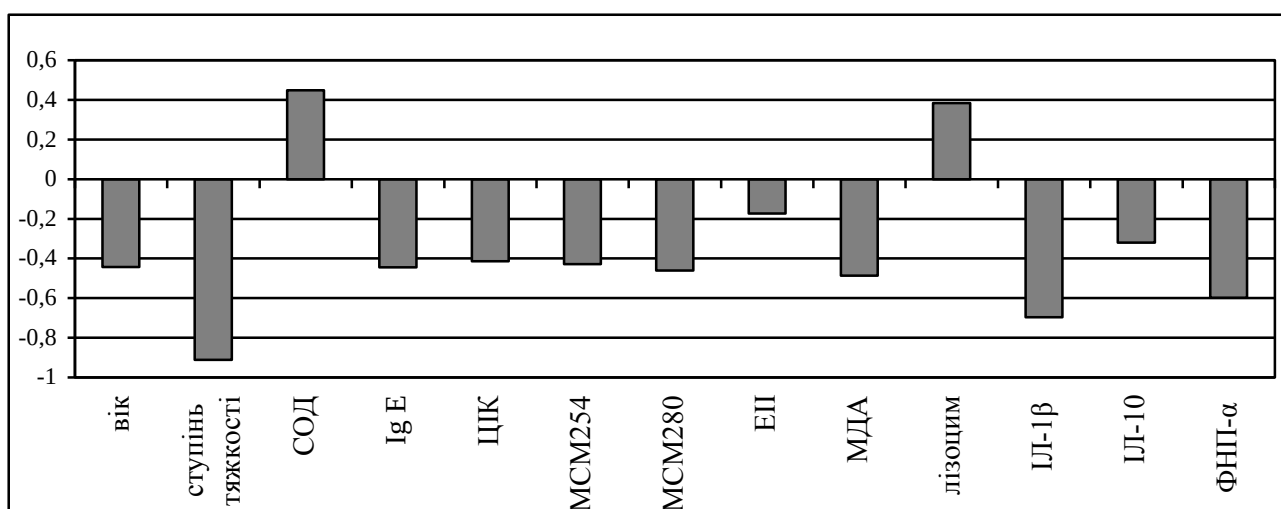


Рис. 3.6. Кореляційний профіль взаємозв'язків показників ендотоксикозу та об'єму форсованого видиху за першу секунду

Оскільки з прогресуванням ХОЗЛ прояви хвороби були тяжчими, а саме наростала задишка, то ймовірно мав місце вплив синдрому ЕІ на її виразність. Особливості зв'язку між задишкою та наростанням ендотоксикозу наведено в табл. 3.10.

Встановлено достовірні прямі кореляційні зв'язки середньої сили між задишкою та маркерами ЕІ. Лише ОФВ₁, лізоцим і СОД мали зворотні зв'язки. Це, на нашу думку, пов'язано з порушенням в умовах хронічної патології антитоксичних процесів, що своєю чергою, запускає каскад пошкоджувальних реакцій в організмі і призводить до клінічних проявів синдрому ЕІ.

Таблиця 3.10

**Зв'язок задишки та маркерів ендотоксикозу в хворих на ХОЗЛ
різного ступеня тяжкості**

Парна кореляція	Характеристика зв'язку	
	Коефіцієнт кореляції (r)	Статистична похибка (p)
Задишка/MCM ₂₅₄	0,310	<0,001
Задишка/MCM ₂₈₀	0,335	<0,001
Задишка/ступінь тяжкості	0,688	<0,001
Задишка/ОФВ ₁	-0,628	<0,001
Задишка/ІЛ-1 β	0,519	<0,001
Задишка/ФНП- α	0,473	<0,001
Задишка/Ig E	0,321	<0,001
Задишка/ЦІК	0,325	<0,001
Задишка/лізоцим	-0,263	<0,001
Задишка/МДА	0,272	<0,001
Задишка/СОД	-0,376	<0,001

Визначаючи показники різних патогенетичних ланок ХОЗЛ, проведено порівняння їх динаміки зі зміною показників при прогресуванні захворювання та наростанні ступеня тяжкості. В результаті проведеного аналізу встановлено зв'язок між наростанням маркерів ендотоксикозу та стадіями тяжкості ХОЗЛ (рис. 3.7). Знайдено достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між ступенями тяжкості та рівнем MCM₂₅₄ ($r=0,496$, $p<0,001$), MCM₂₈₀ ($r=0,557$, $p<0,001$) та слабкої сили з ЕП ($r=0,253$, $p<0,001$). Це свідчить про вплив ЕІ на виразність клінічних проявів захворювання.

З прогресуванням ХОЗЛ виникала пряма достовірна кореляція ступеня тяжкості з наростанням рівня МДА ($r=0,486$, $p<0,001$), середньої сили та зворотня зі зниженням СОД у сироватці крові хворих ($r=-0,500$, $p<0,001$).

Досліджуючи показники неспецифічної резистентності організму, був встановлений прямий достовірний сильний кореляційний зв'язок між ступенями тяжкості ХОЗЛ та інтерлейкіном ІЛ-1 β ($r=0,776$, $p<0,001$), середньої сили між ЦІК ($r=0,406$, $p<0,001$), Ig E ($r=0,447$, $p<0,001$), ФНП- α ($r=0,683$,

$p<0,001$), протизапальним інтерлейкіном ІЛ-10 ($r=0,396$, $p<0,001$) та зворотний зв'язок між прогресуванням хвороби та лізоцимом ($r=-0,426$, $p<0,001$).

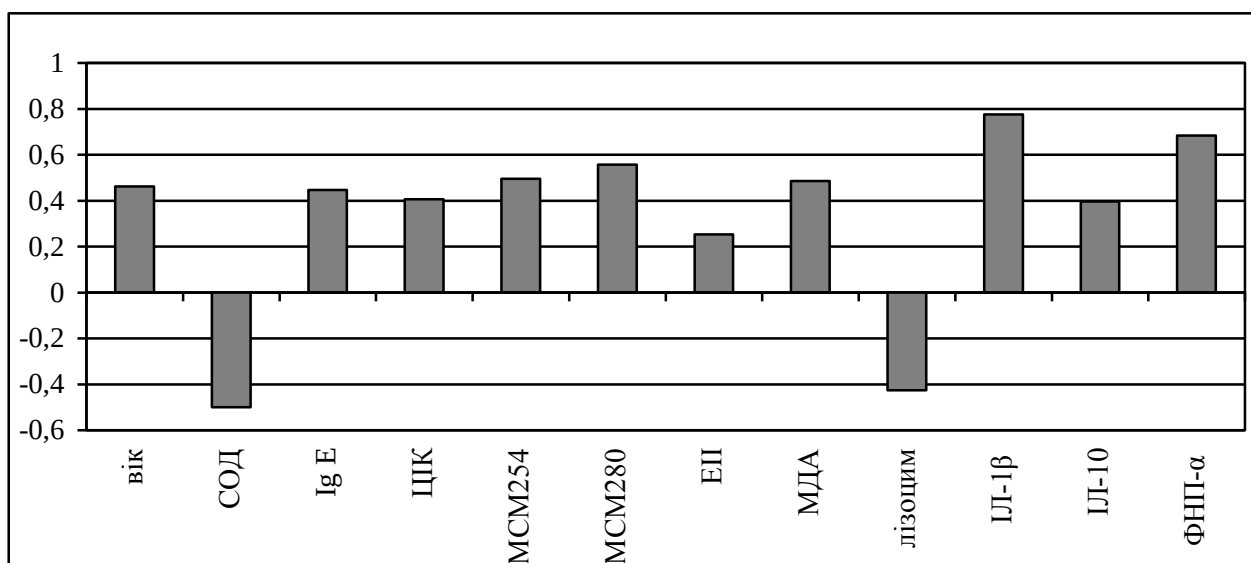


Рис. 3.7. Кореляційний профіль взаємозв'язків показників ендотоксикозу та ступенів тяжкості ХОЗЛ

Аналіз кореляції маркерів ендотоксикозу, показників ПОЛ-АОЗ та неспецифічних факторів імунітету в досліджуваних групах хворих на ХОЗЛ показав зменшення зв'язків зі збільшенням ступеня тяжкості. Так, при І ступені тяжкості встановлено достовірний зворотний середньої сили кореляційний зв'язок між зміною $ОФВ_1$ і рівнем $МСМ_{280}$ ($r=-0,439$, $p<0,01$) та прямий середньої сили з лізоцимом ($r=0,398$, $p<0,05$).

Кореляційний аналіз за Пірсоном виявив достовірний зворотний середньої сили зв'язок між зростанням віку пацієнтів на ХОЗЛ з легкою бронхообструкцією та показниками ендотоксикозу, а саме рівнем МДА ($r=-0,595$, $p<0,001$), $МСМ_{280}$ ($r=-0,391$, $p<0,05$) і прямий середньої сили з СОД ($r=0,622$, $p<0,001$) та $ОФВ_1$ ($r=0,445$, $p<0,01$).

Виявлено зв'язок між підвищенням вмісту $МСМ_{254}$, $МСМ_{280}$, ЕП та СОД у пацієнтів на ХОЗЛ з легкою бронхообструкцією. Знайдено достовірний ($p<0,05$) прямий кореляційний зв'язок між СОД та ЕП ($r=0,415$).

Зворотний середньої сили кореляційний зв'язок спостерігався між показником АОЗ та МСМ₂₈₀ ($r=-0,354$, $p<0,05$) і МДА ($r=-0,688$, $p<0,001$).

Аналіз показників імунологічного статусу у пацієнтів з ХОЗЛ із бронхообструкцією легкого ступеня показав наявність кореляційних зв'язків середньої сили між лізоцимом і ОФВ₁ ($r=0,398$, $p<0,05$), МСМ₂₈₀ ($r=-0,362$, $p<0,05$) та кашлем ($r=-0,352$, $p<0,05$). Спостерігався також прямий середньої сили зв'язок між ЦІК і задишкою ($r=0,343$, $p<0,05$).

При бронхообструкції середнього ступеня тяжкості спостерігалися середньої сили достовірний зворотний кореляційний зв'язок між ОФВ₁ і рівнем ЦІК ($r=-0,512$, $p<0,001$) та прямий з ЕП ($r=0,326$, $p<0,05$). Кореляційний аналіз показників імунологічного статусу у цих пацієнтів показав наявність зворотних кореляційних зв'язків середньої сили між ІЛ-1 β та ЕП ($r=-0,332$, $p<0,05$) і сильний з ІЛ-10 ($r=-0,823$, $p<0,001$). Спостерігався також зворотний середньої сили зв'язок між ФНП- α та ЕП ($r=-0,331$, $p<0,05$).

При тяжкій бронхообструкції встановлені прямі кореляційні зв'язки між віком обстежуваних та ЕП ($r=0,354$, $p<0,05$) і ІЛ-1 β ($r=0,678$, $p<0,001$).

Виявлено зв'язок між наростанням маркерів ендотоксикозу та СОД у пацієнтів на ХОЗЛ з легкою бронхообструкцією. Знайдено достовірний прямий кореляційний зв'язок між СОД та ЕП ($r=0,415$, $p<0,05$), ІЛ-1 β ($r=0,372$, $p<0,05$), ФНП- α ($r=0,488$, $p<0,01$). Встановлено зворотний середньої сили кореляційний зв'язок між СОД та МСМ₂₈₀ ($r=-0,354$, $p<0,05$), МДА ($r=-0,688$, $p<0,001$).

Враховуючи те, що тяжкість перебігу ХОЗЛ визначається різними показниками ендотоксикозу, останні були взяті за основу прогностичних характеристик оцінки тяжкості перебігу захворювання для різних вікових груп.

Оскільки діагноз ХОЗЛ, відповідно до рекомендацій GOLD, встановлюється за наявності хронічного кашлю, мокротиння, задишки, наявності відповідних факторів ризику в анамнезі і ознак частково зворотної обструкції дихальних шляхів, ми вирішили провести аналіз кореляційних зв'язків між цими клінічними проявами та іншими ознаками ЕІ в різних вікових групах.

При вивченні кореляційної залежності між показниками ендотоксикозу і віком хворих на ХОЗЛ вдалося встановити велике число достовірних зв'язків, що підтверджує взаємозв'язок між досліджуваними параметрами. Так, у всіх вікових групах мав місце достовірний прямий кореляційний зв'язок між кашлем і цитокіновою системою. У зрілому віці цей зв'язок встановлено з протизапальним інтерлейкіном ІЛ-10 ($r=0,537$, $p<0,01$), а в середньому – з прозапальними інтерлейкінами ІЛ-1 β ($r=0,261$, $p<0,05$) і ФНП- α ($r=0,268$, $p<0,05$). В похилому віці кореляція збереглася тільки між кашлем і ФНП- α ($r=0,284$, $p<0,05$), а в старечому взагалі не було.

Кашель і задишка мали зворотно пропорційні зв'язки (від середнього до слабкого) із СОД в середньому ($r=-0,242$, $p<0,05$, $r=-0,436$, $p<0,001$ відповідно) і похилому віці ($r=-0,410$, $p<0,01$, $r=-0,447$, $p<0,001$ відповідно).

Погіршення функцій зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ, що проявляється зниженням ОФВ₁ супроводжується наростання показників ЕІ, що дозволяє розглядати її як один з важливих патогенетичних чинників, який впливає на прогресування вентиляційної недостатності та гіпоксії у цих хворих.

На рисунку 3.8 видно, що у хворих на ХОЗЛ наявний сильний зворотно пропорційний кореляційний зв'язок між ОФВ₁ і ступенем тяжкості бронхообструкції (r від $-0,817$ до $-0,905$, $p<0,001$) і показниками ендотоксикозу у всіх вікових категоріях.

Були виявлені достовірні кореляційні зв'язки середньої сили між ОФВ₁ і прозапальними (ІЛ-1 β , ФНП- α) та протизапальним (ІЛ-10) інтерлейкінами й Іг Е. Кореляційний аналіз імунної реактивності і функцій зовнішнього дихання виявив депресію імунної системи, що проявлялось зворотними кореляційними зв'язками сильної сили у зрілому і старечому віці та середньої – у середньому та похилому. Варто відмітити, що кількість кореляційних зв'язків у старечому віці зменшувалася й спостерігалася лише між ОФВ₁ і ступенями тяжкості бронхообструкції та протизапальним (ІЛ-10) інтерлейкіном.

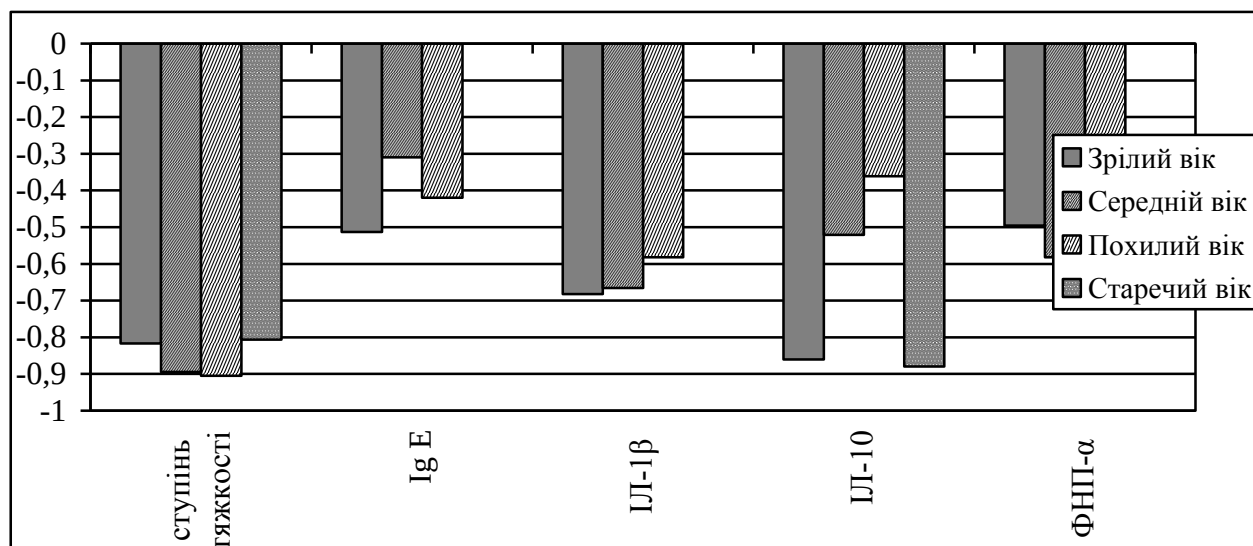


Рис. 3.8. Кореляційний профіль взаємозв'язків показників ендотоксикозу та об'єму форсованого видиху за першу секунду у хворих різного віку

Як випливає з даних таблиці 3.11, у пацієнтів усіх вікових груп, окрім зрілого віку, виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між імунною системою організму і прозапальними цитокінами, такими як IL-1β та ФНП-α. Всі дані мали достовірний характер.

Таблиця 3.11

**Коефіцієнт кореляції між ЦІК і прозапальними цитокінами
у хворих на ХОЗЛ**

Вікова категорія	Показник			
	IL-1β		ФНП-α	
	Коефіцієнт кореляції (r)	Статистична похибка (p)	Коефіцієнт кореляції (r)	Статистична похибка (p)
Середній вік	0,443	<0,001	0,424	<0,001
Похилий вік	0,301	<0,05	0,362	<0,01
Старечий вік	0,556	<0,05	0,597	<0,05

Резюме

Результати дослідження відображають основні клінічні прояви та недостатньо з'ясовані ланки патогенезу ХОЗЛ. Хвороба супроводжується вираженим ендотоксикозом, про що свідчать збільшення вмісту МСМ₂₅₄,

MCM₂₈₀, ЕП в сироватці крові, наявність оксидантного дисбалансу. Зі збільшенням ступеня тяжкості бронхообструкції посилюються окислювальні процеси та ослаблюється АОЗ. При прогресуванні ХОЗЛ спостерігаються зміни цитокінового статусу організму, що характеризується збільшенням вмісту ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-10 у крові пропорційно до зростання ступеня тяжкості захворювання. Із прогресуванням хвороби слабнуть захисні можливості організму, про що свідчать зростання рівня ЦІК та Іg Е, зменшення активності лізоциму в сироватці крові. У хворих з тяжкою бронхообструкцією рівні показників ендотоксикозу статистично достовірно змінилися порівняно з бронхообструкцією легкого та середнього ступеня тяжкості.

Порівняння показників ЕІ у пацієнтів зрілого, середнього, похилого та старечого віку засвідчило, що існує пряма залежність між проявами ендотоксикозу і віком пацієнтів. На це вказує зростання вмісту в сироватці крові пацієнтів таких маркерів ЕІ, як MCM₂₅₄, MCM₂₈₀ та ЕП. Завдяки комплексній оцінці наведених результатів отримано підтвердження, що ХОЗЛ переважно супроводжується активізацією процесів ПОЛ, коли створюються умови додаткового накопичення в організмі пацієнтів різноманітних ендотоксинів, зниженням антиоксидантної функції, порушенням імунної реактивності організму. Зі зростанням віку вміст МДА в сироватці крові пацієнтів збільшується, а СОД – зменшується. Зміни були статистично достовірними порівняно з контрольною групою.

У всіх пацієнтів встановлено підвищення показників запалення зі збільшення їх віку. У хворих на ХОЗЛ була виявлена гіперпродукція прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ФНП- α та підвищення вмісту ІЛ-10 у всіх групах, окрім старечого віку. Також зі збільшенням віку пацієнтів концентрації ЦІК й Іg Е в крові мали тенденцію до зростання, а лізоциму – до зниження.

Всі виявлені зміни свідчать про те, що тривалий рецидивний перебіг ХОЗЛ супроводжується розвитком ендо- та імунотоксикозу, які призводять до виснаження захисних механізмів в організмі хворих та порушення імунного гомеостазу в похилому та старечому віці.

Наростання ЕІ корелювало з прогресуванням стадій ХОЗЛ, з клінічними проявами хвороби (кашлем, задишкою), ОФВ₁, з показниками неспецифічного захисту організму, оксидантно-антиоксидантного гомеостазу. Характер зв'язків вказував на те, що наростання ендотоксикозу при посиленні вентиляційної недостатності, ймовірно є наслідком впливу його запальних компонентів на відповідну патогенетичну ланку ХОЗЛ. Підвищення ЕІ корелювало з посиленням неспецифічного захисту організму, процесів ПОЛ та ослабленням АОЗ, що сприяло прогресуванню хвороби. Сила кореляційних зв'язків більш виражена при легкій бронхообструкції.

Також наростання ЕІ корелювало зі збільшенням віку і найбільше проявлялося в середньому віці. Підвищення ЕІ та збільшення тривалості захворювання корелює з посиленням неспецифічного захисту організму. Сила кореляційних зв'язків більш виражена в середньому віці хворих і вони практично відсутні у старечому віці, що може бути пов'язано з виснаженням захисних сил та хронізацією хвороби. Тривалий рецидивний перебіг хвороби супроводжується виснаженням захисних механізмів і порушенням імунного гомеостазу в похилому та старечому віці.

Результати даного розділу опубліковані у наступних роботах:

1. Лотоцька, С. В. Оцінка клінічних проявів і лабораторних показників синдрому ендогенної інтоксикації при хронічному обструктивному захворюванні легень [Текст] / С. В. Лотоцька, С. М. Андрейчин // Вісник наукових досліджень. – 2014. – № 4 (77). – С. 48–50.
2. Лотоцька, С. В. Зміни показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / С. В. Лотоцька // Медична та клінічна хімія. – 2015. – Том 17, № 1 (62). – С. 95–99.

3. Лотоцька, С. В. Імунологічний статус у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень [Текст] / С. В. Лотоцька // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2015. – № 4 (42). – С. 124–129.
4. Андрейчин, С. М. Комплексная оценка уровня провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов (маркеров воспаления) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от тяжести заболевания и возраста [Текст] / С. М. Андрейчин, С. В. Лотоцкая // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2015. – Т. 3–4 (15–16). – С. 98–103.
5. Лотоцька, С. Фактори ризику розвитку хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / С. Лотоцька // Збірник матеріалів XVII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль, 2013. – С. 25.
6. Лотоцька, С. Стан імунної системи при хронічних обструктивних захворюваннях легень [Текст] / С. Лотоцька // Збірник матеріалів XVIII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль, 2014. – С. 26.
7. Лотоцька, С. В. Зміни перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / С. В. Лотоцька, С. М. Андрейчин, В. П. Вівчар // Збірник матеріалів Міжобласної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики, лікування і реабілітації захворювань внутрішніх органів». – Тернопіль, 2014. – С. 35–36.
8. Лотоцька, С. В. Кореляційний аналіз клінічних та лабораторних показників ендотоксикозу у хворих на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості [Текст] / С. В. Лотоцька, С. М. Андрейчин // Збірник матеріалів підсумкової LVIII науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (присвячена пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука). – Тернопіль, 2015. – С. 43–45.
9. Пат. 99255 Україна, G01N 33/49. Спосіб визначення ступеня тяжкості ендотоксикозу у хворих на хронічне обструктивне захворювання

легень [Текст] / Лотоцька С. В., Андрейчин С. М. (Україна); заявник та патентовласник ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». – № u 2014 13446, заявл. 15.12.14; опубл. 25.05.15, Бюл. № 10. – 2 с. : ил.

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ЕНТЕРОСОРБЕНТІВ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОТОКСИКОЗУ ПРИ КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХОЗЛ У ФАЗІ ЗАГОСТРЕННЯ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

4.1. Клінічний перебіг ХОЗЛ у фазі загострення після лікування ентеросорбентами

Лікування хворих на ХОЗЛ в період загострення проводилося згідно з діючим наказом МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень»». З метою зменшення проявів ЕІ апробовано вуглецевий (карболайн) та кремнійорганічний (ентеросгель) ентеросорбенти в комплексній терапії ХОЗЛ.

Ентеросгель (виробництва «ЗАТ«ЕОФ «КРЕОМА-ФАРМ», м. Київ), отримав значне поширення серед ентеросорбентів та має ряд переваг порівняно з іншими сорбентами. Численні дослідження вказують на його високу ефективність, вибірковість адсорбції (зв'язує і виводить лише токсичні метаболіти та патогенну мікрофлору) і безпеку.

Також на особливу увагу заслуговують вуглецеві ентеросорбенти, насамперед, гранульовані, що складаються з вуглецевих волокон АУТ-М з питомою поверхнею пор близько 2000–2500 м²/г, а саме вуглецевий ентеросорбент IV покоління карболайн (виробництва Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України).

Лікування отримувало 155 хворих (середній вік пацієнтів становив $(63,4 \pm 1,0)$ років). Серед них були 101 чоловік (65,2 %) і 54 жінки (34,8 %). Всі хворі розділені на 3 групи згідно лікування, яке отримували. Групу порівняння

(контрольну) склали 20 здорових людей віком від 40 до 78 років без наявних ознак пульмонологічних захворювань.

51 хворий (33,0 %) на ХОЗЛ одержував лише БТ. Серед них було 11 осіб з бронхообструкцією легкого ступеня тяжкості (І група), 19 – з бронхообструкцією середнього ступеня тяжкості (ІІ група) і 21 – з тяжкою бронхообструкцією (ІІІ група).

Ще 52 особи (33,5 %), крім БТ, додатково отримували кремнійорганічний ентеросорбент ентеросгель у вигляді гелю перорально по 1 столовій ложці протягом 10 днів 3 рази на день за 2 години до або через 2 години після прийому їжі та медикаментозних засобів. Серед них було 11 осіб з бронхообструкцією легкого ступеня тяжкості (І група), 23 – з бронхообструкцією середнього ступеня тяжкості (ІІ група) і 18 – з тяжкою бронхообструкцією (ІІІ група).

Наступні 52 пацієнти (33,5 %), крім БТ, додатково отримували вуглецевий ентеросорбент ІV покоління карболайн у вигляді дрібних гранул перорально по 1 чайній ложці протягом 10 днів 3 рази на день за 2 години до або через 2 години після приймання їжі та медикаментозних засобів. Серед них було 12 осіб з бронхообструкцією легкого ступеня тяжкості (І група), 22 – з бронхообструкцією середнього ступеня тяжкості (ІІ група) і 18 – з тяжкою бронхообструкцією (ІІІ група).

Як свідчать дані таблиці 4.1, в результаті проведеного лікування БТ у хворих на ХОЗЛ зменшилися клінічні прояви ендотоксикозу, таких як загальна слабкість, в'ялість, головний біль, порушення сну та апетиту. Ефективність лікування оцінювали за зміною скарг. Провідною до лікування у 100,0 % хворих була скарга на кашель, яку після лікування БТ відмічали пацієнти І групи у 63,6 % випадків, ІІ групи – у 73,7 % і ІІІ – у 85,7 %. Разом з тим, у більшості з цих хворих частота і сила кашлю зменшилася.

БТ призвела до зменшення частоти задишки. Так, до лікування вона турбувала 35,3 % хворих І групи та була наявною у всіх пацієнтів ІІ і ІІІ груп. Після застосування БТ їх частка склала лише 27,3 % в І групі, 68,4 % – в ІІ та

81,0 % – в III. Одночасно відзначено зменшення вираженості задишки у всіх пролікованих пацієнтів.

При комбінуванні БТ з ентеросорбентами мала місце більш значніша регресія кашлю. При використанні ентеросгелю цей симптом був у 45,5 % пацієнтів I групи, 56,5 % – II і 72,2 % – III. При застосуванні комбінованої БТ з карболайном кашель мали 41,7 % хворих I групи, 54,5 % – II і 72,2 % – III. Також зменшилася задишка після застосування ентеросгелю. На неї скаржилися 18,2 % пацієнтів I групи, 52,2 % – II і 72,2 % – III. Приєднання карболайну до БТ вже на 10-у добу комплексного лікування призвело до зменшення кількості пацієнтів, які скаржилися на задишку, у I групі до 16,7 %, в II групі – до 54,5 % і в III – до 66,7 %. Водночас вказані симптоми мали меншу виразність.

Спостерігалася тенденція до зменшення числа хворих зі скаргою на відходження харкотиння. До лікування таку скаргу мали 64,7 % пацієнтів I групи, 81,3 % – II та 89,5 % – III. Після лікування БТ їх кількість зменшилася до 45,5 % у хворих I групи, 63,2 % – II та 66,7 % – III. Ще більше зменшення числа хворих із скаргами на відходження харкотиння відзначено після застосування ентеросорбентів. Після застосування БТ з ентеросгелем лише 36,4 % пацієнтів I групи, 56,5 % – в II і 61,1 % – в III мали таку скаргу. При застосуванні БТ з карболайном кількість осіб, які скаржилися на відходження мокротиння, становило в I групі 33,3 %, в II – 54,5 % і в III – 61,1 %.

Під впливом лікування спостерігалось значне зменшення скарг на загальну слабкість, яку до лікування мали 100,0 % хворих. Застосування БТ зменшило відповідну скаргу в 72,7 % пацієнтів I групи, 36,8 % – II і 38,1 % – III. Після приєднання до лікування ентеросорбенту ентеросгель загальну слабкість мали 27,3 % хворих з легкою бронхообструкцією, 52,2 % пацієнтів з бронхообструкцією середнього ступеня та 55,6 % з тяжкою бронхообструкцією. Приєднання карболайну до БТ призвело до зменшення кількості пацієнтів, які скаржилися на загальну слабкість у I групі до 25,0 %, в II групі – до 54,5 % і в III – до 55,6 %.

Таблиця 4.1

Динаміка основних клінічних симптомів хворих на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості під впливом диференційованої терапії

Симптом	До лікування			Після застосування БТ (n = 51)			Після застосування БТ+ентеросгель (n = 52)			Після застосування БТ+карболайн (n = 52)		
	I n = 34	II n = 64	III n = 57	I n = 11	II n = 19	III n = 21	I n = 11	II n = 23	III n = 18	I n = 12	II n = 22	III n = 18
Кашель, n %	34 100,0	64 100,0	57 100,0	7 63,6	14 73,7	18 85,7	5 45,5	13 56,5	13 72,2	5 41,7	12 54,5	13 72,2
Відходження харкотиння, n %	22 64,7	52 81,3	51 89,5	5 45,5	12 63,2	14 66,7	4 36,4	13 56,5	11 61,1	4 33,3	12 54,5	11 61,1
Задишка, n %	12 35,3	64 100,0	57 100,0	3 27,3	13 68,4	17 81,0	2 18,2	12 52,2	13 72,2	2 16,7	12 54,5	12 66,7
Загальна слабість, n %	34 100,0	64 100,0	57 100,0	3 27,3	12 63,2	13 61,9	3 27,3	12 52,2	10 55,6	3 25,0	12 54,5	10 55,6
Ослаблене дихання розсіяні сухі хрипи, n %	34 100,0	64 100,0	57 100,0	7 63,6	15 78,9	18 85,7	6 54,5	15 65,2	15 83,3	7 58,3	17 77,3	15 83,3
Тахіпное, n %	– 0	55 85,9	57 100,0	– 0	13 68,4	17 81,0	– 0	13 56,5	11 61,1	– 0	12 54,5	10 55,6
Тахікардія, n %	– 0	39 60,9	50 87,7	– 0	10 52,6	11 52,4	– 0	7 30,4	8 44,4	– 0	6 27,3	7 38,9

При аускультатії до лікування у всіх пацієнтів (100,0 %) вислуховувалися жорстке дихання та розсіяні сухі хрипи, які після БТ зменшилися у незначної кількості хворих (у 36,4 % пацієнтів I групи, 21,1 % – II групи і 14,3 % – III групи).

Приєднання до БТ ентеросгелю призвело до зменшення цих симптомів у 45,5 % пацієнтів з легкою бронхообструкцією, у 34,8 % з бронхообструкцією середнього ступеня тяжкості і 16,7 % обстежуваних з тяжкою бронхообструкцією. При поєднанні карболайну з БТ у хворих на ХОЗЛ спостерігалися подібні зміни. Ослаблене дихання та розсіяні сухі хрипи відмічалися у 58,3 % пацієнтів I групи, 77,3 % – II і 83,3 % – III, що було на 41,7, 22,7 і 16,7 % менше, ніж до лікування.

Тахіпное і тахікардія не спостерігалися у пацієнтів I групи ні до, ні після лікування. В II групі у пацієнтів до лікування тахіпное відмічалось у 85,9 % випадків, а тахікардія – у 60,9 %. В III групі 100,0 % хворих з тяжкою бронхообструкцією мали тахіпное і 87,7 % – тахікардію. Після лікування лише БТ дані симптоми збереглися у пацієнтів II і III груп наступним чином: тахіпное мали 68,4 і 81,0 % відповідно. Тахікардія спостерігалася у 52,6 % хворих в II групі та 52,4 % – III. Вживання ентеросгелю з БТ призвело до зменшення цих симптомів у обстежених. Тахіпное мали 56,5 % хворих II групи і 61,1 % – III. Кількість пацієнтів з тахікардією зменшилася в 2 рази. При застосуванні карболайну разом з БТ тахіпное зберігалось у 54,5 % хворих II групи і 55,6 % – III; тахікардія – у 27,3 % пацієнтів з бронхообструкцією середнього ступеня тяжкості і 38,9 % – з тяжкою бронхообструкцією.

Узагальнюючи результати проведеного дослідження, можемо зазначити, що застосування сорбентів разом з БТ при ХОЗЛ сприяло зменшенню клінічних проявів ендотоксикозу, що проявлялося покращенням стану хворих і зменшенням кількості скарг.

4.2. Рівень ендогенної інтоксикації у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у фазі загострення після лікування ентеросорбентами

У всіх хворих на ХОЗЛ при госпіталізації мало місце статистично достовірне підвищення концентрації у сироватці крові MCM_{254} , MCM_{280} та ЕП. БТ покращила стан пацієнтів і зменшила рівень інтоксикації, про що свідчило зниження рівня показників ЕІ (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Порівняння показників ендогенної інтоксикації у сироватці крові хворих на ХОЗЛ до та після БТ ($M \pm m$)

Показник		I група (n=11)	II група (n=19)	III група (n=21)	Контрольна група (n = 20)
MCM_{254} , ум. од.	до лікування	398,7±17,1*	526,7±18,6*	613,7±19,4*	334,2±25,3
	після лікування БТ	358,9±18,5	492,3±22,5*	532,5±23,3*	
	p_1	>0,05	>0,05	<0,01	
MCM_{280} , ум. од.	до лікування	190,2±7,2*	296,9±10,8*	337,8±11,1*	149,4±13,3
	після лікування БТ	171,4±10,7*	238,5±13,5*	268,8±16,0*	
	p_1	>0,05	<0,01	<0,01	
ЕП, %	до лікування	50,7±1,9*	61,8±2,4*	62,8±1,9*	33,7±3,4
	після лікування БТ	42,2±1,7*	46,8±3,1*	52,8±2,3*	
	p_1	<0,05	<0,01	<0,01	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p < 0,05 - 0,001$);
2. p_1 – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування БТ.

Так, вміст MCM_{254} в сироватці крові пацієнтів I групи зменшився на 10,0 %, MCM_{280} – на 9,9 %, а ЕП – на 16,7 % порівняно з вихідним рівнем. В II групі спостерігалася схожа динаміка: рівень MCM_{254} знизився на 6,5 %, MCM_{280} – на 19,7 %, ЕП – на 24,3 %. В III групі вміст MCM_{254} в сироватці крові зменшився

на 13,2 %, MCM_{280} – на 20,4 %, а ЕП – на 16,0 %. При порівнянні отриманих показників після застосування БТ з контрольною групою не виявлено їх нормалізації, крім рівня MCM_{254} в І групі ($p>0,05$).

При приєднанні до БТ ентеросгелю мала місце суттєва позитивна динаміка показників ендотоксикозу, про що свідчить зменшення вмісту МСМ та підвищення стійкості еритроцитів до токсичного впливу, що підтверджується нормалізацією ЕП у пацієнтів І і ІІ груп (табл. 4.3).

Вміст MCM_{254} у пацієнтів І групи зменшився на 14,4 %, рівень MCM_{280} – на 14,9 %, ЕП – на 26,8 %. В ІІ групі рівень MCM_{254} знизився на 21,5 % ($p<0,01$), MCM_{280} – на 28,3 %, а ЕП – на 31,4 % ($p<0,001$). В ІІІ групі вміст MCM_{254} в сироватці крові зменшився на 23,4 %, MCM_{280} – на 30,6 % ($p<0,001$), ЕП – на 23,4 % ($p<0,01$).

Таблиця 4.3

Порівняння показників ендогенної інтоксикації у сироватці крові хворих на ХОЗЛ до та після БТ з ентеросгелем ($M\pm m$)

Показник		І група (n=11)	ІІ група (n=23)	ІІІ група (n=18)	Контрольна група (n = 20)
MCM_{254} , ум. од.	до лікування	398,7±17,1*	526,7±18,6*	613,7±19,4*	334,2±25,3
	після лікування БТ+ентеросгель	341,4±12,7	413,4±30,2	470,3±29,3*	
	p_1	>0,05	<0,01	<0,001	
MCM_{280} , ум. од.	до лікування	190,2±7,2*	296,9±10,8*	337,8±11,1*	149,4±13,3
	після лікування БТ+ентеросгель	161,9±7,3*	212,9±13,5*	234,6±17,5*	
	p_1	<0,05	<0,001	<0,001	
ЕП, %	до лікування	50,7±1,9*	61,8±2,4*	62,8±1,9*	33,7±3,4
	після лікування БТ+ентеросгель	37,1±2,2	42,4±3,6	48,1±3,2*	
	p_1	<0,001	<0,001	<0,01	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p<0,05$ – $0,001$);
2. p_1 – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування БТ+ентеросгель.

Якщо порівняти всі отримані дані у пацієнтів, які отримували БТ та ентеросгель, з контролем, можна відмітити зменшення різниці між цими двома групами, проте лише вміст MCM_{254} I і II груп досягли контрольних величин ($p > 0,05$).

Приєднання ентеросорбента карболайн до БТ призвело до дещо більшого зменшення ЕІ у хворих на ХОЗЛ, ніж у попередніх групах (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Порівняння показників ендогенної інтоксикації у сироватці крові хворих на ХОЗЛ до та після БТ з карболайном ($M \pm m$)

Показник		I група (n=12)	II група (n=22)	III група (n=18)	Контрольна група (n = 20)
MCM_{254} , ум. од.	до лікування	398,7 $\pm$ 17,1*	526,7 $\pm$ 18,6*	613,7 $\pm$ 19,4*	334,2 $\pm$ 25,3
	після лікування БТ+карболайн	330,8 $\pm$ 12,7	388,6 $\pm$ 22,7	425,4 $\pm$ 27,9*	
	p_1	<0,05	<0,001	<0,001	
MCM_{280} , ум. од.	до лікування	190,2 $\pm$ 7,2*	296,9 $\pm$ 10,8*	337,8 $\pm$ 11,1*	149,4 $\pm$ 13,3
	після лікування БТ+карболайн	154,2 $\pm$ 7,2	189,6 $\pm$ 16,9	218,9 $\pm$ 14,0*	
	p_1	<0,01	<0,001	<0,001	
ЕІ, %	до лікування	50,7 $\pm$ 1,9*	61,8 $\pm$ 2,4*	62,8 $\pm$ 1,9*	33,7 $\pm$ 3,4
	після лікування БТ+карболайн	32,0 $\pm$ 2,2	38,7 $\pm$ 3,0	45,0 $\pm$ 2,4*	
	p_1	<0,001	<0,001	<0,001	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p < 0,05$ – $0,001$);
2. p_1 – вірогідність відмінностей між дослідними групами до лікування та після лікування БТ+карболайн.

Так, вміст MCM_{254} в сироватці крові пацієнтів I групи зменшився на 17,0 %, MCM_{280} – на 19,0 %, ЕІ – на 36,9 %. В II групі спостерігалася така сама динаміка. Рівень MCM_{254} знизився на 26,2 %, MCM_{280} – на 36,1 %, ЕІ – на 37,3 % ($p < 0,001$). В III групі вміст MCM_{254} в сироватці крові після поєднання БТ з

карболайном зменшився на 30,7 %, MCM_{280} – на 35,2 %, ЕІ – на 28,4 % ($p < 0,001$).

Порівнюючи отримані показники після проведеного комплексного застосування БТ та карболайну з контрольною групою, можна константувати, що різниця була відсутня ($p > 0,05$), крім пацієнтів III групи, що може свідчити про покращення стану хворих.

ХОЗЛ, як правило, є захворюванням другої половини життя і зазвичай виникає після 45 років, досягаючи найбільшої вираженості в структурі хвороб у осіб похилого та старечого віку. Рациональне лікування цих пацієнтів має цілий ряд особливостей, що обумовлені віковими морфофункціональними змінами бронхо-легеневої системи, наявністю супутньої (позалегеневої) патології і частою її декомпенсацією на тлі загострень ХОЗЛ, атиповим перебігом загострень захворювання, частою наявністю дихальної недостатності тощо.

Тому ми вирішили провести аналіз зміни рівня ЕІ у хворих на ХОЗЛ різного віку під впливом вказаної терапії і визначити клінічну ефективність вуглецевого (карболайн) та кремнійорганічного (ентеросгель) ентеросорбентів в комплексному лікуванні.

Оскільки кількість пацієнтів різного віку, хворих на ХОЗЛ, відрізнялася в групах і не завжди була достатньою для проведення повноцінного статистичного аналізу, ми всіх пацієнтів об'єднали в дві вікові групи. I вікову групу становили хворі 40–59 років, а до II були віднесені пацієнти старше 60 років. У I групі було 90 осіб зрілого і середнього віку (з них БТ отримували 30 пацієнтів, БТ та ентеросгель – 30, БТ і карболайн – 30 осіб), в II – 65 хворих похилого та старечого (з них БТ мав 21 пацієнт, БТ та ентеросгель – 22, БТ та карболайн – 22). Контрольну склали 20 здорових людей, співставних за віком і статтю.

Результати наших спостережень свідчать, що застосування БТ покращило стан пацієнтів і зменшило рівень інтоксикації у всіх групах різного віку, про що свідчило зменшення рівня показників ЕІ (табл. 4.5).

Так, вміст MCM_{254} і MCM_{280} у сироватці крові пацієнтів I вікової групи після застосування БТ зменшився на 8,5 % ($p > 0,05$) і 19,7 % ($p < 0,01$) відповідно,

порівняно з вихідним рівнем, а ЕП – на 19,5 % ($p<0,001$). В II віковій групі відзначено схожу динаміку. Рівень МСМ_{254} зменшився після проведеної БТ на 9,0 % ($p>0,05$), МСМ_{280} – на 15,6 % ($p<0,05$). ЕП після застосування БТ знизився на 18,6 % ($p<0,05$). При порівнянні отриманих показників після застосування БТ з контрольною групою не виявлено їх нормалізації ($p<0,001$).

Таблиця 4.5

Порівняння показників ендогенної інтоксикації у сироватці крові хворих на ХОЗЛ різного віку до та після БТ ($M\pm m$)

Показник		I вікова група, (n=30)	II вікова група, (n=21)	Контрольна група, (n = 20)
МСМ_{254} , ум. од.	до лікування	499,2 $\pm$ 17,1*	564,6 $\pm$ 17,8*	334,2 $\pm$ 25,3
	після лікування БТ	456,6 $\pm$ 19,9*	513,6 $\pm$ 25,7*	
	p_1	$>0,05$	$>0,05$	
МСМ_{280} , ум. од.	до лікування	276,2 $\pm$ 10,3*	305,0 $\pm$ 11,2*	149,4 $\pm$ 13,3
	після лікування БТ	221,7 $\pm$ 12,3*	257,5 $\pm$ 15,7*	
	p_1	$<0,01$	$<0,05$	
ЕП, %	до лікування	58,3 $\pm$ 1,6*	61,6 $\pm$ 2,3*	33,7 $\pm$ 3,4
	після лікування БТ	47,0 $\pm$ 2,0*	50,1 $\pm$ 2,7*	
	p_1	$<0,001$	$<0,05$	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p<0,001$);
2. p_1 – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування БТ.

Приєднання до БТ ентеросорбента ентеросгель призвело до ще більшого зменшення показників ендотоксикозу, про що свідчить зменшення вмісту МСМ та ЕП (табл. 4.6).

Вміст МСМ_{254} у пацієнтів I вікової групи зменшився на 14,8 % ($p<0,05$), МСМ_{280} – на 24,4 % ($p<0,001$), ЕП – на 25,0 % ($p<0,001$). В II віковій групі рівень МСМ_{254} знизився на 27,7 %, МСМ_{280} – на 31,0 %, а ЕП – на 30,8 % ($p<0,001$). При порівнянні отриманих результатів з контрольними можна відмітити, що

спостерігалось зменшення різниці між ними, проте лише рівень МСМ_{254} та ЕП в II віковій групі досягли контрольних величин ($p > 0,05$).

Таблиця 4.6

Порівняння показників ендогенної інтоксикації у сироватці крові хворих на ХОЗЛ різного віку до та після БТ з ентеросгелем ($M \pm m$)

Показник		I вікова група, (n=30)	II вікова група, (n=22)	Контрольна група, (n = 20)
МСМ_{254} , ум. од.	до лікування	499,2±17,1*	564,6±17,8*	334,2±25,3
	після лікування БТ + ентеросгель	425,1±22,8*	408,0±29,5	
	p_1	<0,05	<0,001	
МСМ_{280} , ум. од.	до лікування	276,2±10,3*	305,0±11,2*	149,4±13,3
	після лікування БТ + ентеросгель	208,9±11,9*	210,6±15,2*	
	p_1	<0,001	<0,001	
ЕП, %	до лікування	58,3±1,6*	61,6±2,3*	33,7±3,4
	після лікування БТ + ентеросгель	43,7±2,7*	42,6±3,1	
	p_1	<0,001	<0,001	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p < 0,05$ –0,001);
2. p_1 – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування БТ+ентеросгель.

Приєднання ентеросорбента карболайн до БТ призвело до значного зменшення показників ЕІ у хворих на ХОЗЛ (табл. 4.7). Так, вміст МСМ_{254} в сироватці крові пацієнтів I вікової групи зменшився на 19,0 % ($p < 0,01$), МСМ_{280} – на 29,1 %, ЕП – на 30,4 % ($p < 0,001$). При комплексному застосуванні препаратів БТ і карболайну в II віковій групі рівень МСМ_{254} знизився на 27,9 %, МСМ_{280} – на 36,5 % ($p < 0,001$) та ЕП – на 37,2 % ($p < 0,001$).

При порівнянні отриманих результатів з контрольними можна відмітити нормалізацію рівня МСМ_{254} в I віковій групі та МСМ_{280} – в II ($p > 0,05$). Вміст ЕП

в обох групах після комплексного лікування БТ та карболайном не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$).

Таблиця 4.7

Порівняння показників ендогенної інтоксикації у сироватці крові хворих на ХОЗЛ різного віку до та після БТ з карболайном ($M \pm m$)

Показник		I вікова група, (n=30)	II вікова група, (n=21)	Контрольна група, (n = 20)
МСМ ₂₅₄ , ум. од.	до лікування	499,2±17,1*	564,6±17,8*	334,2±25,3
	після лікування БТ+карболайн	404,1±21,0	407,4±25,6*	
	p ₁	<0,01	<0,001	
МСМ ₂₈₀ , ум. од.	до лікування	276,2±10,3*	305,0±11,2*	149,4±13,3
	після лікування БТ+карболайн	195,7±12,1*	193,6±18,0	
	p ₁	<0,001	<0,001	
ЕІ, %	до лікування	58,3±1,6*	61,6±2,3*	33,7±3,4
	після лікування БТ+карболайн	40,6±2,8	38,7±2,3	
	p ₁	<0,001	<0,001	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p < 0,05$ – $0,001$);
2. p₁ – вірогідність відмінностей між дослідними групами до лікування та після лікування БТ+карболайн.

Таким чином, приєднання до БТ ентеросорбентів ентеросгель або карболайн призвело до значного зменшення в сироватці крові вмісту МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀ та ЕІ у хворих на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості та віку. Найкращий ефект від приєднання до БТ ентеросорбентів мав місце у пацієнтів I групи з легкою бронхообструкцією, про що свідчило зменшення достовірної різниці між показниками ЕІ та контрольними величинами. Застосування БТ з ентеросорбентами ентеросгель чи карболайн покращило стан пацієнтів всіх вікових груп і зменшило рівень інтоксикації, про що свідчило зниження рівня показників ЕІ, особливо в II віковій групі.

4.3. Показники вільнорадикального окиснення у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у фазі загострення після лікування ентеросорбентами

Результати спостережень свідчать, що призначення ентеросорбентів на тлі БТ сприяє покращенню процесів ВРО, про що свідчить зменшення концентрації МДА та підвищення активності СОД у сироватці крові хворих на ХОЗЛ.

Згідно з даними таблиці 4.8, у пацієнтів I групи після проведеної БТ вміст МДА зменшився недостовірно на 7,7 % від вихідного рівня, II – на 22,1 % ($p<0,01$), а III – на 19,4 % ($p<0,001$). Щодо показника АОЗ, то в результаті проведеного лабораторного дослідження сироватки крові було встановлено, що у хворих I групи після застосування БТ активність СОД підвищилася на 9,0 % ($p>0,05$) порівняно з рівнем до лікування, II – на 14,1 % ($p<0,05$), III – на 18,9 % ($p<0,001$).

Таблиця 4.8

Порівняння показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у сироватці крові хворих на ХОЗЛ до та після БТ ($M\pm m$)

Показник		I група, (n=11)	II група, (n=19)	III група, (n=21)	Контрольна група, (n=20)
МДА, мкмоль/л	до лікування	3,6±0,1*	5,9±0,2*	6,2±0,2*	2,9±0,2
	після лікування БТ	3,3±0,2	4,6±0,3*	5,0±0,2*	
	p_1	>0,05	<0,01	<0,001	
СОД, ум.од./мл	до лікування	55,2±1,6*	50,5±1,4*	40,3±1,2*	64,2±3,7
	після лікування БТ	60,2±2,2	57,6±2,0*	47,9±1,5*	
	p_1	>0,05	<0,05	<0,001	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p<0,05$ –0,001);
2. p_1 – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування БТ.

Порівнявши концентрацію МДА та активність СОД після проведеного лікування з контрольною групою, можна відмітити, що після БТ лише показники І групи не відрізнялися від контролю ($p>0,05$).

Згідно даних таблиці 4.9, після поєднання БТ та ентеросгелю, концентрація МДА у сироватці крові хворих з легкою бронхообструкцією зменшилася на 16,5 % ($p<0,05$), з бронхообструкцією середнього ступеня – на 33,3 % ($p<0,001$), з тяжкою бронхообструкцією – на 30,1 % ($p<0,001$). Активність СОД зросла в обстежуваних І групи на 10,8 % ($p>0,05$), ІІ – на 18,6 % ($p<0,001$), а ІІІ – на 28,6 % ($p<0,01$). У пацієнтів, які отримували додатково до БТ ентеросгель в І групі дані показники не відрізнялися від контрольної групи, а в ІІ – лише СОД втратила достовірну різницю з контролем ($p>0,05$).

Таблиця 4.9

**Порівняння показників пероксидного окиснення ліпідів та
антиоксидантного захисту у сироватці крові хворих на ХОЗЛ до та після
БТ з ентеросгелем ($M\pm m$)**

Показник		І група, (n=11)	ІІ група, (n=23)	ІІІ група, (n=18)	Контрольна група, (n=20)
МДА, мкмоль/л	до лікування	3,6±0,1*	5,9±0,2*	6,2±0,2*	2,9±0,2
	після лікування БТ+ентеросгель	3,0±0,2	4,0±0,3*	4,3±0,3*	
	p_1	<0,05	<0,001	<0,001	
СОД, ум.од./мл	до лікування	55,2±1,6*	50,5±1,4*	40,3±1,2*	64,2±3,7
	після лікування БТ+ентеросгель	61,2±3,3	59,9±2,2	51,8±3,3*	
	p_1	>0,05	<0,001	<0,01	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p<0,05$ – $0,001$);
2. p_1 – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування БТ+ентеросгель.

Після приєднання до БТ карболайну (табл. 4.10) у пацієнтів І групи рівень МДА зменшився на 18,6 % ($p<0,05$), ІІ – на 45,8 % ($p<0,001$), ІІІ – на 36,3 %

($p < 0,001$). Активність СОД зросла в I групі на 15,7 % ($p < 0,01$), II – на 23,3 % ($p < 0,001$), III – на 37,1 % ($p < 0,001$). Отже, після комбінованого використання БТ і карболайну у хворих I та II групи відмічалася нормалізація вмісту МДА та активності СОД, про що свідчила недостовірна різниця з контролем ($p > 0,05$).

Таблиця 4.10

**Порівняння показників пероксидного окиснення ліпідів та
антиоксидантного захисту у сироватці крові хворих на ХОЗЛ до та після
БТ з карболайном ($M \pm m$)**

Показник		I група, (n=12)	II група, (n=22)	III група, (n=18)	Контрольна група, (n=20)
МДА, мкмоль/л	до лікування	3,6±0,1*	5,9±0,2*	6,2±0,2*	2,9±0,2
	після лікування БТ+карболайн	2,9±0,2	3,2±0,2	3,9±0,3*	
	p_1	<0,05	<0,001	<0,001	
СОД, ум.од./мл	до лікування	55,2±1,6*	50,5±1,4*	40,3±1,2*	64,2±3,7
	після лікування БТ+карболайн	63,9±2,3	62,3±2,5	55,2±3,0*	
	p_1	<0,01	<0,001	<0,001	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p < 0,05$ – $0,001$);
2. p_1 – вірогідність відмінностей між дослідними групами до лікування та після лікування БТ+карболайн.

Зміни показників ВРО відмічалися у пацієнтів з ХОЗЛ різних вікових груп. До проведеного лікування було встановлено, що рівень МДА зростав порівняно з контрольною групою в усіх вікових групах обстежуваних, що свідчило про активізацію процесів ПОЛ.

Разом з тим, рівень СОД у сироватці крові пацієнтів зменшувався статистично достовірно порівняно зі здоровими людьми, що вказує на пригнічення АОЗ.

Після проведеної БТ (табл. 4.11) рівень МДА в I віковій групі зменшився на 15,4 % ($p < 0,05$), а в II – на 22,0 % ($p < 0,01$).

Активність СОД відповідно зросла на 17,5 % ($p<0,001$) і 7,5 % ($p>0,05$). Порівняно з контролем зберігалася достовірна різниця між ним і показниками вікових груп, що свідчить про недостатню ефективність БТ.

Таблиця 4.11

Порівняння показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у сироватці крові хворих на ХОЗЛ різного віку до та після БТ ($M\pm m$)

Показник		I вікова група, (n=30)	II вікова група, (n=21)	Контрольна група, (n=20)
МДА, мкмоль/л	до лікування	5,2±0,2*	5,9±0,2*	2,9±0,2
	після лікування БТ	4,4±0,2*	4,6±0,3*	
	p_1	<0,05	<0,01	
СОД, ум.од./мл	до лікування	48,5±1,3*	46,6±1,4*	64,2±3,7
	після лікування БТ	57,0±1,7*	50,1±1,6*	
	p_1	<0,001	>0,05	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p<0,05-0,001$);
2. p_1 – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування БТ.

Згідно з даними таблиці 4.12, після поєднання БТ з ентеросгелем вміст МДА в I віковій групі зменшився на 21,7 % ($p<0,001$), а в II – на 37,4 % ($p<0,001$). Активність СОД відповідно зросла на 23,1 % ($p<0,001$) і 16,3 % ($p<0,05$).

Після проведеного лікування відмічалася зменшення різниці між отриманими даними та контрольною групою. Зберігалася достовірна різниця між її показниками і рівнем МДА в I і II віковій групі ($p<0,001$). До норми повернулася лише активність СОД у пацієнтів I вікової групи ($p>0,05$), що може свідчити про покращення стану хворих.

Таблиця 4.12

**Порівняння показників пероксидного окиснення ліпідів та
антиоксидантного захисту у сироватці крові хворих на ХОЗЛ різного віку
до та після БТ з ентеросгелем ($M \pm m$)**

Показник		I вікова група, (n=30)	II вікова група, (n=22)	Контрольна група, (n=20)
МДА, мкмоль/л	до лікування	5,2±0,2*	5,9±0,2*	2,9±0,2
	після лікування БТ + ентеросгель	4,0±0,2*	3,7±0,3*	
	p ₁	<0,001	<0,001	
СОД, ум.од./мл	до лікування	48,5±1,3*	46,6±1,4*	64,2±3,7
	після лікування БТ + ентеросгель	59,7±1,7	54,6±3,2*	
	p ₁	<0,001	<0,05	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p < 0,05 - 0,001$);
2. p₁ – вірогідність відмінностей між дослідними групами до лікування та після лікування БТ+ентеросгель.

Як видно з даних таблиці 4.13, при додатковому застосуванні вуглецевого ентеросорбенту карболайну на фоні БТ у хворих на ХОЗЛ концентрація МДА в сироватці крові зменшилася на 32,0 % ($p < 0,001$) в I віковій групі та на 39,5 % ($p < 0,001$) в II.

У пацієнтів I вікової групи активність СОД у сироватці крові зросла на 28,8 % ($p < 0,001$) і на 15,0 % в II ($p < 0,05$).

При порівнянні отриманих результатів з контрольними можна відмітити нормалізацію рівня СОД в I віковій групі. Вміст МДА в обох групах після комплексного лікування БТ та карболайном не нормалізувався ($p < 0,05$).

Таблиця 4.13

**Порівняння показників пероксидного окиснення ліпідів та
антиоксидантного захисту у сироватці крові хворих на ХОЗЛ різного віку
до та після БТ з карболайном ($M \pm m$)**

Показник		I вікова група, (n=30)	II вікова група, (n=21)	Контрольна група, (n = 20)
МДА, мкмоль/л	до лікування	5,2±0,2*	5,9±0,2*	2,9±0,2
	після лікування БТ+карболайн	3,5±0,2*	3,6±0,3*	
	p ₁	<0,001	<0,001	
СОД, ум.од./мл	до лікування	48,5±1,3*	46,6±1,4*	64,2±3,7
	після лікування БТ+карболайн	62,5±1,8	53,5±3,1*	
	p ₁	<0,001	<0,05	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p < 0,05 - 0,001$);
2. p₁ – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування БТ+карболайн.

Таким чином, більш виражені позитивні зміни в динаміці показників системи ПОЛ-АОЗ у сироватці крові хворих на ХОЗЛ різної тяжкості та віку були при застосуванні вуглецевого та кремнійорганічного ентеросорбентів в поєднанні з БТ. Мало місце більш виражене зменшення концентрації МДА та зростання активності СОД у сироватці крові порівняно з даними до лікування при застосуванні карболайну на фоні БТ у пацієнтів I та II групи. У пацієнтів I вікової групи активність СОД повернулася до нормальних величин порівняно з контролем після проведеного комбінованого лікування БТ з ентеросорбентами.

4.4. Показники цитокинової системи та імунного статусу в сироватці крові хворих на ХОЗЛ у фазі загострення після лікування ентеросорбентами

Результати наших спостережень свідчать, що призначення ентеросорбентів на тлі БТ сприяє зменшенню виявів ендотоксикозу, що підтверджено зниженням про- і протизапальних цитокінів, кількості ЦІК, Ig E та підвищенням лізоциму в сироватці крові.

Як видно з даних таблиці 4.14, при застосуванні БТ рівні ІЛ-1 β в І групі зменшилися на 43,1 %, в II – на 40,7 %, в III – на 32,6 % ($p < 0,001$). Вміст ІЛ-10 зменшився на 15,0 % в І групі, в II – на 19,9 % і в III – на 35,7 % ($p > 0,05$).

Таблиця 4.14

Порівняння показників цитокинової ланки у сироватці крові хворих на ХОЗЛ до та після БТ ($M \pm m$)

Показник		I група, (n=11)	II група, (n=19)	III група, (n=21)	Контрольна група, (n=20)
ІЛ-1 β , нг/л,	до лікування	5,1 $\pm$ 0,2*	19,4 $\pm$ 0,9*	28,8 $\pm$ 1,2*	1,4 $\pm$ 0,1
	після лікування БТ	2,9 $\pm$ 0,2*	11,5 $\pm$ 0,9*	19,4 $\pm$ 0,8*	
	p_1	<0,001	<0,001	<0,001	
ІЛ-10, нг/л,	до лікування	8,1 $\pm$ 0,4*	15,4 $\pm$ 1,9*	27,5 $\pm$ 3,1*	4,7 $\pm$ 0,6
	після лікування БТ	6,9 $\pm$ 0,5*	12,3 $\pm$ 1,6*	17,7 $\pm$ 1,4*	
	p_1	>0,05	>0,05	>0,05	
ФНП- α , нг/л,	до лікування	7,3 $\pm$ 0,3*	12,3 $\pm$ 0,5*	21,6 $\pm$ 1,1*	4,3 $\pm$ 0,8
	після лікування БТ	6,1 $\pm$ 0,6*	8,8 $\pm$ 0,7*	16,5 $\pm$ 1,0*	
	p_1	>0,05	<0,01	<0,01	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p < 0,05$ – $0,001$);
2. p_1 – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування БТ.

Концентрація ФНП- α в сироватці крові у хворих на ХОЗЛ після проведення БТ зменшилася в І групі на 16,7 % ($p > 0,05$), в II – на 28,6 % ($p < 0,01$),

в III – на 23,9 % ($p < 0,01$) порівняно з вихідним рівнем. Всі отримані показники достовірно відрізнялися від контрольної групи.

Згідно з даними таблиці 4.15, приєднання до БТ хворих на ХОЗЛ ентросорбента ентросгель дозволило підвищити ефективність лікування, про що свідчило зменшення вмісту як проти- (ІЛ-10), так і прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α). Так, у хворих I групи рівень ІЛ-1 β в сироватці крові зменшився на 61,3 %, II і III груп – на 56,9 і 55,7 % відповідно ($p < 0,001$). Вміст ІЛ-10 в I групі зменшився на 19,1 %, в II – на 28,8 %, в III – на 44,7 % ($p > 0,05$).

Таблиця 4.15

Порівняння показників цитокінової ланки у сироватці крові хворих на ХОЗЛ до та після БТ з ентросгелем ($M \pm m$)

Показник		I група, (n=11)	II група, (n=23)	III група, (n=18)	Контрольна група, (n = 20)
ІЛ-1 β , нг/л	до лікування	5,1 $\pm$ 0,2*	19,4 $\pm$ 0,9*	28,8 $\pm$ 1,2*	1,4 $\pm$ 0,1
	після лікування БТ+ентросгель	2,0 $\pm$ 0,2	8,4 $\pm$ 0,8*	12,8 $\pm$ 0,5*	
	p_1	<0,001	<0,001	<0,001	
ІЛ-10, нг/л	до лікування	8,1 $\pm$ 0,4*	15,4 $\pm$ 1,9*	27,5 $\pm$ 3,1*	4,7 $\pm$ 0,6
	після лікування БТ+ентросгель	6,6 $\pm$ 0,9	11,0 $\pm$ 1,8*	15,2 $\pm$ 0,8*	
	p_1	>0,05	>0,05	>0,05	
ФНП- α , нг/л	до лікування	7,3 $\pm$ 0,3*	12,3 $\pm$ 0,5*	21,6 $\pm$ 1,1*	4,3 $\pm$ 0,8
	після лікування БТ+ентросгель	5,8 $\pm$ 0,4*	7,1 $\pm$ 0,6*	12,7 $\pm$ 0,7*	
	p_1	<0,05	<0,001	<0,001	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p < 0,05$ – $0,001$);
2. p_1 – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування БТ+ентросгель.

Також встановлено позитивний вплив ентросгелю на рівень ФНП- α . Так, в I групі даний показник зменшився на 21,2 % ($p < 0,05$), в II та III – на 42,1 % і 41,2 % відповідно ($p < 0,001$). При порівнянні отриманих результатів з

контрольною групою було встановлено, що при поєднанні БТ з ентеросгелем спостерігалася нормалізація вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-10 в І групі, про що свідчить відсутність достовірної різниці.

Після поєднання БТ з карболайном мала місце більш суттєва позитивна динаміка маркерів запалення. Відбувалося зменшення вмісту ІЛ-1 β у І групі на 71,6 % порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,001$). У ІІ групі даний показник зменшився на 65,3 %, а в ІІІ – на 68,3 % ($p < 0,001$) (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

**Порівняння показників цитокінової ланки у сироватці крові хворих
на ХОЗЛ до та після БТ з карболайном ($M \pm m$)**

Показник		І група, (n=12)	ІІ група, (n=22)	ІІІ група, (n=18)	Контрольна група, (n = 20)
ІЛ-1 β , нг/л	до лікування	5,1 $\pm$ 0,2*	19,4 $\pm$ 0,9*	28,8 $\pm$ 1,2*	1,4 $\pm$ 0,1
	після лікування БТ+карболайн	1,5 $\pm$ 0,4	6,7 $\pm$ 0,7*	9,1 $\pm$ 0,5*	
	p_1	<0,001	<0,001	<0,001	
ІЛ-10, нг/л	до лікування	8,1 $\pm$ 0,4*	15,4 $\pm$ 1,9*	27,5 $\pm$ 3,1*	4,7 $\pm$ 0,6
	після лікування БТ+карболайн	5,0 $\pm$ 0,9	8,1 $\pm$ 1,0*	10,8 $\pm$ 0,7*	
	p_1	<0,01	<0,05	<0,001	
ФНП- α , нг/л	до лікування	7,3 $\pm$ 0,3*	12,3 $\pm$ 0,5*	21,6 $\pm$ 1,1*	4,3 $\pm$ 0,8
	після лікування БТ+карболайн	4,2 $\pm$ 0,8	5,7 $\pm$ 0,5*	8,1 $\pm$ 0,6*	
	p_1	<0,001	<0,001	<0,001	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p < 0,05$ – $0,001$);
2. p_1 – вірогідність відмінностей між дослідними групами до лікування та після лікування БТ+карболайн.

Поєднання БТ з ентеросорбентом карболайн зменшило рівень ІЛ-10 в І групі на 38,5 % ($p < 0,01$), в ІІ – на 47,3 % ($p < 0,05$) і в ІІІ – на 60,6 % ($p < 0,001$). Рівень ФНП- α також зменшився на 43,5 % в І групі, на 53,5 % – в ІІ і на 62,4 % – в ІІІ ($p < 0,001$).

При порівнянні з контролем найбільше поліпшення показників мало місце в I групі, про що свідчила відсутність достовірної різниці між всіма досліджуваними показниками цитокінової ланки з контрольною групою.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що зі збільшенням тяжкості захворювання у хворих на ХОЗЛ спостерігалися суттєві зміни в імунному статусі, що проявлялися зростанням рівня ЦІК та Іg Е і зменшенням активності лізоциму в сироватці крові.

Як видно з таблиці 4.17, після застосування лише БТ вміст ЦІК зменшився в I групі на 21,9 % ($p < 0,01$), в II – на 13,6 % ($p > 0,05$), в III – на 15,4 % ($p > 0,05$).

Таблиця 4.17

Порівняння показників імунологічного статусу у сироватці крові хворих на ХОЗЛ до та після БТ ($M \pm m$)

Показник		I група, (n=11)	II група, (n=19)	III група, (n=21)	Контрольна група, (n = 20)
ЦІК, ум. од.	до лікування	198,1 $\pm$ 7,9*	233,0 $\pm$ 11,5*	298,7 $\pm$ 13,2*	143,1 $\pm$ 16,2
	після лікування БТ	154,8 $\pm$ 6,8	201,4 $\pm$ 8,9*	252,6 $\pm$ 17,7*	
	p_1	<0,01	>0,05	>0,05	
Лізоцим, мкмоль/л	до лікування	2,6 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,1*	1,5 $\pm$ 0,1*	3,6 $\pm$ 0,3
	після лікування БТ	3,0 $\pm$ 0,2	2,7 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,3*	
	p_1	<0,05	>0,05	<0,01	
Іg Е, МО	до лікування	139,5 $\pm$ 3,4*	205,3 $\pm$ 12,0*	249,3 $\pm$ 11,4*	92,4 $\pm$ 11,7
	після лікування БТ	114,3 $\pm$ 5,9	170,0 $\pm$ 10,4*	221,5 $\pm$ 16,8*	
	p_1	<0,01	>0,05	>0,05	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p < 0,05$ – $0,001$);
2. p_1 – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування БТ.

В I групі активність лізоциму зросла на 15,6 % ($p < 0,05$), в II – на 13,5 %, ($p > 0,05$) в III – на 42,2 % ($p < 0,01$) порівняно з вихідними даними. Кількість Іg Е в I та II групах зменшилася на 18,1 % ($p < 0,01$) і 17,2 % ($p > 0,05$) відповідно, в III – на 11,1 % ($p > 0,05$) порівняно з вихідним рівнем.

У пацієнтів I групи після використання БТ різниця між показниками ЦК, Ig E та лізоциму з контролем була недостовірною. В II групі схожа картина спостерігалася при визначенні лізоциму.

Поєднання БТ з кремнійорганічним ентеросорбентом ентеросгель, як видно з даних таблиці 4.18, дозволило підвищити ефективність проведеного лікування у хворих на ХОЗЛ.

Таблиця 4.18

Порівняння показників імунологічного статусу у сироватці крові хворих на ХОЗЛ до та після БТ з ентеросгелем ($M \pm m$)

Показник		I група, (n=11)	II група, (n=23)	III група, (n=18)	Контрольн а група, (n = 20)
ЦК, ум. од.	до лікування	198,1 $\pm$ 7,9*	233,1 $\pm$ 11,5*	298,7 $\pm$ 13,2*	143,1 $\pm$ 16,2
	після лікування БТ+ентеросгель	151,2 $\pm$ 6,2	188,8 $\pm$ 11,9*	224,1 $\pm$ 16,9*	
	p ₁	<0,001	>0,05	<0,01	
Лізоцим, мкмоль/л	до лікування	2,6 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,1*	1,5 $\pm$ 0,1*	3,6 $\pm$ 0,3
	після лікування БТ+ентеросгель	3,3 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,2	2,6 $\pm$ 0,2*	
	p ₁	<0,01	<0,05	<0,001	
Ig E, МО	до лікування	139,5 $\pm$ 3,4*	205,3 $\pm$ 12,0*	249,3 $\pm$ 11,4*	92,4 $\pm$ 11,7
	після лікування БТ+ентеросгель	98,6 $\pm$ 8,8	142,8 $\pm$ 10,8*	196,3 $\pm$ 18,3*	
	p ₁	<0,001	<0,01	<0,05	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p < 0,05 - 0,001$);
2. p₁ – вірогідність відмінностей між дослідними групами до лікування та після лікування БТ+ентеросгель.

Відмічалось зменшення вмісту ЦК в сироватці крові на 23,7 % ($p < 0,001$) у I групі, на 19,0 % – у II ($p > 0,05$) та на 24,9 % ($p < 0,01$) у III порівняно з початковим рівнем. Відмічалось зростання активності лізоциму в сироватці крові на 28,4 % у I групі ($p < 0,01$), на 21,0 % – у II ($p < 0,05$), та на 67,4 % у III ($p < 0,001$).

Вміст Ig E в сироватці крові пацієнтів зменшився на 29,3 % у I групі ($p<0,001$), 30,4 % – у II ($p<0,01$) та на 21,2 % – у III ($p<0,05$).

Порівнюючи отримані дані з контролем, було встановлено, що в I групі всі показники досягли контрольних величин. Аналогічна картина спостерігалася при визначенні лізоциму в II групі.

При поєднанні БТ з вуглецевим сорбентом карболайном мала місце наступна динаміка (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

Порівняння показників імунологічного статусу у сироватці крові хворих на ХОЗЛ до та після БТ з карболайном ($M\pm m$)

Показник		I група, (n=12)	II група, (n=22)	III група, (n=18)	Контрольна група, (n = 20)
ЦіК, ум. од.	до лікування	198,1 $\pm$ 7,9*	233,1 $\pm$ 11,5*	298,7 $\pm$ 13,2*	143,1 $\pm$ 16,2
	після лікування БТ+карболайн	145,1 $\pm$ 5,8	174,4 $\pm$ 12,6	190,3 $\pm$ 12,0*	
	p ₁	<0,001	<0,01	<0,001	
Лізоцим, мкмоль/л	до лікування	2,6 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,1*	1,5 $\pm$ 0,1*	3,6 $\pm$ 0,3
	після лікування БТ+карболайн	3,5 $\pm$ 0,2	3,2 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,2	
	p ₁	<0,001	<0,001	<0,001	
Ig E, МО	до лікування	139,5 $\pm$ 3,4*	205,3 $\pm$ 12,0*	249,3 $\pm$ 11,4*	92,4 $\pm$ 11,7
	після лікування БТ+карболайн	90,2 $\pm$ 5,0	128,3 $\pm$ 10,4*	178,2 $\pm$ 9,4*	
	p ₁	<0,001	<0,001	<0,01	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p<0,05$ – $0,001$);
2. p₁ – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування БТ+карболайн.

Кількість ЦіК зменшилася у I групі на 26,8 %, ($p<0,001$), у II – на 25,2 % ($p<0,01$), у III – на 36,3 % ($p<0,001$) порівняно з даними до лікування. Рівень Ig E зменшився у I групі на 35,4 % ($p<0,001$), у II – на 37,5 % ($p<0,001$), у III – на

28,5 % ($p<0,01$). Активність лізоциму зросла на 35,2 % в I групі, на 34,1 % – в II та на 91,9 % в III порівняно з вихідним рівнем ($p<0,001$).

При порівнянні отриманих результатів з контрольною групою було встановлено, що рівень ЦІК в III групі та рівень Ig E в II і III групах достовірно відрізнялися від контрольних величин. Активність лізоциму у всіх групах не відрізнялася від контролю ($p>0,05$).

Залежно від віку пацієнтів змінювався рівень показників цитокінового та імунологічного статусу у сироватці крові. При застосуванні БТ кількість ІЛ-1 β достовірно зменшилася на 23,5 % ($p<0,05$) і 42,0 % ($p<0,001$), ІЛ-10 – на 32,4 % і 9,7 % ($p>0,05$), а концентрація ФНП- α на 7,6 % ($p>0,05$) і 33,4 % ($p<0,001$) відповідно в I і II вікових групах (табл. 4.20). Всі вони достовірно відрізнялися від контрольної групи.

Таблиця 4.20

Порівняння показників цитокінового статусу в сироватці крові хворих на ХОЗЛ різного віку до та після БТ ($M\pm m$)

Показник		I вікова група, (n=30)	II вікова група, (n=21)	Контрольна група, (n = 20)
ІЛ-1 β , нг/л	до лікування	14,4 $\pm$ 1,0*	27,0 $\pm$ 1,2*	1,4 $\pm$ 0,1
	після лікування БТ	11,0 $\pm$ 1,4*	15,7 $\pm$ 1,3*	
	p_1	<0,05	<0,001	
ІЛ-10, нг/л	до лікування	21,8 $\pm$ 2,4*	12,7 $\pm$ 0,8*	4,7 $\pm$ 0,6
	після лікування БТ	14,8 $\pm$ 1,5*	11,4 $\pm$ 0,8*	
	p_1	>0,05	>0,05	
ФНП- α , нг/л	до лікування	11,1 $\pm$ 0,6*	19,5 $\pm$ 1,1*	4,3 $\pm$ 0,8
	після лікування БТ	10,2 $\pm$ 1,0*	13,0 $\pm$ 1,3*	
	p_1	>0,05	<0,001	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p<0,05$ – $0,001$);
2. p_1 – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування БТ.

Приєднання до БТ хворих на ХОЗЛ ентеросорбента ентеросгелю дозволило підвищити ефективність проведеного лікування (табл. 4.21).

Таблиця 4.21

**Порівняння показників цитокинового статусу в сироватці крові хворих
на ХОЗЛ різного віку до та після БТ з ентеросгелем ($M \pm m$)**

Показник		I вікова група, (n=30)	II вікова група, (n=22)	Контрольна група, (n=20)
ІЛ-1 β , нг/л	до лікування	14,4 $\pm$ 1,0*	27,0 $\pm$ 1,2*	1,4 $\pm$ 0,1
	після лікування БТ+ентеросгель	7,3 $\pm$ 0,9*	10,3 $\pm$ 0,9*	
	p ₁	<0,001	<0,001	
ІЛ-10, нг/л	до лікування	21,8 $\pm$ 2,4*	12,7 $\pm$ 0,8*	4,7 $\pm$ 0,6
	після лікування БТ+ентеросгель	12,2 $\pm$ 1,5*	10,6 $\pm$ 1,1*	
	p ₁	>0,05	>0,05	
ФНП- α , нг/л	до лікування	11,1 $\pm$ 0,6*	19,5 $\pm$ 1,1*	4,3 $\pm$ 0,8
	після лікування БТ+ентеросгель	7,8 $\pm$ 0,5*	10,1 $\pm$ 1,0*	
	p ₁	<0,01	<0,001	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p < 0,05 - 0,001$);
2. p₁ – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування БТ+ентеросгель.

Так, у хворих I вікової групи рівень ІЛ-1 β в сироватці крові зменшився на 49,3 %, а II – на 62,1 % ($p < 0,001$). Концентрація ІЛ-10 знизилася на 44,1 % і 16,4 % відповідно ($p > 0,05$). Застосування на фоні БТ ентеросгелю призвело до зменшення рівня ФНП- α в сироватці крові у хворих на 29,3 % ($p < 0,01$) в I і 48,4 % ($p < 0,001$) – в II вікових групах. При порівнянні отриманих даних з контролем, було встановлено, що всі показники достовірно відрізнялися від контрольної групи.

При включенні до БТ вуглецевого сорбенту карболайну рівень ІЛ-1 β в сироватці крові пацієнтів I вікової групи зменшився на 59,2 % ($p < 0,001$), ІЛ-10 – на 58,9 % ($p < 0,001$), а II – на 64,4 ($p < 0,001$) і 17,4 % ($p > 0,05$) відповідно. Концентрація ФНП- α в сироватці крові у хворих знизилася на 41,7 % ($p < 0,001$) в

I і 51,9 % – в II вікових групах ($p < 0,001$) (табл. 4. 22). Всі показники достовірно відрізнялися від контрольної групи.

Таблиця 4.22

Порівняння показників цитокінового статусу в сироватці крові хворих на ХОЗЛ різного віку до та після БТ з карболайном ($M \pm m$)

Показник		I вікова група, (n=30)	II вікова група, (n=21)	Контрольна група, (n=20)
ІЛ-1 β , нг/л	до лікування	14,4 $\pm$ 1,0*	27,0 $\pm$ 1,2*	1,4 $\pm$ 0,1
	після лікування БТ+карболайн	5,9 $\pm$ 0,8*	9,6 $\pm$ 1,0*	
	p_1	<0,001	<0,001	
ІЛ-10, нг/л	до лікування	21,8 $\pm$ 2,4*	12,7 $\pm$ 0,8*	4,7 $\pm$ 0,6
	після лікування БТ+карболайн	9,0 $\pm$ 1,1*	10,5 $\pm$ 1,1*	
	p_1	<0,001	>0,05	
ФНП- α , нг/л	до лікування	11,1 $\pm$ 0,6*	19,5 $\pm$ 1,1*	4,3 $\pm$ 0,8
	після лікування БТ+карболайн	6,5 $\pm$ 0,6*	9,4 $\pm$ 1,2*	
	p_1	<0,001	<0,001	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p < 0,05$ –0,001);
2. p_1 – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування БТ+карболайн.

Таким чином, більш виражені позитивні зміни в динаміці цитокінового статусу в сироватці крові хворих на ХОЗЛ різного віку після лікування мали місце при поєднанні БТ з ентеросорбентами.

Суттєві зміни в імунному статусі спостерігалися при застосуванні БТ у хворих на ХОЗЛ, що проявлялися зменшенням рівня ЦІК та Іg Е і зростанням концентрації лізоциму в сироватці крові (табл. 4.23). Порівнянно з початковим рівнем вміст ЦІК зменшився на 12,2 % в I віковій групі та на 17,3 % – в II ($p > 0,05$). Кількість Іg Е знизилася на 8,4 % ($p > 0,05$) і 18,8 % ($p < 0,05$) відповідно. При аналізі активності лізоциму в сироватці крові хворих на ХОЗЛ можна

відмітити його зростання на 24,7 % ($p < 0,01$) в I віковій групі і на 12,1 % – в II ($p > 0,05$). Всі показники достовірно відрізнялися від контролю, крім активності лізоциму в I віковій групі ($p > 0,05$).

Таблиця 4.23

Порівняння показників імунного статусу у сироватці крові хворих на ХОЗЛ різного віку до та після БТ ($M \pm m$)

Показник		I вікова група, (n=30)	II вікова група, (n=21)	Контрольна група, (n = 20)
ЦІК, ум. од.	до лікування	236,5±9,8*	264,9±12,0*	143,1±16,2
	після лікування БТ	207,7±13,9*	219,1±12,5*	
	p_1	>0,05	>0,05	
Лізоцим, мкмоль/л	до лікування	2,3±0,1*	1,9±0,1*	3,6±0,3
	після лікування БТ	2,8±0,2	2,1±0,2*	
	p_1	<0,01	>0,05	
Ig E, МО	до лікування	187,5±9,4*	233,8±10,8*	92,4±11,7
	після лікування БТ	171,7±12,2*	189,9±16,3*	
	p_1	>0,05	<0,05	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p < 0,05$ – $0,001$);
2. p_1 – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування БТ.

Поєднання БТ з ентеросгелем дозволило підвищити ефективність проведеного лікування у хворих на ХОЗЛ, про що свідчило зменшення вмісту як ЦІК, так і Ig E в обох вікових групах (табл. 4.24). Вміст ЦІК зменшився на 22,0 % ($p < 0,01$) і 22,7 % ($p < 0,05$), а кількість Ig E – на 26,0 та 27,2 % ($p < 0,01$) в I і II вікових групах відповідно. Кількість лізоциму в сироватці крові пацієнтів зросла на 43,6 % ($p < 0,001$) у I віковій групі та на 21,6 % ($p < 0,05$) – у II.

При порівнянні отриманих даних з контрольною групою було встановлено, що всі показники достовірно відрізнялися від контролю, крім активності лізоциму в I віковій групі ($p > 0,05$).

Таблиця 4.24

**Порівняння показників імунного статусу у сироватці крові хворих на ХОЗЛ
різного віку до та після БТ з ентеросгелем ($M \pm m$)**

Показник		I вікова група, (n=30)	II вікова група, (n=22)	Контрольна група, (n = 20)
ЦІК, ум. од.	до лікування	236,5±9,8*	264,9±12,0*	143,1±16,2
	після лікування БТ+ентеросгель	184,5±9,8*	204,8±15,5*	
	p ₁	<0,01	<0,05	
Лізоцим, мкмоль/л	до лікування	2,3±0,1*	1,9±0,1*	3,6±0,3
	після лікування БТ+ентеросгель	3,3±0,2	2,3±0,2*	
	p ₁	<0,001	<0,05	
Ig E, МО	до лікування	187,5±9,4*	233,8±10,8*	92,4±11,7
	після лікування БТ+ентеросгель	138,7±12,6*	170,1±13,8*	
	p ₁	<0,01	<0,01	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p < 0,05 - 0,001$);
2. p₁ – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування БТ+ентеросгель.

При поєднанні БТ з вуглецевим сорбентом карболайном мала місце така динаміка (табл. 4.25). Так, рівень ЦІК зменшився у I віковій групі на 23,2 % ($p < 0,01$), у II – на 31,2 % ($p < 0,001$) порівняно з початковими даними, концентрація Ig E – на 27,2 % і 36,6 % відповідно ($p < 0,001$). Вміст лізоциму, навпаки, зріс в I віковій групі – на 50,2 % ($p < 0,001$) порівняно з 28,9 % в II ($p < 0,01$).

При порівнянні отриманих даних з контрольною групою було встановлено, що всі показники суттєво відрізнялися від контролю, крім активності лізоциму в I віковій групі та рівень ЦІК в II ($p > 0,05$).

Таблиця 4.25

**Порівняння показників імунного статусу у сироватці крові хворих на ХОЗЛ
різного віку до та після БТ з карболайном ($M \pm m$)**

Показник		I вікова група, (n=30)	II вікова група, (n=22)	Контрольна група, (n = 20)
ЦІК, ум. од.	до лікування	236,5±9,8*	264,9±12,0*	143,1±16,2
	після лікування БТ+карболайн	181,6±10,6*	182,3±14,8	
	p ₁	<0,01	<0,001	
Лізоцим, мкмоль/л	до лікування	2,3±0,1*	1,9±0,1*	3,6±0,3
	після лікування БТ+карболайн	3,4±0,2	2,5±0,2*	
	p ₁	<0,001	<0,01	
Ig E, МО	до лікування	187,5±9,4*	233,8±10,8*	92,4±11,7
	після лікування БТ+карболайн	136,5±12,5*	148,3±15,5*	
	p ₁	<0,001	<0,001	

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи ($p < 0,05 - 0,001$);
2. p₁ – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування БТ+карболайн.

Таким чином, при включенні до лікування ентеросорбентів мало місце більш суттєве зменшення імунотоксикозу.

4.5. Кореляційний аналіз клінічних і лабораторних показників ендотоксикозу у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення після лікування ентеросорбентами

Результати наших спостережень свідчать, що застосування БТ покращило стан пацієнтів і зменшило рівень інтоксикації, що проявилось зменшенням у сироватці крові рівня МСМ₂₅₄ і МСМ₂₈₀, ЕП, МДА, цитокінів (ІЛ-1β, ФНП-α, ІЛ-10), ЦІК і Ig E та зростанням рівнів лізоциму та СОД.

Проведений аналіз результатів лабораторних досліджень сироватки крові обстежених пацієнтів методом параметричної кореляції з визначенням лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона (r) виявив кореляційний зв'язок середньої сили між $МСМ_{254}$ і $МСМ_{280}$ та показниками системи ПОЛ, цитокіновою системою й імунологічним статусом після лікування БТ (табл. 4.26). Зі всіма показниками він був прямим і лише із СОД оберненим. З лізоцимом і з ЕП встановлено кореляційний зв'язок слабкої сили.

Таблиця 4.26

**Коефіцієнт кореляції між показниками ендотоксикозу
у хворих на ХОЗЛ після БТ**

Парні кореляції	Характеристики зв'язку	
	Коефіцієнт кореляції (r)	Статистична похибка (p)
СОД/ $МСМ_{254}$	-0,435	<0,001
СОД/ $МСМ_{280}$	-0,314	<0,05
МДА/ $МСМ_{254}$	0,336	<0,05
МДА/ $МСМ_{280}$	0,332	<0,05
IgE/ $МСМ_{254}$	0,373	<0,01
IgE/ $МСМ_{280}$	0,338	<0,05
ЦІК/ $МСМ_{254}$	0,586	<0,001
ЦІК/ $МСМ_{280}$	0,322	<0,05
ФНП- α / $МСМ_{254}$	0,348	<0,05
ФНП- α / $МСМ_{280}$	0,358	<0,01
ІЛ-1 β / $МСМ_{254}$	0,433	<0,001
ІЛ-1 β / $МСМ_{280}$	0,388	<0,01
ІЛ-10/ $МСМ_{254}$	0,427	<0,01
ІЛ-10/ $МСМ_{280}$	0,434	<0,001
лізоцим/ $МСМ_{254}$	0,105	>0,05
лізоцим/ $МСМ_{280}$	-0,087	>0,05
ЕП/ $МСМ_{254}$	0,190	>0,05
ЕП/ $МСМ_{280}$	0,280	<0,05

Показниками, які мали кореляційні зв'язки зі всіма іншими, були ІЛ-1 β та ФНП- α . Причому із СОД і лізоцимом ці зв'язки носили зворотний характер

середньої сили, а зі всіма іншими – позитивний середньої сили, а між собою він був навіть сильним ($r=0,722$, $p<0,001$).

При поєднанні БТ з ентеросорбентами кореляційні зв'язки між показниками ендотоксикозу мали наступний вигляд (табл. 4.27 і 4.28).

Таблиця 4.27

**Коефіцієнт кореляції між показниками ендотоксикозу
у хворих на ХОЗЛ після БТ з ентеросгелем**

Парні кореляції	Характеристики зв'язку	
	Коефіцієнт кореляції (r)	Статистична похибка (p)
СОД/МСМ ₂₅₄	-0,098	>0,05
СОД/МСМ ₂₈₀	0,004	>0,05
МДА /МСМ ₂₅₄	0,558	<0,001
МДА /МСМ ₂₈₀	0,459	<0,001
IgE /МСМ ₂₅₄	0,306	<0,05
IgE /МСМ ₂₈₀	-0,022	>0,05
ЦІК /МСМ ₂₅₄	-0,150	>0,05
ЦІК /МСМ ₂₈₀	0,130	>0,05
ФНП-α /МСМ ₂₅₄	0,525	<0,001
ФНП-α /МСМ ₂₈₀	0,427	<0,01
ІЛ-1β /МСМ ₂₅₄	0,584	<0,001
ІЛ-1β /МСМ ₂₈₀	0,582	<0,001
ІЛ-10 /МСМ ₂₅₄	0,755	<0,001
ІЛ-10/МСМ ₂₈₀	0,723	<0,001
лізоцим /МСМ ₂₅₄	0,432	<0,001
лізоцим /МСМ ₂₈₀	0,309	<0,05
ЕП /МСМ ₂₅₄	0,608	<0,001
ЕП /МСМ ₂₈₀	0,686	<0,001

Після лікування хворих на ХОЗЛ БТ в поєднанні з ентеросгелем між СОД, Ig E, ЦІК і МСМ вони стали слабкими і недостовірними. Зате ці зв'язки посилювалися і стали прямопропорційними середньої сили з лізоцимом та ЕП. Також спостерігалися сильні позитивні кореляційні зв'язки між МСМ та ІЛ-10. Відмічалися позитивні середньої сили кореляційні зв'язки ЕП з іншими

показниками, такими як МДА ($r=0,638$, $p<0,001$), лізоцимом ($r=0,371$, $p<0,01$), ІЛ-1 β ($r=0,631$, $p<0,001$), ІЛ-10 ($r=0,641$, $p<0,001$), ФНП- α ($r=0,639$, $p<0,001$).

Аналізуючи кореляції маркерів ендотоксикозу, показників ПОЛ-АОЗ та неспецифічних факторів імунітету в досліджуваних групах хворих на ХОЗЛ, відмічалися достовірні середньої сили прямі зв'язки між МДА та МСМ₂₅₄ і МСМ₂₈₀ ($r=0,558$, $p<0,001$ і $r=0,459$, $p<0,001$ відповідно), лізоцимом ($r=0,409$, $p<0,01$), ІЛ-1 β ($r=0,603$, $p<0,001$), ІЛ-10 ($r=0,603$, $p<0,001$), а також ФНП- α ($r=0,533$, $p<0,001$).

Таким чином, приєднання ентеросорбента ентеросгель призвело до ослаблення алергічного запалення та корекції обмінних процесів та імунного статусу хворихта зменшення ендотоксикозу.

Таблиця 4.28

**Коефіцієнт кореляції між показниками ендотоксикозу
у хворих на ХОЗЛ після БТ з карболайном**

Парна кореляція	Характеристики зв'язку	
	Коефіцієнт кореляції (r)	Статистична похибка (p)
СОД/МСМ ₂₅₄	-0,169	>0,05
СОД/МСМ ₂₈₀	-0,073	>0,05
МДА/МСМ ₂₅₄	0,336	<0,05
МДА/МСМ ₂₈₀	0,484	<0,001
IgE/МСМ ₂₅₄	0,056	>0,05
IgE/МСМ ₂₈₀	0,660	<0,001
ЦІК/МСМ ₂₅₄	0,051	>0,05
ЦІК/МСМ ₂₈₀	0,672	<0,001
ФНП- α /МСМ ₂₅₄	0,033	>0,05
ФНП- α /МСМ ₂₈₀	0,716	<0,001
ІЛ-1 β /МСМ ₂₅₄	0,122	>0,05
ІЛ-1 β /МСМ ₂₈₀	0,558	<0,001
ІЛ-10/МСМ ₂₅₄	0,144	>0,05
ІЛ-10/МСМ ₂₈₀	0,544	<0,001
лізоцим /МСМ ₂₅₄	-0,153	>0,05
лізоцим /МСМ ₂₈₀	0,407	<0,001
ЕП/МСМ ₂₅₄	0,163	>0,05
ЕП/МСМ ₂₈₀	0,598	<0,001

Лікування хворих на ХОЗЛ БТ в поєднанні з ентеросорбентом карболайном призвело до виникнення нових кореляційних зв'язків практично між всіма показниками різних ланок ендотоксикозу, які мали прямий середньої сили характер. Між деякими з них кореляційна залежність була тісною. Наприклад, між ІЛ-1 β і Іг Е ($r=0,702$, $p<0,001$), ФНП- α і МСМ₂₈₀ ($r=0,716$, $p<0,001$), ІЛ-10 і ЕП ($r=0,733$, $p<0,001$). Лише між СОД і іншими показниками ендотоксикозу кореляційна залежність була слабкою і недостовірною.

Таким чином, узагальнюючи результати нашого дослідження, можемо зазначити, що застосування сорбентів у комплексній терапії ХОЗЛ сприяло нормалізації показників ендотоксикозу. Сила кореляційних зв'язків була більш виражена при застосуванні БТ з ентеросорбентами.

Щоб дослідити вплив вуглецевого (карболайн) та кремнійорганічного (ентеросгель) ентеросорбентів в комплексній терапії ХОЗЛ у хворих різного віку на показники ендотоксикозу, неспецифічного захисту, ПОЛ і цитокінову систему, ми провели кореляційний аналіз лікувальної ефективності ентеросорбентів у комплексній терапії пацієнтів різного віку.

Результати спостережень свідчать, що застосування ентеросорбційної терапії покращило стан пацієнтів і зменшило рівень інтоксикації, що проявилось зменшенням в сироватці крові рівня МСМ₂₅₄ і МСМ₂₈₀, ЕП, МДА, цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-10), ЦІК і Іг Е та зростанням рівнів лізоциму та СОД.

Методом параметричної кореляції виявлено позитивний кореляційний зв'язок між ЕП та іншими показниками ендотоксикозу в різних вікових групах.

Аналіз кореляційних зв'язків показників ЕІ, а саме МСМ, в I віковій групі з іншими маркерами ендотоксикозу показав (табл. 4.29), що на тлі застосування БТ напрям кореляційних зв'язків був ідентичним, що й до лікування.

Відмічалися позитивні середньої сили вірогідні залежності між МСМ₂₅₄ і МСМ₂₈₀ ($r=0,672$, $p<0,001$), Іг Е і МСМ₂₈₀ ($r=0,481$, $p<0,01$), ЦІК і МСМ₂₅₄ ($r=0,702$, $p<0,001$), ІЛ-10 і МСМ₂₅₄ ($r=0,575$, $p<0,001$), ІЛ-1 β і МСМ₂₅₄ ($r=0,544$, $p<0,01$), ($r=0,575$, $p<0,001$), МДА і МСМ₂₈₀ ($r=0,610$, $p<0,001$). Проте в II віковій групі спостерігалися зменшення сили кореляційних зв'язків або навіть напрямів.

Таблиця 4.29

**Коефіцієнт кореляції між показниками ендотоксикозу та МСМ
у хворих на ХОЗЛ різного віку після БТ**

Парна кореляція	Вік пацієнтів			
	І вікова група, (n=30)		II вікова група, (n=21)	
	Коефіцієнт кореляції	Статистична похибка	Коефіцієнт кореляції	Статистична похибка
СОД/МСМ ₂₅₄	-0,220	>0,05	-0,664	<0,001
IgE/МСМ ₂₅₄	0,472	<0,01	0,216	>0,05
ЦІК/МСМ ₂₅₄	0,702	<0,001	0,277	>0,05
МСМ ₂₈₀ /МСМ ₂₅₄	0,672	<0,001	0,283	>0,05
ЕП/МСМ ₂₅₄	0,408	<0,05	-0,124	>0,05
МДА/МСМ ₂₅₄	0,425	<0,05	0,167	>0,05
Лізоцим/МСМ ₂₅₄	0,065	>0,05	-0,092	>0,05
ІЛ-1β/МСМ ₂₅₄	0,544	<0,01	0,134	>0,05
ІЛ-10/МСМ ₂₅₄	0,575	<0,001	0,303	>0,05
ФНП-α/МСМ ₂₅₄	0,411	<0,05	0,180	>0,05
СОД/МСМ ₂₈₀	-0,269	>0,05	-0,212	>0,05
IgE/МСМ ₂₈₀	0,481	<0,01	0,122	>0,05
ЦІК/МСМ ₂₈₀	0,687	<0,001	-0,132	>0,05
ЕП/МСМ ₂₈₀	0,467	<0,01	0,006	>0,05
МДА/МСМ ₂₈₀	0,610	<0,001	-0,144	>0,05
Лізоцим/МСМ ₂₈₀	0,063	>0,05	0,236	>0,05
ІЛ-1β/МСМ ₂₈₀	0,513	<0,01	0,044	>0,05
ІЛ-10/МСМ ₂₈₀	0,637	<0,001	0,143	>0,05
ФНП-α/МСМ ₂₈₀	0,522	<0,01	0,065	>0,05

Як видно з даних таблиці 4.30, після проведення БТ у хворих I вікової групи зберігалися кореляційні зв'язки між маркерами ендотоксикозу та ЕП. Більшість з них були середньої сили та позитивного напрямку. В II віковій групі сила і достовірність цих зв'язків значно зменшується. Це свідчить про те, що проведене лікування більше зменшувало ендотоксикоз у пацієнтів похилого та старечого віку.

Таблиця 4.30

**Коефіцієнт кореляції між показниками ендотоксикозу та ЕП
у хворих на ХОЗЛ різного віку після БТ**

Парна кореляція	Вік пацієнтів			
	І вікова група, (n=30)		ІІ вікова група, (n=21)	
	Коефіцієнт кореляції	Статистична похибка	Коефіцієнт кореляції	Статистична похибка
СОД/ЕП	-0,507	<0,01	0,046	>0,05
Ig E/ЕП	0,281	>0,05	0,148	>0,05
ЦІК/ЕП	0,272	>0,05	-0,091	>0,05
МДА/ЕП	0,372	<0,05	0,064	>0,05
Лізоцим/ЕП	0,166	>0,05	0,275	>0,05
ІЛ-1 β /ЕП	0,363	<0,05	0,254	>0,05
ІЛ-10/ЕП	0,594	<0,001	0,070	>0,05
ФНП- α /ЕП	0,370	<0,05	0,241	>0,05

У пацієнтів І вікової групи з 19 розглянутих залежностей 6 були слабкими і носили недостовірний характер (між МСМ та імунним статусом організму та АОЗ). Сильними збереглися лише зв'язки між МСМ і цитокіновою системою та ЕП. В ІІ віковій групі кількість недостовірних зв'язків збільшується до 9. У багатьох залежностей зменшується сила або напрямок (табл. 4.31).

Таблиця 4.31

**Коефіцієнт кореляції між показниками ендотоксикозу та МСМ у хворих на
ХОЗЛ різного віку після лікування БТ та ентеросгелем**

Парна кореляція	Вік пацієнтів			
	І вікова група, (n=30)		ІІ вікова група, (n=21)	
	Коефіцієнт кореляції	Статистична похибка	Коефіцієнт кореляції	Статистична похибка
1	2	3	4	5
СОД/МСМ ₂₅₄	0,009	>0,05	-0,215	>0,05
IgE/МСМ ₂₅₄	0,084	>0,05	0,660	<0,001
ЦІК/МСМ ₂₅₄	-0,151	>0,05	-0,135	>0,05

Продовження дисертації 4.31

1	2	3	4	5
МСМ ₂₈₀ /МСМ ₂₅₄	0,693	<0,001	0,610	<0,01
ЕП/МСМ ₂₅₄	0,555	<0,001	0,677	<0,001
МДА/МСМ ₂₅₄	0,605	<0,001	0,501	<0,05
Лізоцим/МСМ ₂₅₄	0,629	<0,001	0,190	>0,05
ІЛ-1 β /МСМ ₂₅₄	0,630	<0,001	0,664	<0,001
ІЛ-10/МСМ ₂₅₄	0,806	<0,001	0,739	<0,001
ФНП- α /МСМ ₂₅₄	0,450	<0,05	0,676	<0,001
СОД/МСМ ₂₈₀	-0,063	>0,05	0,061	>0,05
IgE/МСМ ₂₈₀	-0,117	>0,05	0,098	>0,05
ЦІК/МСМ ₂₈₀	0,174	>0,05	0,089	>0,05
ЕП/МСМ ₂₈₀	0,715	<0,001	0,653	<0,001
МДА/МСМ ₂₈₀	0,650	<0,001	0,255	>0,05
Лізоцим/МСМ ₂₈₀	0,396	<0,05	0,306	>0,05
ІЛ-1 β /МСМ ₂₈₀	0,736	<0,001	0,429	<0,05
ІЛ-10/МСМ ₂₈₀	0,842	<0,001	0,580	<0,01
ФНП- α /МСМ ₂₈₀	0,542	<0,01	0,386	>0,05

Це свідчить про те, що застосування додатково ентеросгелю на тлі БТ зменшує ендотоксикоз і покращує стан у системі АОЗ та імунній системі, що сприяє компенсації вторинного імунодефіциту, зменшує титр аутоантитіл і вміст циркулюючих імунних комплексів в плазмі крові.

Подібне мало місце і з кореляційними зв'язками між маркерами ендотоксикозу і ЕП (табл. 4.32).

У пацієнтів II вікової групи зменшується сила і кількість достовірних зв'язків або навіть їх напрямок. Зберігаються середньої сили прямі зв'язки між ЕП та МДА і про-і протизапальним інтерлейкінами.

Таблиця 4.32

**Коефіцієнт кореляції між показниками ендотоксикозу та ЕП у хворих на
ХОЗЛ різного віку після лікування БТ та ентеросгелем**

Парна кореляція	Вік пацієнтів			
	І вікова група, (n=30)		ІІ вікова група, (n=21)	
	Коефіцієнт кореляції	Статистична похибка	Коефіцієнт кореляції	Статистична похибка
СОД/ЕП	-0,064	>0,05	-0,194	>0,05
IgE/ЕП	-0,267	>0,05	0,398	>0,05
ЦІК/ЕП	0,009	>0,05	-0,081	>0,05
МДА/ЕП	0,787	<0,001	0,455	<0,05
Лізоцим/ЕП	0,544	<0,01	0,141	>0,05
ІЛ-1 β /ЕП	0,683	<0,001	0,670	<0,001
ІЛ-10/ЕП	0,632	<0,001	0,710	<0,001
ФНП- α /ЕП	0,717	<0,001	0,692	<0,001

Провівши аналіз кореляційних зв'язків між маркерами ендотоксикозу та МСМ після БТ у поєднанні з ентеросорбцією карболайном у хворих І вікової групи спостерігали зменшення їх сили порівняно з пацієнтами, що отримували лікування ентеросгелем та 10 з 19 зв'язків були статистично недостовірними (табл. 4. 33).

Кореляційний аналіз зв'язків між показниками ендотоксикозу у пацієнтів ІІ вікової групи показав, що застосування карболайну на тлі БТ сприяло руйнуванню цих зв'язків у більшості маркерів (11 з 19 досліджуваних), зменшенню їх сили і виникненню та посиленню нових. Так, наприклад, на відмінну від І вікової групи, збільшилася кореляційна залежність між ЕП і МСМ₂₈₀ ($r=0,597$, $p<0,01$), Ig E і МСМ₂₅₄ ($r=0,488$, $p<0,05$).

Таблиця 4.33

**Коефіцієнт кореляції між показниками ендотоксикозу у хворих на ХОЗЛ
різного віку після БТ з карболайном**

Парна кореляція	Вік пацієнтів			
	І вікова група, (n=30)		II вікова група, (n=21)	
	Коефіцієнт кореляції	Статистична похибка	Коефіцієнт кореляції	Статистична похибка
СОД/МСМ ₂₅₄	-0,177	>0,05	-0,141	>0,05
IgE/МСМ ₂₅₄	0,324	>0,05	0,488	<0,05
ЦК/МСМ ₂₅₄	0,366	>0,05	0,257	>0,05
МСМ ₂₈₀ /МСМ ₂₅₄	0,093	>0,05	0,173	>0,05
ЕП/МСМ ₂₅₄	0,355	>0,05	0,374	>0,05
МДА/МСМ ₂₅₄	0,347	>0,05	0,455	<0,05
Лізоцим/МСМ ₂₅₄	-0,210	>0,05	0,157	>0,05
ІЛ-1β/МСМ ₂₅₄	0,497	<0,01	0,177	>0,05
ІЛ-10/МСМ ₂₅₄	0,415	<0,05	0,366	>0,05
ФНП-α/МСМ ₂₅₄	0,424	>0,05	0,149	>0,05
СОД/МСМ ₂₈₀	-0,041	>0,05	0,031	>0,05
Ig E/МСМ ₂₈₀	0,449	<0,05	0,380	>0,05
ЦК/МСМ ₂₈₀	0,589	<0,001	0,546	<0,01
ЕП/МСМ ₂₈₀	0,522	<0,01	0,597	<0,01
МДА/МСМ ₂₈₀	0,416	<0,05	0,423	<0,05
Лізоцим/МСМ ₂₈₀	0,322	>0,05	0,140	>0,05
ІЛ-1β/МСМ ₂₈₀	0,570	<0,001	0,567	<0,01
ІЛ-10/МСМ ₂₈₀	0,688	<0,001	0,726	<0,001
ФНП-α/МСМ ₂₈₀	0,453	<0,05	0,562	<0,01

Як видно з табл. 4.34, кореляційні зв'язки між іншими показниками ЕІ у II віковій групі послаблювалися порівняно з I і ставали недостовірними в результаті застосування БТ та карболайну. Єдина кореляційна залежність, яка посилилася, була між лізоцимом і ЕП ($r=0,468$, $p<0,05$).

Таблиця 4.34

**Коефіцієнт кореляції між показниками ендотоксикозу та ЕП у хворих на
ХОЗЛ різного віку після лікування БТ та карболайном**

Парна кореляція	Вік пацієнтів			
	І вікова група, (n=30)		II вікова група, (n=21)	
	Коефіцієнт кореляції	Статистична похибка	Коефіцієнт кореляції	Статистична похибка
СОД/ЕП	-0,193	>0,05	-0,049	>0,05
IgE/ЕП	0,485	<0,01	0,371	>0,05
ЦІК/ЕП	0,705	<0,001	0,309	>0,05
МДА/ЕП	0,767	<0,001	0,420	>0,05
Лізоцим/ЕП	0,291	>0,05	0,468	<0,05
ІЛ-1 β /ЕП	0,694	<0,001	0,256	>0,05
ІЛ-10/ЕП	0,718	<0,001	0,504	<0,05
ФНП- α /ЕП	0,629	<0,001	0,274	>0,05

Таким чином, застосування для лікування ХОЗЛ БТ та ентеросорбентів, особливо у пацієнтів старшого і похилого віку, знижує ЕІ, що проявляється зменшенням сили і достовірності кореляційних зв'язків між маркерами ендотоксикозу.

Резюме

Результати клінічних досліджень свідчать про те, що комбіноване використання вуглецевого або кремнійорганічного ентеросорбенту разом з БТ істотно підвищує клінічну ефективність такого лікування. Застосування цих ентеросорбентів зменшує ендотоксикоз, зокрема веде до зниження його клінічних проявів (таких як загальна слабкість, в'ялість, головний біль, порушення сну та апетиту) і вмісту МСМ254, МСМ280 та ЕП. Водночас, відбувається зменшення концентрації МДА і зростання активності СОД, що вказувало на поліпшення в системі ПОЛ-АОЗ. Відзначено також зниження концентрації ІЛ-1 β , ІЛ-10, ФНП- α ,

ЦІК та Ig E та підвищення вмісту лізоциму в сироватці крові хворих. Зазначені позитивні зміни спостерігаються у хворих з всіма ступенями бронхообструкції.

Призначення лише БТ в обох вікових групах призвело до зниження концентрації МСМ254, МСМ280 та ЕП. Більш виражена динаміка спостерігалась після використання енеросгелю, причому вміст МСМ254 і ЕП нормалізувалися у пацієнтів старше 60 років. Аналогічні зміни мали місце після застосування карболайну і також супроводжувалися зниженням вмісту всіх цих показників з наступною нормалізацією ЕП у всіх обстежуваних, МСМ254 у пацієнтів I вікової групи та МСМ280 у хворих II вікової групи.

Після використання лише БТ у пацієнтів обох вікових груп відзначено зниження вмісту МДА та зростання активності СОД. Більш виражена динаміка спостерігалась після додаткового застосування ентеросорбентів. У пацієнтів I вікової групи після комбінованого лікування БТ та ентеросгелем активність СОД повернулася до нормальних величин.

Дані дослідження цитокінового статусу, свідчать про зменшення рівня ІЛ-1 β , ІЛ-10 та ФНП- α у пацієнтів усіх вікових груп, як при застосуванні лише БТ, так і комплексної терапії з ентеросорбентами. Всі показники статистично достовірно відрізнялися від контрольної групи.

Внаслідок застосування БТ або БТ в поєднанні з одним з апробованих сорбентів у хворих на ХОЗЛ спостерігалися позитивні зміни в імунному статусі, що проявилися зменшенням рівня ЦІК та Ig E і збільшенням активності лізоциму в сироватці крові хворих обох вікових груп. Після використання лише БТ або БТ з ентеросгелем зазначені позитивні зміни призвели до нормалізації активності лізоциму в I віковій групі. При комбінованому застосуванні БТ та карболайну виявлено нормалізацію рівня ЦІК у пацієнтів II вікової групи та активності лізоциму у хворих I вікової групи.

Визначення лінійних коефіцієнтів кореляції Пірсона виявили зв'язки різної сили і спрямування між дослідженими показниками ендотоксикозу. Сила кореляції була більша при поєднанні БТ з ентеросорбентами. Підтверджено позитивний вплив ентеросгелю та карболайну на досліджені показники ендотоксикозу.

Результати даного розділу опубліковані у наступних роботах:

1. Андрейчин, С. М. Ефективність застосування ентеросорбенту «Карболайн» при лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / С. М. Андрейчин, С. В. Лотоцька // Journal of Education, Health and Sport. – 2015. – Vol. 5, № 5. – С. 125–130.
2. Лотоцька, С. В. Ефективність застосування ентеросорбенту «Ентеросгель» при лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / С. В. Лотоцька, С. М. Андрейчин, В. М. Мерецький // Вісник наукових досліджень. – 2015. – № 3. – С. 31–33.
3. Андрейчин, С. М. Зміни показників цитокінової ланки імунітету у хворих на ХОЗЛ при застосуванні ентеросорбції [Текст] / С. М. Андрейчин, С. В. Лотоцька, В. М. Мерецький // Інфекційні хвороби. – 2015. – № 3(81). – С. 44–47.
4. Лотоцька, С. В. Застосування ентеросорбенту «Карболайн» при корекції змін вільнорадикального окиснення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / С. В. Лотоцька, К. І. Бардахівська // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2015. – № 2,3(23). – С. 96–98.
5. Лотоцька, С. В. Динаміка показників імунологічного статусу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень при застосуванні ентеросорбції [Текст] / С. В. Лотоцька, С. М. Андрейчин, В. М. Мерецький // Медична та клінічна хімія. – 2015. – Том 17, № 3(64). – С. 109–113.
6. Андрейчин, С. М. Зміни показників імунологічного статусу у хворих різного віку на хронічне обструктивне захворювання легень при застосуванні ентеросорбції [Текст] / С. М. Андрейчин, С. В. Лотоцька // Експериментальна і клінічна медицина. – 2015. – № 3(68). – С. 48–52.
7. Лотоцкая, С. Изменения показателей свободнорадикального окисления у больных ХОБЛ при применении кремнийорганического энтеросорбента «Энтеросгель» [Текст] / С. Лотоцкая // Сборник материалов 69 научной конференции студентов-медиков с международным участием «Вопросы современной медицинской науки». – Самарканд, Узбекистан, 2015. – С. 65.

8. Лотоцька, С. Зміни показників ендогенної інтоксикації у хворих на ХОЗЛ різного віку при застосуванні ентеросорбції [Текст] / С. Лотоцька // Збірник матеріалів XIX Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль, 2015. – С. 43.
9. Лотоцька, С. Зміни показників вільнорадикального окиснення у хворих різного віку на ХОЗЛ при застосуванні ентеросорбції [Текст] / С. Лотоцька // Збірник матеріалів XIX Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль, 2015. – С. 42.
10. Андрейчин, С. М. Кореляційний аналіз лікувальної ефективності ентеросорбентів у комплексній терапії хворих на ХОЗЛ [Текст] / С. М. Андрейчин, С. В. Лотоцька // Збірник матеріалів IV наукового симпозиуму з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення». – Тернопіль, 2015. – С. 8–9.
11. Лотоцька, С. В. Кореляційний аналіз лікувальної ефективності ентеросорбентів у комплексній терапії хворих на ХОЗЛ різного віку [Текст] / С. В. Лотоцька, С. М. Андрейчин // Збірник матеріалів IV наукового симпозиуму з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення». – Тернопіль, 2015. – С. 36–38.
12. Пат. 98544 Україна, А61К 31/00, А61К 33/00. Спосіб лікування ендогенної інтоксикації у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Андрейчин С. М., Ніколаєв В. Г., Лотоцька С. В. (Україна); заявник та патентовласник ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». – № у 2014 13444, заявл. 15.12.14; опубл. 27.04.15, Бюл. № 8. – 2 с. : ил.
13. Пат. 110039 Україна, А61К 31/00, А61К 33/00, А61Р 11/00. Спосіб лікування ендогенної інтоксикації у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Андрейчин С. М., Лотоцька С. В. (Україна); заявник та патентовласник ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». – № у 2016 02238, заявл. 09.03.16; опубл. 26.09.16, Бюл. № 18. – 2 с. : ил.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ХОЗЛ – одне з найбільш розповсюджених захворювань як у нашій країні, так і в усьому світі. Підраховано, що кожної години 340 осіб помирає від причин, пов'язаних з цією хворобою. Його актуальність зумовлена насамперед надзвичайно високими показниками поширеності, інвалідизації та смертності від нього, в основі яких, у свою чергу, лежить недостатня увага до питань профілактики (боротьбі з курінням), несвоєчасна діагностика та відсутність адекватного лікування. ВООЗ вважає цю патологію однією з найважливіших проблем, поряд з серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом і злоякісними пухлинами [229].

Поширеність ХОЗЛ у загальній популяції становить близько 1 % і збільшується з віком, досягаючи 10 % серед людей 40 років і старше [230]. Захворюваність на ХОЗЛ прогресивно зростає [230]. ВООЗ вважає, що ХОЗЛ стане до 2030 року третьою найбільш поширеною причиною смерті після інсульту та інфаркту міокарда [232].

Проаналізувавши дані наукової літератури останніх років, ми з'ясували, що незважаючи на систематичне вивчення цієї патології як в нашій країні, так і за кордоном, багато аспектів патогенезу захворювання залишаються недостатньо ясними. Згідно з сучасними даними, в основі патофізіології незворотньої обструкції дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ є хронічний запальний процес, що супроводжується значним підвищенням активності процесів ПОЛ біологічних мембран клітин і тісно пов'язаний з клінічними особливостями перебігу захворювання [233, 234]. Узагальнення і аналіз наукової інформації, отриманої вченими різних країн, дало змогу обґрунтувати сучасну концепцію, за якою поліморбідний характер ураження при ХОЗЛ є результатом системного запалення [153, 235, 236, 237, 238, 239].

Відомо, що в патогенезі багатьох захворювань значну роль відіграє екзо- та ендогенна інтоксикація [20]. СЕІ – це складний багатокомпонентний процес,

обумовлений патологічною біологічною активністю будь-яких ендогенних продуктів або дисфункцією систем природної детоксикації та біотрансформації [18, 240, 241]. Зважаючи на це, хронічний ендотоксикоз в даний час розглядається як основа виникнення й прогресування хронічних захворювань внутрішніх органів і, відповідно, як важливий інтегральний критерій тяжкості їх перебігу, актуальним є визначення механізмів його розвитку та розробка ефективних лікувальних засобів.

Основою лікування вже сформованого ХОЗЛ є фармакотерапія. На нинішньому рівні розвитку медицини лікарські препарати можуть запобігти зростанню тяжкості стану і підвищити якість життя пацієнта, але не здатні повністю усунути морфологічні зміни, що виникли в ході розвитку захворювання [9]. Дослідження останніх років показало, що багатьом пацієнтам важко повною мірою виконувати рекомендації з лікування ХОЗЛ. Важливим завданням є спрощення методів терапії. До того ж, багатьом пацієнтам важко отримати доступ до необхідної, але часто дорогої, терапії ХОЗЛ [241].

Особливу увагу в практиці слід віддавати малотоксичним високоефективним лікарським препаратам, зручним і простим у використанні, якими вважаються ентеросорбенти [27, 28].

Актуальність дисертаційної роботи полягає в необхідності встановити вплив ЕІ у хворих на ХОЗЛ різного віку на показники ЕІ, цитокінової системи, ПОЛ та АОЗ, неспецифічний захист й обґрунтувати доцільності використання ентеросорбції при даній патології і визначені її ефективності.

Метою нашої роботи було підвищити ефективність лікування хворих на ХОЗЛ у фазі загострення з клініко-лабораторними проявами ендогенної інтоксикації шляхом включення в комплексну терапію вуглецевого або кремнійорганічного сорбентів.

Для досягнення поставленої мети обстежено 155 хворих на ХОЗЛ у стадії загострення, які перебували на стаціонарному лікуванні в І терапевтичному відділенні Тернопільської комунальної міської лікарні № 2. Серед обстежених

було 101 чоловік (65,2 %) і 54 жінки (34,8 %) у віці від 40 до 86 років (середній вік $63,4 \pm 1,0$ років).

В роботі використовувалось стандартизоване клінічне обстеження хворих, біохімічні (СОД, МДА, MCM_{254} , MCM_{280} , ЕП), імунологічні (ЦІК, лізоцим, Ig E), імуноферментні (ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-10) та інструментальні методи дослідження: рентгенографія органів грудної клітки, комп'ютерна спірографія, ЕКГ, сатурація крові киснем, параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики із застосуванням U-критерію Манна-Уїтні.

За класифікацією ВООЗ, всі хворі належали до чотирьох вікових категорій: зрілий вік (40–44 роки) – 23 (14,8 %), середній (45–59 років) – 67 (43,2 %), похилий (60–74 роки) – 50 (32,3 %) та старечий (75 років і старші) – 15 (9,7 %) хворих.

За тяжкістю хворі були розділені на три групи. У першій групі було 34 пацієнти (21,9 %) з бронхообструкцією легкого ступеня тяжкості (GOLD 1), у другій – 64 пацієнти (41,3 %) з бронхообструкцією середнього ступеня тяжкості (GOLD 2), у третій – 57 хворих (36,8 %) з тяжкою бронхообструкцією (GOLD 3). Контрольну групу склали 20 здорових людей віком від 40 до 78 років без наявних ознак пульмонологічних захворювань.

Як вказує ряд авторів, основним етіологічним фактором захворювання є тютюнопаління, що і було підтверджено нашими дослідженнями [153, 243, 244]. У 90 хворих (58,1 %) захворювання розвинулося на фоні тривалого куріння, з них 73 особи (81,1 %) були чоловічої статі. Розрахувавши індекс пачко/років у курців, виявили, що він був вищим ($p < 0,05$) у хворих з тяжкою бронхообструкцією порівняно з пацієнтами з бронхообструкцією легкого та середнього ступеня тяжкості. Серед інших причин виникнення ХОЗЛ були шкідливі умови виробництва та перенесені часті гострі захворювання респіраторної системи в анамнезі.

Виразність клініки ХОЗЛ варіювала залежно від тривалості хвороби та тяжкості її перебігу. Усі хворі, яких ми спостерігали, перебували на лікуванні в період загострення захворювання. З клінічних симптомів відмічався кашель:

здебільшого ранковий при легкій бронхообструкції, ранковий та нічний при бронхообструкції середнього ступеня тяжкості та постійний при тяжкій бронхообструкції. Задишка наростала з прогресуванням хвороби. У ранню стадію захворювання хворі її не відчували, проте вона виникала при фізичному навантаженні за якого раніше не з'являлася. Мала експіраторний характер. При бронхообструкції середнього ступеня тяжкості задишка була персистуюча змішаного типу, виникала при помірному фізичному навантаженні, а при тяжкій бронхообструкції – турбувала в спокої і посилювалась при мінімальній фізичній активності, мала змішаний характер. Всі пацієнти скаржилися на загальну слабкість, в'ялість, головний біль, порушення сну та апетиту.

Оцінивши ступінь задишки за модифікованою шкалою, затвердженою МДР, бачимо, що вона наростає з прогресуванням ХОЗЛ. На виділення харкотиння в різній кількості в ранкові години вказували 125 хворих (80,7 %). При фізикальному обстеженні виявлено зміну форми грудної клітки (бочкоподібна) у 93 (60,0 %) пацієнтів. 112 хворих (72,3 %) мали тахіпное, у 121 (78,0 %) при перкусії визначався легеневий звук з коробковим відтінком, при аускультатії – ослаблене дихання, подовжений видих, розсіяні множинні сухі звучні хрипи, з них у 54 (34,8 %) – в нижньо-базальних відділах вислуховувались дрібноміхурцеві вологі хрипи. У 34 пацієнтів (21,9 %) перкуторний звук був ясним легневим, аускультативно вислуховувалося жорстке дихання і поодинокі малозвучні сухі хрипи.

При проведенні інструментальних обстежень виявлено наступні зміни. За даними комп'ютерної спірографії та пневмотахометрії у всіх хворих виявлено порушення функції зовнішнього дихання за обструктивним чи змішаним типом, що наростало з прогресуванням ХОЗЛ. У 23,3 % хворих мала місце вентиляційна недостатність легкого ступеня, у 40,5 % – середнього, у 36,2 % – тяжкого. Виконання тесту на зворотність бронхообструкції засвідчило приріст ОФВ₁ під дією бронхолітика на 4–10 %, що свідчить про наявність незворотної бронхообструкції.

У всіх обстежених спостерігалось зниження сатурації кисню в крові, яке зростало зі збільшенням стадії захворювання. Рентгенологічно у всіх хворих було виявлено зміни бронхолегеневого малюнка: у 110 пацієнтів (71,0 %) – базальний пневмофіброз, у 57 (36,8 %) – дифузний, у 155 (100 %) – розширені, тяжисті корені, у 135 (87,1 %) – емфізема легень.

Таким чином, можна відмітити, що у хворих мали місце суб'єктивні та об'єктивні клінічні ознаки, які характерні для синдрому ЕІ. Оскільки загальні прояви ендотоксикозу можуть мати різне походження, важливу роль у діагностиці ЕІ відіграють лабораторні дослідження. Завданням нашої роботи було порівняти показники ендотоксикозу у хворих на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості з врахуванням віку пацієнтів. Саме цей синдром є результатом отруєння організму як кінцевими продуктами метаболізму, так і проміжними сполуками, які нагромаджуються в надмірній кількості через ушкодження систем детоксикації [64, 65, 245].

Ступінь вираженості ендотоксемії є важливим та об'єктивним критерієм оцінки стану організму за умов накопичення кінцевих продуктів метаболізму білків, ліпідів та інших речовин, що має місце при посиленні катаболічних процесів. СЕІ не лише супроводжує гостру і хронічну патологію, але й сам по собі є важливим фактором їх патогенезу через утворення великої кількості біологічно активних речовин, продуктів деструкції тканин, активного протеолізу, гідроперекисів ліпідів і білків, що суттєво визначає перебіг та наслідки основного захворювання [36, 246].

Сучасна концепція патогенезу ХОЗЛ розглядає його як екологічно опосередковане хронічне запальне захворювання з переважним ураженням дистальних відділів дихальних шляхів, паренхіми легень і формуванням емфіземи, результатом якого є бронхіальна обструкція [209, 210, 211], це не виключає можливості розвитку СЕІ при цьому захворюванні. Для перевірки такого припущення було проведено оцінку динаміки показників ЕІ в сироватці крові пацієнтів, зокрема вміст МСМ та ЕІІ.

У пацієнтів обстежених груп спостерігалось достовірне підвищення рівня MCM_{254} та MCM_{280} ($p < 0,001$) порівняно з контролем. Найбільш виражені зміни даних показників були в III групі і становили 83,6 % ($p < 0,001$) і 126,2 % ($p < 0,001$) відповідно. Найбільш виражене зростання вмісту MCM_{254} і MCM_{280} спостерігалось у хворих старечого віку (на 100,0 % і 148,7 %) відповідно.

У всіх досліджуваних зі збільшенням віку виявлено зростання маркерів ЕІ порівняно з контролем, що може свідчити про виснаження дезінтоксикаційної системи.

Так, рівень MCM_{254} у хворих на ХОЗЛ зрілого віку перевищував показники контрольної групи на 13,0 %, вміст MCM_{280} збільшився на 31,2 %, у пацієнтів середнього віку ці показники зросли на 48,4 % і 87,5 % відповідно. У похилому віці перший показник зріс на 80,3 %, а другий – на 112,9 %. Найбільше зростання вмісту MCM_{254} і MCM_{280} спостерігалось у хворих старечого віку (на 100,0 % і 148,7 % відповідно).

Зростання даних показників є суттєвим доказом наявності СЕІ у хворих на ХОЗЛ, що обумовлено недостатністю систем детоксикації організму, внаслідок чого порушується знешкодження екзогенних токсинів і відбувається нагромадження проміжних продуктів метаболізму.

Для оцінки стану клітинних мембран ми провели тест проникності еритроцитарних мембран, що є одним із критеріїв впливу ЕІ на плазматичну мембрану [51, 65, 246, 248]. Порушення цілісності еритроцитарної мембрани, зміни властивостей ліпідного бішару та конформації білків під впливом токсичних речовин змінює функціональну здатність еритроцитів зв'язувати різні сполуки, що лежить в основі визначення ЕП [55, 249].

Достовірне підвищення ЕП було у пацієнтів всіх груп. Найвищий індекс спостерігався у хворих з тяжкою бронхообструкцією. Порівняно з контролем він зріс на 86,3 % ($p < 0,001$). Дещо менше зростання встановлено у пацієнтів, які мали бронхообструкцію середнього ступеня тяжкості – 83,1 % ($p < 0,001$). При легкій бронхообструкції ЕП зріс на 50,3 % ($p < 0,001$) порівняно з контролем.

ЕП підвищувався зі збільшенням віку пацієнтів. У пацієнтів зрілого віку він збільшився на 29,8 %, у хворих середнього віку – на 75,9 %, похилого – на 91,3 %, а старшого – на 105,6 % порівняно з контролем.

Таким чином, було підтверджено, що ХОЗЛ у фазі загострення супроводжується вираженням ендотоксикозом, про що свідчать ряд клінічних симптомів, збільшення вмісту МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀ та ЕП в сироватці крові. Утворення надмірної кількості МСМ в організмі й розподіл їх у біологічних рідинах зумовлений порушенням рівноваги між процесами анаболізму і катаболізму в бік останнього. Це призводить до ураження токсичними метаболітами відповідних органів й порушення детоксикуючої функції печінки і видільної функції нирок. Окрім цього, МСМ сприяють гемолізу еритроцитів, гальмують утворення глюкози в них, знижують синтез ДНК та глобіну в еритроблестах, порушують вуглеводневий обмін, пригнічують синтез білка, пошкоджують гепатоцити, дезінтегрують функції лімфоцитів [54, 235, 239, 246].

У наукових публікаціях є дані, які вказують на те, що при будь-якій патології активуються процеси ВРО, що призводить до накопичення токсичних речовин (ендотоксинів) в організмі. Підвищення в сироватці крові вмісту продуктів ПОЛ, а також збільшення активності ферментів детоксикації активних форм кисню є неспецифічними тестами ендотоксикозу. Продукти розпаду ліпідів (альдегіди, діальдегіди, епоксиди) шкідливо діють на різні структури клітинної оболонки, білки, нуклеїнові кислоти, отже, є ендопатогенами.

Згідно з даними сучасної наукової літератури, в основі патофізіології незворотної обструкції дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ є хронічний запальний процес, що супроводжується значним підвищенням активності процесів ПОЛ біологічних мембран клітин і тісно пов'язаний з клінічними особливостями перебігу захворювання [180, 250]. ВРО утворює численні продукти метаболізму, які є результатом взаємодії вільних радикалів між собою та з біологічними макромолекулами. Одним із найпоширеніших біомаркерів є МДА, за рівнем якого можна оцінювати інтенсивність ВРО в досліджуваних тканинах та ступінь їх ушкодження. Слід врахувати, що він, на відміну від

вільних радикалів, є стабільним метаболітом нерадикальної деструкції гідроперекисів поліненасичених жирних кислот, що робить його одним із основних біомаркерів ПОЛ. Для вивчення рівня АОЗ досліджували активність одного із основних його ферментів – СОД [64, 65, 251].

Тому наступним завданням роботи було дослідити зміни показників ПОЛ та АОЗ організму у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення та їх зв'язок з рівнем ЕІ. В результаті проведених досліджень було встановлено, що тривалий рецидивний перебіг захворювання супроводжується виснаженням захисних механізмів організму і порушенням процесів ПОЛ. Відмічалось прогресуюче зростання рівня МДА в I групі на 26,2 %, в II – на 107,9 %, а в III – на 116,1 % порівняно з контролем. Кількість СОД у всіх групах пацієнтів зменшувалася обернено пропорційно до ступеня тяжкості. Так у I групі спадання величини СОД становило 14,0 %, в II – 21,4 %, в III – 37,3 %.

З віком вміст МДА в сироватці крові зростає порівняно з контролем в усіх вікових групах обстежуваних. У зрілому віці даний показник мав тенденцію до збільшення і зріс порівняно з контролем на 26,0 %. В середньому віці зростання становило 95,7 %, в похилому – 110,3 %, а в старечому – 107,0 %. Разом з тим, рівень СОД у сироватці крові пацієнтів зменшувався статистично достовірно порівняно зі здоровими людьми. При порівнянні між собою пацієнтів різних вікових груп з'ясувалось, що зміни її активності у старечому віці були найбільш виражені, і даний показник зменшився порівняно з контрольною групою на 44,3 %, в похилому – на 25,4 %, в середньому – на 24,4 %, а в зрілому на 16,9 %.

Таким чином, ми отримали підтвердження, що ХОЗЛ супроводжується активізацією процесів ВРО, внаслідок чого виникають умови для додаткового накопичення в організмі пацієнтів різноманітних ендотоксинів, що призводить до зниження антиоксидантної функції й імунної реактивності в ньому.

Зміни в імунній системі призводять до хронізації патологічного процесу й зумовлюють формування ускладнень. Виникнення вторинного імуннодефіциту супроводжуються змінами специфічної та неспецифічної ланок імунітету [252].

Особливого значення набувають дослідження, спрямовані на з'ясування стану різних ланок імунної системи, виявлення порушень у них і визначення можливої їх корекції [253].

ХОЗЛ є хронічним запальним захворюванням при якому уражаються дистальні відділи дихальних шляхів та легенева паренхіма з подальшим формуванням бронхіальної обструкції [210, 211, 254]. У відповідь на вплив факторів агресії виникає аномальна запальна реакція в легенях [147], яка прогресує навіть після припинення їх впливу [255, 256]. Внаслідок запального процесу в легенях підвищується концентрація прозапальних цитокінів [257, 258, 259].

Тому наступним завданням було вивчити зміни показників цитокінової системи та імунного статусу у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення та їх зв'язок з рівнем ЕІ.

Аналіз даних цитокінової системи у сироватці крові хворих на ХОЗЛ дозволив зробити висновок про включення останньої в системну відповідь, що проявлялося зростанням як про- (ІЛ-1 β , ФНП- α) так і протизапальних цитокінів (ІЛ-10). У хворих на ХОЗЛ було виявлено значне підвищення рівнів ІЛ-1 β , ФНП- α , причому спостерігалась пряма залежність від ступеня тяжкості. Так, у хворих III стадії ХОЗЛ рівні ІЛ-1 β , ФНП- α були достовірно вищі ($p < 0,001$), ніж при I та II стадіях ХОЗЛ.

Зростання вмісту ІЛ-1 β порівняно з контролем в I групі становило 3,7 разу, в II – 14 разів, в III – 20,7 разу. Зміни носили достовірний характер у всіх групах. Вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 в плазмі крові обстежених хворих I групи збільшився в 1,7 разу, II – в 3,3, III – в 5,9 разу. Концентрація ФНП- α мала аналогічну динаміку, тобто у хворих I групи перевищувала показник контролю в 1,7 разу, II і III – в 2,9 та 5,1 разу.

Отже, ХОЗЛ супроводжується вираженими змінами цитокінової системи, що проявлялося зростанням ІЛ-1 β , ІЛ-10 і ФНП- α прямо пропорційно до зростання ступеня тяжкості захворювання.

У всіх пацієнтів мало місце збільшення вмісту показників маркерів запалення зі збільшення їх віку. Гіперпродукція прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ФНП- α й підвищення протизапального ІЛ-10 була в усіх групах. У зрілому віці концентрація ІЛ-1 β достовірно зростала у 5,4 разу, в середньому віці – в 12,1, в похилому – в 18,3, а в старечому – в 22,9 разу порівняно з контролем.

Концентрація ФНП- α мала аналогічну динаміку. Дослідження показало збільшення вмісту даного цитокіну в сироватці крові у хворих зрілого віку в 1,8 разу, середнього – в 2,9 разу, похилого – в 4,2 разу та старечого – в 5,6 разу вище контрольних величин. Підвищення активності ФНП- α та ІЛ-1 β у сироватці крові хворих на ХОЗЛ похилого і старечого віку свідчить про залучення імунзапальної відповіді до патогенезу загостренні ХОЗЛ.

Дослідження вмісту цитокіну ІЛ-10 показало достовірне збільшення його рівня в усіх вікових групах стосовно контролю, обернено пропорційно до віку пацієнтів, що, очевидно, відображає виснаження компенсаторних механізмів. Найбільше зростання цього показника було в обстежуваних зрілого віку (в 5,1 разу). У хворих середнього віку він зріс у 4,2 разу, похилого – в 3,4 разу. В осіб старечого віку даний показник у 2,4 разу перевищував контрольні величини. Ці результати підтверджують опубліковані раніше дані про зниження здатності імункомпетентних клітин хворих старших вікових груп продукувати цитокіни.

Отже, зі зростанням віку вміст ІЛ-1 β , ФНП- α в сироватці крові пацієнтів збільшується, а ІЛ-10 – зменшується порівняно з контрольною групою. Результати наших досліджень узгоджуються з даними інших авторів, які провівши комплексне обстеження хворих, дійшли висновку, що на початку розвитку ХОЗЛ має місце переважання ролі прозапальних цитокінів макрофагального походження над регуляторними, що слід розглядати як реакцію організму на антигенне подразнення, яке спрямоване на обмеження запального процесу шляхом створення умов для формування захисного фібринового бар'єру. Відсутність підвищеної продукції прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-1 β та ФНП- α , при прогресуванні ХОЗЛ, автори вважають прогностично несприятливою ознакою [260, 261].

В результаті проведених досліджень було встановлено, що зі збільшенням тяжкості захворювання у хворих на ХОЗЛ спостерігалися зміни імунної системи, що проявлялися зростанням рівня ЦІК та Іg Е і зменшенням кількості лізоциму в сироватці крові [262].

У пацієнтів І групи відмічалось зростання рівня ЦІК в сироватці крові на 38,5 % порівняно з контролем. В ІІ групі ріст даного показника становив 62,9 %, а в ІІІ – 108,8 %. Збільшення рівня Іg Е було ще більш вираженим. Так, у І групі воно дорівнювало 51,0 %, в ІІ – 122,2 %, а в ІІІ – 169,9 %. При дослідженні стану гуморального імунітету виявлено, що у хворих відмічалось зниження рівнів лізоциму на 27,2 % в І групі, на 33,3 % в ІІ і майже на 56,8 % в ІІІ.

Збільшення віку пацієнтів, хворих на ХОЗЛ, супроводжувалося підвищенням концентрації ЦІК, Іg Е та зниженням активності лізоциму у сироватці крові усіх обстежених груп. Найбільше зростання рівня ЦІК мало місце в сироватці крові осіб похилого віку (в 2,1 разу). Дещо менше воно було у хворих старечого і середнього віку – в 1,7 та 1,6 разу відповідно. У зрілому віці вміст ЦІК в сироватці крові перевищував контроль в 1,3 разу.

При вивченні рівня сироваткового лізоциму виявлено, що він був значно нижчий від норми у пацієнтів середнього (в 1,7 разу), похилого (в 2,0 разу) і старечого віку (в 2,3 разу) та не відрізнявся від контрольної групи у пацієнтів зрілого віку.

Виявлено, що у хворих спостерігалось зростання рівня Іg Е в сироватці крові зі збільшення віку. Найбільший приріст показника – у 2,8 разу був відмічений у пацієнтів старечого віку. У хворих похилого, середнього та зрілого віку він зріс у 2,4, 2,2 та 1,7 разу відповідно. Зміни носили достовірний характер у всіх пацієнтів.

Таким чином, зі збільшенням віку пацієнтів концентрації ЦІК й Іg Е в сироватці крові мають тенденцію до зростання, а лізоциму до спадання. Це свідчить про те, що тривалий рецидивний перебіг ХОЗЛ супроводжується виснаженням захисних механізмів та порушенням імунного гомеостазу в похилому та старечому віці.

Узагальнюючи результати нашого дослідження, можемо прослідкувати основні механізми реалізації синдрому ендотоксикозу в патогенезі ХОЗЛ. Встановлено, що наростання ЕІ корелює з наростанням стадій ХОЗЛ, з клінічними проявами захворювання (кашлем, задишкою), ОФВ₁, з показниками неспецифічного захисту організму, оксидантно-антиоксидантного гомеостазу. Характер зв'язків вказує на те, що наростання ендотоксикозу посилює вентиляційну недостатність, що ймовірно є наслідком впливів його запальних компонентів на основну патогенетичну ланку ХОЗЛ. Підвищення ЕІ та збільшення тривалості захворювання корелює з посиленням неспецифічного захисту організму, процесами ПОЛ та ослабленням АОЗ, що сприяє прогресуванню захворювання. Сила кореляційних зв'язків більш виражена при І стадії захворювання, що може бути пов'язаним з наявністю резерву захисних сил та більш вираженою реакцією організму на патологічний процес.

Наростання ЕІ корелює з віком хворих і найбільше проявляється в середньому віці. Характер зв'язків вказує на те, що наростання ендотоксикозу посилює вентиляційну недостатність, що ймовірно є наслідком впливу його запальних компонентів на основну патогенетичну ланку ХОЗЛ. Підвищення ЕІ та збільшення тривалості захворювання корелює з посиленням неспецифічного захисту організму, що сприяє прогресуванню захворювання. Сила кореляційних зв'язків більш виражена в середньому віці хворих і вони практично відсутні у старечому віці, що може бути пов'язаним з виснаженням захисних сил організму. Тривалий рецидивний перебіг захворювання супроводжується виснаженням захисних механізмів та порушенням імунного гомеостазу в похилому та старечому віці.

Наступним завданням роботи було оцінити клінічну ефективність та обґрунтувати доцільність включення кремнійорганічного ентеросорбенту (ентеросгель) та вуглецевого ентеросорбенту (карболайн) в комплексну терапію ХОЗЛ у фазі загострення.

Лікування хворих на ХОЗЛ в період загострення проводили згідно з діючим наказом МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555 «Уніфікований клінічний

протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень»».

Ентеросгель (виробництва «ЗАТ«ЕОФ «КРЕОМА-ФАРМ», м. Київ), отримав значне поширення серед ентеросорбентів та має ряд переваг порівняно з іншими сорбентами. Численні дослідження вказують на його високу ефективність, вибірковість адсорбції (зв'язує і виводить лише токсичні метаболіти та патогенну мікрофлору) і безпечність.

Також на особливу увагу заслуговують вуглецеві ентеросорбенти, насамперед гранульовані, що складаються з вуглецевих волокон АУТ-М з питомою поверхнею пор близько 2000–2500 м²/г, а саме вуглецевий ентеросорбент IV покоління карболайн (виробництва Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України).

Лікування отримувало 155 хворих (середній вік пацієнтів становив 63,4±1,0 років). Серед них були 101 чоловік (65,2 %) і 54 жінки (34,8 %).

Всі хворі були розділені на 3 групи з врахуванням лікування, яке отримували.

51 хворий (33,0 %) на ХОЗЛ одержував лише БТ. Серед них було 11 осіб з бронхообструкцією легкого ступеня тяжкості (І група), 19 – з бронхообструкцією середнього ступеня тяжкості (ІІ група) і 21 – з тяжкою бронхообструкцією (ІІІ група).

Ще 52 особи (33,5 %), крім БТ, додатково отримували кремнійорганічний ентеросорбент ентеросгель у вигляді гелю перорально по 1 столовій ложці протягом 10 днів 3 рази на день за 2 години до або через 2 години після приймання їжі та медикаментозних засобів. Серед них було 11 осіб з бронхообструкцією легкого ступеня тяжкості (І група), 23 – з бронхообструкцією середнього ступеня тяжкості (ІІ група) і 18 – з тяжкою бронхообструкцією (ІІІ група).

Наступні 52 пацієнти (33,5 %), крім БТ, додатково отримували вуглецевий ентеросорбент IV покоління карболайн у вигляді дрібних гранул перорально по 1 чайній ложці протягом 10 днів 3 рази на день за 2 години до або через 2 години після приймання їжі та медикаментозних засобів. Серед них було 12 осіб з бронхообструкцією легкого ступеня тяжкості (І група), 22 – з бронхообструкцією середнього ступеня тяжкості (ІІ група) і 18 – з тяжкою бронхообструкцією (ІІІ група).

Одержані дані наших досліджень підтверджують, що в результаті проведеного лікування БТ у хворих на ХОЗЛ зменшилися клінічні прояви ендотоксикозу, таких як загальна слабкість, в'ялість, головний біль, порушення сну та апетиту. Ефективність лікування оцінювали за зміною скарг. Провідною до лікування у 100,0 % хворих була скарга на кашель, яку після лікування БТ відмічали пацієнти І групи у 63,6 % випадків, ІІ групи – у 73,7 % і ІІІ – у 85,7 %. Разом з тим, у більшості з цих хворих частота і сила кашлю зменшилася.

БТ призвела до зменшення частоти задишки. Так, до лікування вона турбувала 35,3 % хворих І групи та була наявною у всіх пацієнтів ІІ і ІІІ груп. Після застосування БТ їх частка склала лише 27,3 % в І групі, 68,4 % – в ІІ та 81,0 % – в ІІІ. Одночасно відзначено зменшення вираженості задишки у всіх пролікованих пацієнтів.

При комбінуванні БТ з ентеросорбентами мала місце більш значніша регресія кашлю. При використанні ентеросгелю цей симптом був у 45,5 % пацієнтів І групи, 56,5 % – ІІ і 72,2 % – ІІІ. При застосуванні комбінованої БТ з карболайном кашель мали 41,7 % хворих І групи, 54,5 % – ІІ і 72,2 % – ІІІ. Також зменшилася задишка після застосування ентеросгелю. На неї скаржилися 18,2 % пацієнтів І групи, 52,2 % – ІІ і 72,2 % – ІІІ. Приєднання карболайну до БТ вже на 10-у добу комплексного лікування призвело до зменшення кількості пацієнтів, які скаржилися на задишку, у І групі до 16,7 %, в ІІ групі – до 54,5 % і в ІІІ – до 66,7 %. Водночас вказані симптоми мали меншу виразність.

Спостерігалася тенденція до зменшення числа хворих зі скаргою на відходження харкотиння. До лікування таку скаргу мали 64,7 % пацієнтів І

групи, 81,3 % – II та 89,5 % – III. Після лікування БТ їх кількість зменшилася до 45,5 % у хворих I групи, 63,2 % – II та 66,7 % – III. Ще більше зменшення числа хворих із скаргами на відходження харкотиння відзначено після застосування ентеросорбентів. Після застосування БТ з ентеросгелем лише 36,4 % пацієнтів I групи, 56,5 % – в II і 61,1 % – в III мали таку скаргу. При застосуванні БТ з карболайном кількість осіб, які скаржилися на відходження мокротиння, становило в I групі 33,3 %, в II – 54,5 % і в III – 61,1 %.

Під впливом лікування спостерігалось значне зменшення скарг на загальну слабкість, яку до лікування мали 100,0 % хворих. Застосування БТ зменшило відповідну скаргу в 72,7 % пацієнтів I групи, 36,8 % – II і 38,1 % – III. Після приєднання до лікування ентеросорбенту ентеросгель загальну слабкість мали 27,3 % хворих з легкою бронхообструкцією, 52,2 % пацієнтів з бронхообструкцією середнього ступеня та 55,6 % з тяжкою бронхообструкцією. Приєднання карболайну до БТ призвело до зменшення кількості пацієнтів, які скаржилися на загальну слабкість у I групі до 25,0 %, в II групі – до 54,5 % і в III – до 55,6 %.

При аускультатії до лікування у всіх пацієнтів (100,0 %) вислуховувалися жорстке дихання та розсіяні сухі хрипи, які після БТ зменшилися у незначній кількості хворих (у 36,4 % пацієнтів I групи, 21,1 % – II групи і 14,3 % – III групи).

Приєднання до БТ ентеросгелю призвело до зменшення цих симптомів у 45,5 % пацієнтів з легкою бронхообструкцією, у 34,8 % з бронхообструкцією середнього ступеня тяжкості і 16,7 % обстежуваних з тяжкою бронхообструкцією. При поєднанні карболайну з БТ у хворих на ХОЗЛ спостерігалися подібні зміни. Ослаблене дихання та розсіяні сухі хрипи відмічались у 58,3 % пацієнтів I групи, 77,3 % – II і 83,3 % – III, що було на 41,7, 22,7 і 16,7 % менше, ніж до лікування.

Тахіпное і тахікардія не спостерігалися у пацієнтів I групи ні до, ні після лікування. В II групі у пацієнтів до лікування тахіпное відмічалось у 85,9 % випадків, а тахікардія – у 60,9 %. В III групі 100,0 % хворих з тяжкою

бронхообструкцією мали тахіпное і 87,7 % – тахікардію. Після лікування лише БТ дані симптоми збереглися у пацієнтів II і III груп наступним чином: тахіпное мали 68,4 і 81,0 % відповідно. Тахікардія спостерігалася у 52,6 % хворих в II групі та 52,4 % – III. Вживання ентеросгелю з БТ призвело до зменшення цих симптомів у обстежених. Тахіпное мали 56,5 % хворих II групи і 61,1 % – III. Кількість пацієнтів з тахікардією зменшилася в 2 рази. При застосуванні карболайну разом з БТ тахіпное зберігалось у 54,5 % хворих II групи і 55,6 % – III; тахікардія – у 27,3 % пацієнтів з бронхообструкцією середнього ступеня тяжкості і 38,9 % – з тяжкою бронхообструкцією.

Узагальнюючи результати проведеного дослідження, можемо зазначити, що застосування сорбентів разом з БТ при ХОЗЛ сприяло зменшенню клінічних проявів ендотоксикозу, що проявлялося покращенням стану хворих і зменшенням кількості скарг.

Результати наших спостережень також свідчать, що застосування БТ покращило стан пацієнтів і зменшило рівень інтоксикації, що проявилось зменшенням у сироватці крові вмісту MCM_{254} і MCM_{280} , ЕП, МДА, цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-10), ЦІК і Ig E та зростанням рівнів лізоциму та СОД. Так, вміст MCM_{254} в сироватці крові пацієнтів I групи зменшився на 10,0 %, MCM_{280} – на 9,9 %, а ЕП – на 16,7 % порівняно з вихідним рівнем. В II групі спостерігалася подібна динаміка: рівень MCM_{254} знизився на 6,5 %, MCM_{280} – на 19,7 %, ЕП – на 24,3 %. В III групі вміст MCM_{254} в сироватці крові зменшився на 13,2 %, MCM_{280} – на 20,4 %, а ЕП – на 16,0 %. При порівнянні отриманих показників після застосування БТ з контрольною групою не виявлено їх нормалізації, крім рівня MCM_{254} в I групі ($p > 0,05$).

БТ сприяла покращенню процесів ВРО, про що свідчить зменшення концентрації МДА та підвищення активності СОД у сироватці крові хворих на ХОЗЛ. Так, у пацієнтів I групи після проведеної БТ вміст МДА зменшився на 7,7 % ($p > 0,05$) від вихідного рівня, II – на 22,1 % ($p < 0,01$), а III – на 19,4 % ($p < 0,001$). Щодо показника АОЗ, то в результаті проведеного лабораторного дослідження сироватки крові ми встановили, що у хворих I групи після

застосування БТ активність СОД підвищилася на 9,0 % ($p>0,05$) порівняно з рівнем до лікування, II – на 14,1 % ($p<0,05$), III – на 18,9 % ($p<0,001$).

БТ позитивно впливає на стан імунної системи організму і сприяє зменшенню виявів ендотоксикозу, що підтверджено зниженням про- і протизапальних цитокінів, кількості ЦІК, Ig E та підвищенням лізоциму в сироватці крові.

При застосуванні БТ рівні ІЛ-1 β у хворих I групи зменшилися на 43,1 %, в II – на 40,7 %, в III – на 32,6 % ($p<0,001$). Вміст ІЛ-10 зменшився на 15,0 % в I групі, в II – на 19,9 % і в III – на 35,7 % ($p>0,05$). Концентрація ФНП- α в сироватці крові у хворих на ХОЗЛ після проведення БТ знизилася в I групі на 16,7 %, в II – на 28,6 % та в III – на 23,9 % порівняно з вихідним рівнем. Всі отримані показники достовірно відрізнялися від контрольної групи.

Після застосування лише БТ вміст ЦІК зменшився в I групі на 21,9 % ($p<0,01$), в II – на 13,6 % ($p>0,05$), в III – на 15,4 % ($p>0,05$). В I групі активність лізоциму зросла на 15,6 % ($p<0,05$), в II – на 13,5 %, ($p>0,05$) в III – на 42,2 % ($p<0,01$) порівняно з вихідними даними. Кількість Ig E в I та II групах зменшилася на 18,1 % ($p<0,01$) і 17,2 % ($p>0,05$) відповідно, в III – на 11,1 % ($p>0,05$) порівняно з вихідним рівнем. У пацієнтів I групи після БТ різниця між показниками ЦІК, Ig E та лізоциму з контролем була недостовірною. В II групі схожа картина спостерігалася при визначенні лізоциму.

У наукових публікаціях є багато даних, які вказують на те, що висока ефективність ентеросорбційної терапії обґрунтовує доцільність її застосування при різних патологічних станах, в основі яких лежить синдром ЕІ, що супроводжується накопиченням в крові токсичних речовин ендogenous та/або екзогенного походження. Серед різних ентеросорбентів особливу увагу заслуговує кремнійорганічний – ентеросгель. Численні дослідження вказують на його високу ефективність, безпеку та адсорбційну здатність зв'язувати та виводити лише токсичні метаболіти та патогенну мікрофлору. Встановлено гепатопротекторну та антиоксидантну дію препарату. На особливу увагу заслуговують також вуглецеві ентеросорбенти, насамперед, гранульовані, а саме

вуглецевий ентеросорбент IV покоління карболайн. Вуглецеві ентеросорбенти здатні поглинати та виводити з організму ендо- та екзотоксини, фіксувати на своїй поверхні збудників бактеріальної й вірусної природи з подальшим очищенням патологічного осередку та організму.

При приєднанні до БТ ентеросгелю мала місце більш позитивна динаміка показників ендотоксикозу, про що свідчить зменшення вмісту МСМ та підвищення стійкості еритроцитів до токсичного впливу, що підтверджується нормалізацією ЕП у пацієнтів I і II груп. Вміст МСМ₂₅₄ у пацієнтів I групи зменшився на 14,4 %, рівень МСМ₂₈₀ – на 14,9 %, ЕП – на 26,8 %. В II групі рівень МСМ₂₅₄ знизився на 21,5 %, МСМ₂₈₀ – на 28,3 %, а ЕП – на 31,4 % ($p < 0,001$). В III групі вміст МСМ₂₅₄ в сироватці крові зменшився на 23,4 %, МСМ₂₈₀ – на 30,6 %, ЕП – на 23,4 % ($p < 0,001$).

Якщо порівняти отримані дані у пацієнтів, які отримували БТ та ентеросгель, з контролем, можна відмітити зменшення різниці між цими двома групами, проте лише вміст МСМ₂₅₄ I і II груп досягли контрольних величин ($p > 0,05$).

Приєднання до БТ у хворих на ХОЗЛ карболайну призвело до дещо більшого зниження показників ЕІ. Так, вміст МСМ₂₅₄ в сироватці крові пацієнтів I групи зменшився на 17,0 %, МСМ₂₈₀ – на 19,0 %, ЕП – на 36,9 %. В II групі спостерігалася така сама динаміка. Рівень МСМ₂₅₄ знизився на 26,2 %, МСМ₂₈₀ – на 36,1 %, ЕП – на 37,3 % ($p < 0,001$). В III групі вміст МСМ₂₅₄ в сироватці крові зменшився на 30,7 %, МСМ₂₈₀ – на 35,2 %, ЕП – на 28,4 % ($p < 0,001$). Порівнюючи отримані показники після проведеного комплексного застосування БТ та карболайну з контрольною групою, можна константувати, що різниця була відсутня ($p > 0,05$), крім пацієнтів III групи, що вказує на покращення стану хворих.

Результати спостережень свідчать, що призначення ентеросорбентів на тлі БТ сприяє покращенню процесів ВРО, про що свідчить зменшення концентрації МДА та підвищення активності СОД у сироватці крові хворих на ХОЗЛ.

Після поєднання БТ та ентеросгелю, концентрація МДА у сироватці крові хворих з легкою бронхообструкцією зменшилася на 16,5 % ($p < 0,05$), з бронхообструкцією середнього ступеня тяжкості – на 33,3 % ($p < 0,001$), з тяжкою бронхообструкцією – на 30,1 % ($p < 0,001$). Активність СОД зросла в обстежуваних I групи на 10,8 % ($p > 0,05$), II – на 18,6 % ($p < 0,001$), а III – 28,6 % ($p < 0,01$). У пацієнтів I групи, які отримували додатково до БТ ентеросгель, дані показники не відрізнялися від контрольної групи, а в II – лише СОД втратила достовірну різницю з контролем ($p > 0,05$).

Після приєднання до БТ карболайну у пацієнтів I групи рівень МДА зменшився на 18,6 % ($p < 0,05$), II – на 45,8 % ($p < 0,001$), III – на 36,3 % ($p < 0,001$). Активність СОД зросла в I групі на 15,7 % ($p < 0,01$), II – на 23,3 % ($p < 0,001$), III – на 37,1 % ($p < 0,001$). Отже, після комбінованого використання БТ і карболайну у хворих I та II групи відмічалось наближення вмісту МДА та активності СОД до контрольних показників ($p > 0,05$).

Результати спостережень свідчать, що призначення ентеросорбентів на тлі БТ дозволило підвищити ефективність лікування і сприяло нормалізації показників цитокінової системи та імунного статусу.

Після приєднання до БТ хворих на ХОЗЛ ентеросорбента ентеросгель відмічалось зменшення у хворих I групи рівня ІЛ-1 β в сироватці крові на 61,3 %, у II і III груп – на 56,9 % і 55,7 % відповідно ($p < 0,001$). Вміст ІЛ-10 в I групі зменшився на 19,1 %, в II – на 28,8 %, в III – на 44,7 % ($p > 0,05$). Також встановлено позитивний вплив ентеросгелю на рівень ФНП- α . Так, в I групі даний показник зменшився на 21,2 % ($p < 0,05$), в II та III – на 42,1 % і 41,2 % відповідно ($p < 0,001$). При порівнянні отриманих результатів з контрольною групою було встановлено, що при поєднанні БТ з ентеросгелем спостерігалася нормалізація вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-10 в I групі, про що свідчить відсутність достовірної різниці.

Після поєднання БТ з карболайном мала місце більш суттєва позитивна динаміка маркерів запалення. Відбувалося зменшення вмісту ІЛ-1 β у I групі на 71,6 % порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,001$). У II групі даний показник

зменшився на 65,3 %, а в III – на 68,3 % ($p < 0,001$). Рівень ІЛ-10 зменшився в I групі на 38,5 % ($p < 0,01$), в II – на 47,3 % ($p < 0,05$) і в III – на 60,6 % ($p < 0,001$). Рівень ФНП- α також зменшився на 43,5 % в I групі, на 53,5 % – в II і на 62,4 % – в III ($p < 0,001$).

При порівнянні з контролем найбільше поліпшення показників мало місце в I групі, про що свідчила відсутність достовірної різниці між всіма досліджуваними показниками цитокінової ланки з контрольною групою.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що зі збільшенням тяжкості захворювання у хворих на ХОЗЛ спостерігалися суттєві зміни в імунному статусі, що проявлялися зростанням рівня ЦІК та Іg E і зменшенням кількості лізоциму в сироватці крові.

Поєднання БТ з кремнійорганічним ентеросорбентом дозволило підвищити ефективність лікування, про що свідчило зменшення вмісту ЦІК у сироватці крові на 23,7 % ($p < 0,001$) у I групі, на 19,0 % – у II ($p > 0,05$) та на 24,9 % ($p < 0,01$) – у III, порівняно з початковим рівнем. Відмічалось зростання активності лізоциму в сироватці крові на 28,4 % у I групі ($p < 0,01$), на 21,0 % – у II ($p < 0,05$), та на 67,4 % у III ($p < 0,001$). Вміст Іg E в сироватці крові пацієнтів зменшився на 29,3 % у I групі ($p < 0,001$), 30,4 % – у II ($p < 0,01$) та на 21,2 % – у III ($p < 0,05$). Порівнюючи отримані дані з контролем, було встановлено, що в I групі всі показники досягли контрольних величин. Аналогічна картина спостерігалася при визначенні лізоциму в II групі.

При поєднанні БТ з вуглецевим сорбентом карболайном мала місце наступна динаміка. Кількість ЦІК зменшилася у I групі на 26,8 %, ($p < 0,001$), у II – на 25,2 % ($p < 0,01$), у III – на 36,3 % ($p < 0,001$), порівняно з даними до лікування. Рівень Іg E зменшився у I групі на 35,4 % ($p < 0,001$), у II – на 37,5 % ($p < 0,001$), у III – на 28,5 % ($p < 0,01$). Активність лізоциму зросла на 35,2 % в I групі, на 34,1 % – в II та на 91,9 % в III порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,001$). При порівнянні отриманих результатів з контрольною групою було встановлено, що рівень ЦІК в III групі та рівень Іg E в II і III групах достовірно відрізнялися від контрольних величин.

ХОЗЛ зазвичай виникає у віці після 45 років, досягаючи найбільшої вираженості в структурі хвороб у осіб похилого та старечого віку. Рациональне лікування цих пацієнтів має цілий ряд особливостей, що обумовлено віковими морфофункціональними змінами бронхо-легеневої системи, наявністю супутньої (позалегеневої) патології і частою її декомпенсацією на тлі загострень ХОЗЛ, атиповим перебігом захворювання, частою наявністю дихальної недостатності тощо. Тому було вирішено провести аналіз зміни рівня ЕІ у хворих на ХОЗЛ різного віку під впливом вказаної терапії і визначити клінічну ефективність вуглецевого (карболайн) та кремнійорганічного (ентеросгель) ентеросорбентів в комплексному лікуванні.

Оскільки кількість пацієнтів різного віку, хворих на ХОЗЛ, відрізнялася в групах і не завжди була достатня для проведення повноцінного статистичного аналізу, ми всіх пацієнтів об'єднали в дві вікові групи. І вікову групу становили хворі 40-59 років, а до II були віднесені пацієнти старше 60 років. У I було 90 осіб зрілого і середнього віку (з них БТ отримували 30 пацієнтів, БТ та ентеросгель – 30, БТ і карболайн – 30 осіб), в II – 65 хворих похилого та старечого (з них БТ мав 21 пацієнт, БТ та ентеросгелем – 22 і БТ та карболайном – 22).

Результати спостережень свідчать, що застосування БТ покращило стан пацієнтів і зменшило рівень інтоксикації у групах різного віку, на що вказувала така динаміка показників ЕІ: вміст MCM_{254} і MCM_{280} у сироватці крові пацієнтів I вікової групи після застосування БТ зменшився на 8,5 % ($p>0,05$) і 19,7 % ($p<0,01$) відповідно, порівняно з вихідним рівнем, а ЕІ – на 19,5 % ($p<0,001$). В II віковій групі відзначено схожу динаміку. Рівень MCM_{254} зменшився після проведеної БТ на 9,0 % ($p>0,05$), MCM_{280} – на 15,6 % ($p<0,05$), ЕІ – на 18,6 % ($p<0,05$). При порівнянні отриманих показників після застосування БТ з контрольною групою не виявлено їх нормалізації ($p<0,001$).

Після проведеної БТ рівень МДА в I віковій групі зменшився на 15,4 % ($p<0,05$), а в II – на 22,0 % ($p<0,01$). Активність СОД відповідно зросла на 17,5 % ($p<0,01$) і 7,5 % ($p>0,05$). Порівняно з контролем зберігалася достовірна різниця

між ним і показниками вікових груп, що свідчить про недостатню ефективність БТ.

Залежно від віку пацієнтів змінювався рівень показників цитокінового та імунологічного статусу у сироватці крові. При застосуванні БТ кількість ІЛ-1 β достовірно зменшилася на 23,5 ($p < 0,05$) і 42,0 % ($p < 0,001$), ІЛ-10 – на 32,4 і 9,7 % ($p > 0,05$), а концентрація ФНП- α на 7,6 % ($p > 0,05$) і 33,4 % ($p < 0,001$) відповідно в I і II вікових групах. Порівнюючи отримані результати було встановлено, що всі вони достовірно відрізняються від контрольної групи.

Суттєві зміни в імунному статусі спостерігалися при застосуванні БТ у хворих на ХОЗЛ, що проявлялися зменшенням рівня ЦІК та Іg Е і зростанням концентрації лізоциму в сироватці крові. Порівнянно з початковим рівнем вміст ЦІК зменшився на 12,2 % в I віковій групі та на 17,3 % – в II ($p > 0,05$). Кількість Іg Е знизилася на 8,4 ($p > 0,05$) і 18,8 % ($p < 0,05$) відповідно. При аналізі активності лізоциму в сироватці крові хворих на ХОЗЛ можна відмітити її зростання на 24,7 % ($p < 0,01$) в I віковій групі і на 12,1 % – в II ($p > 0,05$). Ці показники достовірно відрізнялися від контролю, крім активності лізоциму в I віковій групі ($p > 0,05$).

Приєднання ентеросгелю до БТ хворих на ХОЗЛ дозволило підвищити ефективність лікування і ще більше зменшити показники ендотоксикозу, про що свідчить зменшення вмісту МСМ та ЕП.

Вміст МСМ₂₅₄ у пацієнтів I вікової групи зменшився на 14,8 % ($p < 0,05$), МСМ₂₈₀ – на 24,4 % ($p < 0,001$), ЕП – на 25,0 % ($p < 0,001$). В II віковій групі рівень МСМ₂₅₄ знизився на 27,7 %, МСМ₂₈₀ – на 31,0 %, а ЕП – на 30,8 % ($p < 0,001$). При порівнянні отриманих результатів з контрольними можна відмітити, що спостерігалось зменшення різниці між ними, проте лише рівень МСМ₂₅₄ та ЕП в II віковій групі досягли контрольних величин ($p > 0,05$).

Приєднання ентеросорбента карболайн до БТ призвело до значного зменшення показників ЕІ у хворих на ХОЗЛ. Так, вміст МСМ₂₅₄ в сироватці крові пацієнтів I вікової групи зменшився на 19,0 % ($p < 0,01$), МСМ₂₈₀ – на 29,1 %, ЕП – на 30,4 % ($p < 0,001$). При комплексному застосуванні препаратів БТ

і карболайну в II віковій групі рівень MCM_{254} знизився на 27,9 %, MCM_{280} – на 36,5 % ($p < 0,001$) та ЕП – на 37,2 % ($p < 0,001$). При порівнянні отриманих результатів з контрольними можна відмітити нормалізацію рівня MCM_{254} в I віковій групі та MCM_{280} – в II ($p > 0,05$). Вміст ЕП в обох групах після комплексного лікування БТ та карболайном не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$).

Таким чином, приєднання до БТ ентеросорбентів ентеросгель чи карболайн призвело до значного зменшення в сироватці крові вмісту MCM_{254} , MCM_{280} та ЕП у хворих на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості та віку. Найкращий ефект від приєднання до БТ ентеросорбентів мав місце у пацієнтів I групи з легкою бронхообструкцією, про що свідчило зменшення достовірної різниці між показниками ЕП та контрольними величинами. Застосування БТ з ентеросорбентами ентеросгель чи карболайн покращило стан пацієнтів всіх вікових груп і зменшило рівень інтоксикації, про що свідчило зниження рівня показників ЕП, особливо в II віковій групі.

Після поєднання БТ з ентеросгелем вміст МДА в сироватці крові у обстежених I вікової групи зменшився на 21,7 % ($p < 0,001$), в II – на 37,4 % ($p < 0,001$). Активність СОД відповідно зросла на 23,1 % ($p < 0,001$) і 16,3 % ($p < 0,05$). Після проведеного лікування відмічалось зменшення різниці між отриманими даними та контрольною групою. Зберігалася достовірна різниця між її показниками і рівнем МДА в I і II віковій групі ($p < 0,001$). До норми повернулася лише активність СОД у пацієнтів I вікової групи ($p > 0,05$), що може свідчити про покращення стану хворих..

При додатковому застосуванні карболайну на фоні БТ концентрація МДА в сироватці крові зменшилася на 32,0 % ($p < 0,001$) в I віковій групі та на 39,5 % ($p < 0,001$) в II. Активність СОД у сироватці крові зросла на 28,8 % ($p < 0,001$) і 15,0 % ($p < 0,05$) відповідно. При порівнянні отриманих результатів з контрольними можна відмітити нормалізацію рівня СОД в I віковій групі. Вміст МДА в обох групах після комплексного лікування БТ та карболайном не нормалізувався ($p < 0,05$).

Таким чином, більш виражені позитивні зміни в динаміці показників системи ПОЛ-АОЗ у сироватці крові хворих на ХОЗЛ різної тяжкості та віку були при застосуванні ентеросорбентів разом з БТ. Мало місце більш виражене зменшення концентрації МДА та зростання активності СОД у сироватці крові порівнянно з даними до лікування при застосування карболайну на фоні БТ у I та II групі. У пацієнтів I вікової групи активність СОД повернулася до нормальних величин порівняно з контролем після проведеного комбінованого лікування БТ з ентеросорбентами.

Результати спостережень свідчать, що призначення ентеросорбентів на тлі БТ сприяє зменшенню виявів ендотоксикозу, що підтверджено зниженням про- і протизапальних цитокінів, кількості ЦІК, Ig E та підвищенням лізоциму в сироватці крові.

Застосування на фоні БТ ентеросгелю призвело до зменшення рівня ІЛ-1 β в сироватці крові у хворих I вікової групи на 49,3 %, в II – на 62,1 % ($p < 0,001$). Концентрація ІЛ-10 знизилася на 44,1 % і 16,4 % відповідно ($p > 0,05$). Застосування на фоні БТ ентеросгелю призвело до зменшення рівня ФНП- α в сироватці крові у хворих на 29,3 % ($p < 0,01$) в I і 48,4 % – в II вікових групах ($p < 0,001$). Всі показники достовірно відрізнялися від контрольної групи.

При включенні до БТ вуглецевого сорбенту карболайну рівень ІЛ-1 β в сироватці крові пацієнтів I вікової групи зменшився на 59,2 % ($p < 0,001$), ІЛ-10 – на 58,9 % ($p < 0,001$), а II – на 64,4 ($p < 0,001$) і 17,4 % ($p > 0,05$) відповідно. Концентрація ФНП- α в сироватці крові у хворих знизилася на 41,7 % ($p < 0,001$) в I і 51,9 % – в II вікових групах ($p < 0,001$). При порівнянні отриманих даних з контролем, було встановлено, що всі показники достовірно відрізнялися від контрольної групи.

Таким чином, більш виражені позитивні зміни в динаміці цитокінового статусу в сироватці крові хворих на ХОЗЛ різного віку після лікування спостерігалися при поєднанні БТ з ентеросорбентами.

Поєднання БТ з ентеросгелем дозволило підвищити ефективність проведеного лікування у хворих на ХОЗЛ, про що свідчило зменшення вмісту

ЦІК та Ig E в обох групах. Вміст ЦІК зменшився на 22,0 % ($p < 0,01$) і 22,7 % ($p < 0,05$), а кількість Ig E – на 26,0 та 27,2 % ($p < 0,01$) в I і II вікових групах відповідно. Кількість лізоциму в сироватці крові пацієнтів зросла на 43,6 % ($p < 0,001$) у I віковій групі та на 21,6 % ($p < 0,05$) – у II. Всі показники достовірно відрізнялися від контролю, крім активності лізоциму в I віковій групі ($p > 0,05$).

При поєднанні БТ з вуглецевим сорбентом карболайном мала місце наступна динаміка. Рівень ЦІК зменшився у I віковій групі на 23,2 % ($p < 0,01$), у II – на 31,2 % ($p < 0,001$) порівняно з початковими даними, концентрація Ig E – на 27,2 % і 36,6 % відповідно ($p < 0,001$). Вміст лізоциму, навпаки, зріс в I віковій групі – на 50,2 % ($p < 0,001$) порівняно з 28,9 % в II ($p < 0,01$). При порівнянні отриманих даних з контрольною групою було встановлено, що всі показники суттєво відрізнялися від контролю, крім активності лізоциму в I віковій групі та рівень ЦІК в II ($p > 0,05$).

Таким чином, при включенні до лікування ентеросорбентів мало місце більш суттєве зменшення імунотоксикозу.

Проведений аналіз результатів лабораторних досліджень сироватки крові обстежених пацієнтів методом параметричної кореляції з визначенням лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона (r) виявив кореляційний зв'язок середньої сили між MCM_{254} і MCM_{280} та показниками системи ПОЛ, цитокіновою системою й імунологічним статусом після лікування БТ. Зі всіма показниками він був прямим і лише із СОД оберненим. З лізоцимом і з ЕП встановлено кореляційний зв'язок слабкої сили.

Показниками, які мали кореляційні зв'язки зі всіма іншими були ІЛ-1 β та ФНП- α . Причому із СОД і лізоцимом ці зв'язки носили зворотний характер середньої сили, а зі всіма іншими – позитивний середньої сили, а між собою він був навіть сильним ($r = 0,722$, $p < 0,001$).

Після проведеного лікування ентеросгелем кореляційні зв'язки між СОД, Ig E, ЦІК і МСМ стали слабкими і недостовірними. Зате ці зв'язки посилилися і стали прямо пропорційними середньої сили з лізоцимом та ЕП. Також спостерігалися сильні позитивні кореляційні зв'язки між МСМ та ІЛ-10.

Варто відмітити, що після лікування хворих на ХОЗЛ БТ в поєднанні з ентеросгелем відмічалися позитивні середньої сили кореляційні зв'язки ЕП з іншими показниками, такими як МДА ($r=0,638$, $p<0,001$), лізоцим ($r=0,371$, $p<0,01$), ІЛ-1 β ($r=0,631$, $p<0,001$), ІЛ-10 ($r=0,641$, $p<0,001$), ФНП- α ($r=0,639$, $p<0,001$).

Аналізуючи кореляції маркерів ендотоксикозу, показників ПОЛ-АОЗ та неспецифічних факторів імунітету в досліджуваних групах хворих на ХОЗЛ, відмічалися достовірні середньої сили прямі зв'язки між МДА та МСМ₂₅₄ і МСМ₂₈₀ ($r=0,558$, $p<0,001$ і $r=0,459$, $p<0,001$ відповідно), лізоцимом ($r=0,409$, $p<0,01$), ІЛ-1 β ($r=0,603$, $p<0,001$), ІЛ-10 ($r=0,602$, $p<0,001$), а також ФНП- α ($r=0,533$, $p<0,001$).

Таким чином, приєднання ентеросорбента ентеросгель супроводжувалося ослабленням запалення та корекцією обмінних процесів й імунного статусу хворого й зменшенням ендотоксикозу.

При лікуванні хворих на ХОЗЛ БТ в поєднанні з карболайном зміцнювалися кореляційні зв'язки практично між всіма показниками різних ланок ендотоксикозу, які мали прямий середньої сили характер. Між деякими з них кореляційна залежність була тісною. Наприклад, між ІЛ-1 β і Іг Е ($r=0,702$, $p<0,001$), ФНП- α і МСМ₂₈₀ ($r=0,716$, $p<0,001$), ІЛ-10 і ЕП ($r=0,733$, $p<0,001$). Лише між СОД і іншими показниками ендотоксикозу кореляційна залежність була слабкою і недостовірною.

Узагальнюючи результати проведеного дослідження, можемо зазначити, що застосування сорбентів у комплексній терапії ХОЗЛ сприяло нормалізації показників ендотоксикозу. Сила кореляційних зв'язків була більш виражена при застосуванні БТ з ентеросорбентами.

Щоб дослідити вплив вуглецевого (карболайн) та кремнійорганічного (ентеросгель) ентеросорбентів в комплексній терапії ХОЗЛ у хворих різного віку на показники ендотоксикозу, неспецифічного захисту, ПОЛ і цитокінову систему, провели кореляційний аналіз лікувальної ефективності ентеросорбентів у комплексній терапії пацієнтів різного віку. Результати спостережень свідчать,

що застосування ентеросорбційної терапії покращило стан пацієнтів і зменшило рівень інтоксикації, що проявилось зменшенням в сироватці крові рівня MCM_{254} і MCM_{280} , ЕП, МДА, цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-10), ЦІК і Іg Е та зростанням рівнів лізоциму та СОД. Методом параметричної кореляції виявлено позитивний кореляційний зв'язок між ЕП та іншими показниками ендотоксикозу в різних вікових групах.

Аналіз кореляційних зв'язків показників ЕІ, а саме МСМ, в І віковій групі з іншими маркерами ендотоксикозу показав, що на тлі застосування БТ напрям кореляційних зв'язків був ідентичним, що й до лікування.

Відмічалися позитивні середньої сили вірогідні залежності між MCM_{254} і MCM_{280} ($r=0,672$, $p<0,001$), Іg Е і MCM_{280} ($r=0,481$, $p<0,01$), ЦІК і MCM_{254} ($r=0,702$, $p<0,001$), ІЛ-10 і MCM_{254} ($r=0,575$, $p<0,001$), ІЛ-1 β і MCM_{254} ($r=0,544$, $p<0,01$), ($r=0,575$, $p<0,001$), МДА і MCM_{280} ($r=0,610$, $p<0,001$). Проте в II віковій групі спостерігалися зменшення сили кореляційних зв'язків або навіть напрямів.

Після проведення БТ у хворих I вікової групи зберігалися кореляційні зв'язки між маркерами ендотоксикозу та ЕП. Більшість з них були середньої сили та позитивного напрямку. В II віковій групі сила і достовірність цих зв'язків значно зменшувалася. Це свідчить про те, що апробоване лікування більше зменшувало ендотоксикоз у пацієнтів похилого та старечого віку.

У пацієнтів I вікової групи з 19 розглянутих залежностей 6 були слабкими і носили недостовірний характер (між МСМ та імунним статусом організму та АОЗ). Сильними збереглися лише зв'язки між МСМ і цитокіновою системою та ЕП. В II віковій групі кількість недостовірних зв'язків збільшується до 9. У багатьох залежностей зменшується сила або напрям.

Це свідчить про те, що застосування додатково ентеросгелю на тлі БТ зменшує ендотоксикоз і покращує стан у системі АОЗ та імунній системі, що сприяє компенсації вторинного імунодефіциту, зменшує вміст ЦІК в сироватці крові.

Подібне мало місце і з кореляційними зв'язками між маркерами ендотоксикозу і ЕП. У пацієнтів II вікової групи зменшується сила і кількість

достовірних зв'язків або навіть їх напрямок. Зберігаються середньої сили прямі зв'язки між ЕП та МДА і про-і протизапальним інтерлейкінами.

Провівши аналіз кореляційних зв'язків між маркерами ендотоксикозу та МСМ після проведення БТ у поєднанні з ентеросорбцією карболайном, у хворих І вікової групи ми спостерігали, що їх сила зменшилася порівняно з пацієнтами, які отримували лікування ентеросгелем, та 10 з 19 зв'язків носили недостовірний характер.

Провівши кореляційний аналіз зв'язків між показниками ендотоксикозу у пацієнтів ІІ вікової групи, ми вияснили, що застосування карболайну на тлі БТ сприяло руйнуванню цих зв'язків у більшій половині маркерів (11 з 19 досліджуваних) зменшенню їх сили і виникненню та посиленню нових. Так, наприклад, на відмінну від І вікової групи, посилилася кореляційна залежність між ЕП і МСМ₂₈₀ ($r=0,597$, $p<0,01$), Ig E та МСМ₂₅₄ ($r=0,488$, $p<0,05$).

Кореляційні зв'язки між іншими показниками ЕІ у ІІ віковій групі послаблюються порівняно з І і стають недостовірними в результаті застосування БТ та карболайну. Єдина кореляційна залежність, яка посилилася – між лізоцимом і ЕП ($r=0,468$, $p<0,05$).

Таким чином, встановлено, що застосування для лікування ХОЗЛ БТ та ентеросорбентів, особливо у пацієнтів старшого і похилого віку зменшує ЕІ, що проявляється зменшенням сили і достовірності кореляційних зв'язків між маркерами ендотоксикозу.

Пояснити виявлені зміни показників ендотоксикозу можна тим, що ентеросгель і карболайн адсорбують в кишечнику токсичні метаболіти, мають гепатопротекторну та антиоксидантну дію, суттєво покращують показники клітинного та гуморального імунітету, зменшують сенсibilізацію, знижують кількість ЦІК, стабілізують рівень Ig E в сироватці крові.

Всесторонній та комплексний аналіз отриманих результатів показав, що комбіноване використання ентеросорбентів з БТ з перших днів лікування хворих на ХОЗЛ істотно підвищує клінічну ефективність терапії. Використання ентеросорбентів зменшує прояви ендотоксикозу, покращує стан в системі ПОЛ-

АОЗ, ланок імунної системи, що сприяє компенсації вторинного імунодефіциту, зменшує титр аутоантитіл і вміст ЦК в сироватці крові. В цілому, відзначається швидше усунення ознак ЕІ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове практичне вирішення актуальної наукової та практичної задачі пульмонології – підвищення ефективності лікування хворих на ХОЗЛ у фазі загострення шляхом включення в комплексну терапію ентеросорбентів на підставі вивчення впливу даного лікування на динаміку клініко-лабораторних проявів ендогенної інтоксикації.

1. ХОЗЛ у фазі загострення супроводжується клініко-лабораторними проявами ендотоксикозу, більш вираженими у пацієнтів з тяжкою бронхообструкцією. Це проявляється збільшенням вмісту показників ендогенної інтоксикації в сироватці крові (МСМ_{254} на 83,6 %, МСМ_{280} на 126,2 % ($p < 0,001$) та еритроцитарного індексу інтоксикації на 86,3 % ($p < 0,001$)). Існує пряма кореляція середньої сили між ступенем тяжкості хвороби та рівнем МСМ_{254} і МСМ_{280} ($r = 0,496$ і $r = 0,557$, $p < 0,01$) та слабкої сили – з еритроцитарним індексом інтоксикації ($r = 0,253$, $p < 0,01$).

2. ХОЗЛ у фазі загострення супроводжується активацією вільнорадикальних процесів, найбільш вираженим у пацієнтів з тяжкою бронхообструкцією, що проявляється вірогідним збільшенням малонового діальдегіду – на 116,1 % ($p < 0,001$) та зниженням активності супероксиддисмутази – на 37,3 % ($p < 0,001$) порівняно з контролем. Спостерігається пряма середньої сили кореляція між ступенем тяжкості та рівнями малонового діальдегіду ($r = 0,486$, $p < 0,01$) та зворотна зі супероксиддисмутазою в сироватці крові ($r = -0,500$, $p < 0,01$). Вміст малонового діальдегіду в сироватці крові збільшується, активність супероксиддисмутази знижується із зростанням віку пацієнтів.

3. Цитокіновий профіль сироватки крові у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення свідчить про зростання концентрації інтерлейкінів 1β , 10 та фактора некрозу пухлин- α в сироватці крові пропорційно до зростання ступеня тяжкості

захворювання. Вміст інтерлейкіну 1β найбільше зростає у пацієнтів з тяжкою бронхообструкцією – в 20,7 разу ($p < 0,001$), інтерлейкіну 10 – в 5,9 разу ($p < 0,001$) відповідно. Концентрація фактора некрозу пухлин- α в 5,1 разу ($p < 0,001$) перевищує показник контролю. У різних вікових групах відзначено прямий кореляційний зв'язок між кашлем, задишкою, ОФВ1 та інтерлейкінами 1β , 10, фактором некрозу пухлин- α ($p < 0,05$ – $0,01$).

4. ХОЗЛ у фазі загострення супроводжується збільшенням вмісту циркулюючих імунних комплексів, імуноглобуліну Е та зменшенням кількості лізоциму в сироватці крові хворих. При тяжкому ступені бронхообструкції кількісні значення циркулюючих імунних комплексів та імуноглобуліну Е на 108,8 і 169,9 % ($p < 0,001$) більші, ніж у контрольній групі. Вміст лізоциму знижується відповідно на 56,8 % ($p < 0,001$).

5. Застосування в комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ у фазі загострення 10-добового курсу ентеросорбційної терапії з використанням вуглецевого чи кремнійорганічного ентеросорбенту супроводжується зменшенням клініко-лабораторних проявів ендотоксикозу, таких як загальна слабкість, в'ялість, головний біль, порушення сну та апетиту, кашель, задишка, відходження харкотиння та достовірним зниженням вмісту $МСМ_{254}$, $МСМ_{280}$, еритроцитарного індексу інтоксикації, малонового діальдегіду, інтерлейкінів 1β , 10, фактора некрозу пухлин- α , циркулюючих імунних комплексів, імуноглобулін Е та збільшенням активності супероксиддисмутази і вмісту лізоциму в сироватці крові ($p < 0,05$ – $0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у фазі загострення з клініко-лабораторними проявами ендогенної інтоксикації додатково пропонується призначати ентеросорбційні препарати: вуглецевий ентеросорбент у вигляді дрібних гранул або кремнійорганічний ентеросорбент у формі гелю по 1 чайній ложці 3 рази на день протягом 10 днів.

2. З метою ефективного контролю за динамікою розвитку ендотоксикозу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень доцільно проводити визначення показників ендогенної інтоксикації (вмісту молекул середньої маси, еритроцитарний індекс інтоксикації, показників пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи та імунотоксикозу) для проведення медикаментозної корекції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Фещенко, Ю. И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-социальная проблема [Текст] / Ю. И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 6.
2. Фещенко, Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких: классификация, диагностика, лечение (часть 1) [Текст] / Ю. И. Фещенко, В. К. Гаврисюк // Ліки України. – 2004. – № 7–8. – С. 22–25.
3. COPD and the risk of depression [Text] / C. Schneider, S. S. Jick, U. Bothner, C. R. Meier // Chest. – 2010. – Vol. 137, № 2. – P. 341–347.
4. Мостовой, Ю. М. Ефективність тривалого застосування тіотропію у хворих ХОЗЛ (регіональний субаналіз дослідження TIOSPIR) [Текст] / Ю. М. Мостовой, Т. В. Константинович, А. В. Демчук // Український пульмонологічний журнал. – 2015. – № 1. – С. 56–59.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of obstructive pulmonary disease (Updated 2010) [Electronic resource]. – Mode of access : <http://www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=989>.
6. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers [Text] / M. Cazzola, W. MacNee, F. J. Martinez [et al.] // European Respiratory Journal – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 416–469.
7. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a US Medicare population [Text] / J. Menzin, L. Boulanger, J. Marton [et al.] // Respiratory medicine. – 2008. – Vol. 102, № 9. – P. 1248–1256.
8. Особливості морфо-функціональних змін легень у хворих на ХОЗЛ тяжкого і вкрай тяжкого перебігу за даними багатозрізової комп'ютерної томографії в залежності від строків і об'єму лікування [Текст] / А. І. Ячник, Н. М. Мусієнко, В. А. Ячник, Г. С. Демчук // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 1. – С. 17–22.

9. Воронина, Л. П. Хроническая обструктивная болезнь легких в практике гериатра [Текст] / Л. П. Воронина // Медицинские новости. – 2014. – № 3. – С. 17–22.
10. Долінчук, Л. В. Генетичні аспекти розвитку хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / Л. В. Долінчук, А. В. Басанець, Т. А. Андрущенко // Український журнал з проблем медицини праці. – 2013. – № 1. – С. 44–56.
11. Mannino, D. M. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends [Text] / D. M. Mannino, A. S. Buist // The Lancet. – 2007. – Vol. 370, № 9589. – P. 765–773.
12. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [Text] / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // The Lancet. – 2013. – Vol. 380, № 9859. – P. 2095–2128.
13. Фещенко, Ю. І. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2006–2013 рр. [Текст] / Ю. І. Фещенко, М. І. Линник, О. П. Недоспасова [та ін.] – К., 2014. – 43 с.
14. Фещенко, Ю. І. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Ю. И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 6.
15. Іванюта, Л. І. Ендогенна інтоксикація: причини виникнення, значення для клінічного застосування (огляд) [Текст] / Л. І. Іванюта, О. І. Баранецька // Здоровье женщины. – 2006. – № 1. – С. 252–256.
16. Радченко, О. М. Синдром ендогенної інтоксикації в клініці внутрішніх хвороб (огляд літератури та власні спостереження) [Текст] / О. М. Радченко, М. О. Кондратюк / Медична гідрологія та реабілітація. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 25–32.

17. Шмойлов, Д. К. Патогенетическая роль эндогенной интоксикации [Текст] / Д. К. Шмойлов, И. З. Каримов, Т. Н. Одинец // Лабораторна діагностика. – 2012. – № 2. – С. 65–70.
18. Дорохин, К. М. Патофизиологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации [Текст] / К. М. Дорохин, В. В. Спас // Казанский медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 56–60.
19. Андрейчин, С. М. Сучасні уявлення про метаболічну ендогенну інтоксикацію [Текст] / С. М. Андрейчин, Т. О. Голомша // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 1. – С. 84–87.
20. Фейса, С. В. Эндогенна інтоксикація та можливості її медикаментозної корекції у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки [Текст] / С. В. Фейса, І. В. Чопей // Науковий вісник Ужгородського університету. Сер. «Медицина». – 2011. – Вип. 40. – С. 85–89.
21. Интенсивная терапия: национальное руководство [Текст] : в 2-х т. / под. ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – Т. II. – 784 с.
22. Клінічні аспекти застосування ентеросорбентів у лікувально-профілактичних закладах [Текст] // Ю. С. Мазепа, В. П. Терещенко, В. А. Піщиков // Україна. Здоров'я нації. – 2010. – № 1 (13). – С. 87–93.
23. Дзюблик, А. Я. Обострение ХОЗЛ: современные принципы лечения [Текст] / А. Я. Дзюблик // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 8–9.
24. Current controversies in the pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. Singh, N. Roche, D. Halpin [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2016. – Vol. 194, № 5. – P. 541–549.
25. Cooper, C. B. A new algorithm for the management of COPD [Text] / C. B. Cooper, I. Barjaktarevic // The Lancet Respiratory Medicine. – 2015. – Vol. 3, № 4. – P. 266–268.

26. Kardos, P. COPD management: need for more consensus [Text] / P. Kardos // The Lancet Respiratory Medicine. – 2015. – Vol. 3, № 7. – P. e20–e21.
27. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее [Текст] / В. Г. Николаев, С. В. Михаловский, В. В. Николаева [и др.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2007. – Вип. 4. – С. 7–17.
28. Энтеросорбенты у медичній практиці [Текст] / В. П. Терещенко, В. А. Піщиков, Ю. С. Мазепа [та ін.] ; за ред. В. П. Терещенко, В. А. Піщикова. – К. : МВЦ «Медінформ», 2008. – 80 с.
29. Фейса, С. В. Эндогенна інтоксикація та можливості її медикаментозної корекції у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки [Текст] / С. В. Фейса, І. В. Чопей // Науковий вісник Ужгородського університету, Сер. «Медицина». – 2011. – Вип. 40. – С. 85–89.
30. Шано, В. П. Синдром эндогенной интоксикации [Текст] / В. П. Шано, Е. А. Кучер // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2011. – № 1. – С. 35–41.
31. Дубовая, А. В. Экзогенная и эндогенная интоксикация. Функциональная система детоксикации. Методы активной детоксикации [Текст] / А. В. Дубовая // Здоровье ребенка. – 2011. – № 5 (32). – С. 93–96.
32. Применение эфферентных методов терапии при критических состояниях [Электронный ресурс] : методические рекомендации / В. И. Черний, Р. И. Новикова, В. С. Костенко [и др.]. – Режим доступа: <http://www.nordmed.com.ua/library/methods/metoda.shtml>.
33. Громашевська, Л. Л. «Середні молекули» як один з показників «метаболічної інтоксикації» в організмі [Текст] / Л. Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. – 1997. – № 1. – С. 11–16.
34. Келина, Н. Ю. Биохимические проявления эндотоксикоза: методические аспекты изучения и оценки, прогностическая значимость (аналитический обзор) [Текст] / Н. Ю. Келина, Н. В. Безручко, Г. К. Рубцов // Вестник Тюменского государственного университета. – 2012. – № 6. – С. 143–147.

35. Годлевський А. І. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих [Текст] : монографія / А. І. Годлевський, С. І. Саволук – Вінниця : Нова книга, 2015. – 232 с.
36. Малахова, М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме [Текст] / М. Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 2000. – № 4. – С. 3–14.
37. Эндотоксикоз и адаптационные реакции организма у людей пожилого возраста [Текст] / Т. Ю. Уракова, Ю. Ю. Даутов, Р. М. Хокон [и др.] // Теоретические и прикладные проблемы медицины и биологии. – 2003. – С. 406–411.
38. Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы [Текст] : руководство для врачей / под ред. А. И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 2001. – 531 с.
39. Чаленко, В. В. Эндогенная интоксикация в хирургии [Текст] / В. В. Чаленко, Ф. Кутушев // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1990. – № 4. – С. 3–8.
40. Марущак, М. І. Оцінка ендогенної інтоксикації при хронічній серцевій недостатності [Текст] / М. І. Марущак, С. М. Андрейчин // Галицький лікарський вісник. – 2006. – Т. 13, № 3. – С. 52–54.
41. Лабораторная диагностика эндоинтоксикации при хронических дерматозах [Текст] / Т. В. Копытов, Н. А. Добротина, Л. Н. Химкина, Т. Н. Ларина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 1. – С. 36–37.
42. Попов, П. А. Диагностика синдрома эндогенной интоксикации на основе анализа структурных свойств эритроцитов [Текст] : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / Попов Петр Александрович ; Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко. – Воронеж, 2006. – 23 с.
43. Карякина, Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений : обзор литературы [Текст] / Е. В. Карякина, С. В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. –

№ 3. – С. 4–8.

44. Multiply organ disfunction. Baseline and components scores [Text] / R. Cook, D. J. Cook, J. Tilley [et al.] // Critical Care Medicine. – 2001. – Vol. 29, № 12. – P. 2046–2050.

45. Клініко-лабораторні аспекти синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на абсцеси та флегмони щелепно-лицевої ділянки [Текст] / У. Д. Матолич, А. І. Горгота, Л. Є. Лаповець, І. М. Горгота // Новини стоматології. – 2013. – № 4. – С. 16–20.

46. Макарова, Н. П. Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе [Текст] / Н. П. Макарова, И. Н. Коничева // Анестезиология и реаниматология. – 1995. – № 6. – С. 4–6.

47. Divergence of protection induced by bacterial products and sepsis-induced immune suppression [Text] / T. Sterns, N. Pollak, B. Echtenacher, D. N. Mannel // Infection and Immunity. – 2005. – Vol. 73, № 8. – P. 4905–4912.

48. Назаренко, Г. И. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний [Текст] / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – М. : Медицина, 2002. – 568 с.

49. Добротина, Н. А. Эндоинтоксикация организма человека: методологические и методические аспекты [Текст] : учебное пособие / Н. А. Добротина, Т. В. Копытова ; Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского. – Н. Новгород, 2004. – 72 с.

50. Нетюхайло, Л. Г. Молекули середньої маси – маркери ендогенної інтоксикації при експериментальній опіковій хворобі / Л. Г. Нетюхайло // Сучасні проблеми токсикології. – 2005. – № 3. – С. 57–58.

51. Диагностическая ценность оценки проницаемости мембран эритроцитов в качестве критерия интоксикационного синдрома [Текст] / Э. А. Петросян, Н. А. Неделько, А. Х. Кале [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 8. – С. 5–8.

52. Никольская, В. А. Биохимический аспект рассмотрения роли молекул средней массы в организме [Текст] / В. А. Никольская,

Ю. Д. Данильченко, З. Н. Меметова // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Сер. «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 1. – С. 139–145.

53. GOLD Guidelines. COPD Diagnosis and Management. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Electronic resource]. – Mode of access : <http://www.goldcopd.com>.

54. Заболотний, Д. І. Патологічні ефекти інтоксикації клітинних мембран ендogenous пептидами (огляд літератури та власних досліджень) [Текст] / Д. І. Заболотний, О. Й. Кизим, С. В. Верьовка // Журнал НАМН України. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 201–207.

55. Іванов, Л. В. Вивчення кінетики дегідратації клітин еритроцитів під дією гідрофільних неводних розчинів [Текст] / Л. В. Іванов // Вісник фармації. – 1999. – № 1. – С. 138–139.

56. Тогайбаев, А. А. Определение эритроцитарного индекса [Текст] / А. А. Тогайбаев, И. В. Кургузкин, И. В. Ракурн. // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.

57. Гончарук, Є. Г. Вільнорадикальне окиснення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля (огляд літератури та власних досліджень) [Текст] / Є. Г. Гончарук, М. М. Коршун // Журнал академії медичних наук України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 131–150.

58. Продукти вільнорадикального перекисного окислення та методи їх ідентифікації (огляд літератури) [Текст] / І. Ф. Бєленічев, Е. Л. Левицький, С. І. Коваленко [та ін] // Сучасні проблеми токсикології. – 2002. – № 2. – С. 9–14.

59. Роль радикалів у окислюванні ліпопротеїнів плазми крові людини [Текст] / І. М. Бараненко, С. А. Щекатоліна, І. Бейзигель, А. С. Контуш // Одеський медичний вісник. – 2003. – № 6 (80). – С. 9–12.

60. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease [Text] / M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol [et al.] // International Journal of Biochemistry and Cell Biology. – 2007. – Vol. 39, № 1. – P. 44–84.

61. Величковский, Б. Т. Свободнорадикальное окисление как звено

срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды [Текст] / Б. Т. Величковский // Вестник РАМН. – 2001. – № 6. – С. 45–52.

62. Стежка, В. А. Функциональное состояние системы свободнорадикального окисления как патогенетически обоснованный критерий гигиенической оценки воздействия на организм факторов производственной и окружающей среды [Текст] / В. А. Стежка // Довкілля та здоров'я. – 1999. – № 1. – С. 2–9.

63. Cederbaum, A. I. Introduction-serial review: alcohol, oxidative stress, and cell injury [Text] // Free Radical Biology and Medicine. – 2001. – Vol. 31, № 12. – P. 1524–1526.

64. Антиоксидантна система захисту організму [Текст] / І. Ф. Беленічев, Е. Л. Левицький, Ю. І. Губський [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. – 2002. – № 3. – С. 24–31.

65. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания [Текст] / Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин [и др.]. – Новосибирск : АРТА, 2008. – 284 с.

66. Чемич, М. Д. Інтегративні показники ендогенної інтоксикації та периферичної крові у здорових осіб [Текст] / М. Д. Чемич, В. В. Захлебаєва // Вісник Сумського державного університету. Сер. «Медицина». – 2009. – № 1. – С. 198–207.

67. Чемич, М. Д. Використання інтегративних показників ендогенної інтоксикації, розрахованих за допомогою Microsoft Excel, в оцінці ефективності терапії гострого шигельозу [Текст] / М. Д. Чемич // Вісник СумДУ. – 2003. – № 7 (53). – С. 84–89.

68. Циркулюючі імунні комплекси при експериментальному панкреатиті [Текст] / Н. Є. Лісничук, С. І. Яворська, Л. П. Масловська, О. Я. Шутурма // Карповські читання : матеріали Другої Всеукраїнської наукової конференції, 12–15 квітня 2005 р. / за ред. І. В. Твердохліба. – Дніпропетровськ : Пороги, 2005. – 93 с.

69. Клиническая иммунология и аллергология [Текст] : учебное

пособие / под ред. А. В. Караулова. – М. : Мед. информ. агентство, 2002. – 651 с.

70. Соцька, Я. А. Вплив комбінації антралю та екстракту артишоку на стан системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з хронічним вірусним гепатитом С з мінімальним ступенем активності [Текст] / Я. А. Соцька // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 3. – С. 150–154.

71. Карнаух, М. Г. Розміри циркулюючих імунних комплексів у білих щурів при хронічній інгаляційній дії оксидів азоту, сірки та кремнію [Текст] / М. Г. Карнаух, В. Д. Крушевський // Сучасні проблеми токсикології. – 2004. – № 2. – С. 12–16.

72. Кишакевич, І. Т. Активність лізоциму як критерій ефективності лікування жінок з фоновими захворюваннями шийки матки, асоційованими з вірусними інфекціями [Текст] / І. Т. Кишакевич // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 4. – С. 58–60.

73. Нагорная, Н. В. Детоксикационные свойства и клиническая эффективность энтеросорбента Энтеросгель в комплексном лечении различных заболеваний у детей [Текст] / Н. В. Нагорная, А. В. Дубовая // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3. – С. 28–33.

74. Золотавина, М. Л. Современные методологические проблемы оценки эндогенной интоксикации [Текст] / М. Л. Золотавина, Е. В. Пашина // Science and world. – 2013. – № 11 (15). – С. 38–41.

75. Павелкина, В. Ф. Клинико-патогенетические аспекты эндогенной интоксикации и её коррекция при заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии [Текст] : автореф. дис. на соискание учен. степени доктора мед. наук : спец. 14.01.09 «Инфекционные болезни» / Павелкина Вера Федоровна. – М., 2010. – 22 с.

76. Жилина, Н. М. Прогностический индекс эндогенной интоксикации [Текст] / Н. М. Жилина // Вестник новых медицинских технологий. – 1998. – Т. 5, № 3–4. – С. 81–84.

77. Копытова, Т. В. Молекулы средней массы как субстрат

эндогенной интоксикации при тяжелых дерматозах [Текст] / Т. В. Копытова // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 9. – С. 7–10.

78. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации [Текст] : методические рекомендации / под ред. И. П. Корюкиной; сост. В. М. Аксенова, В. Ф. Кузнецов, Ю. Н. Маслов [и др.]. – Пермь : ПГМА, 2005. – 39 с.

79. Юлиш, Е. И. Метод энтеросорбции в лечении синдрома интоксикации [Текст] / Е. И. Юлиш, Б. И. Кривущев // Здоровье ребенка. – 2011. – № 4 (31). – С. 76–82.

80. Исследовательские приемы эндогенной интоксикации организма : методические рекомендации [Текст] / М. А. Андрейчин, М. Д. Бех, В. В. Демьяненко [та ін.] ; МОЗ Украины. – К., 1998. – 31 с.

81. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология [Текст] / Г. Н. Дранник. – Одесса : АстроПринт, 2010. – 603 с.

82. Яковлев, М. Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных. Современные аспекты патогенеза эндотоксинового шока [Текст] / М. Ю. Яковлев // Успехи современной биологии. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 31–40.

83. Сравнительная оценка способности энтеросорбентов различной природы связывать бактериальные эндотоксины [Текст] / Л. А. Сахно, В. В. Сарнацкая, В. Н. Масленный [и др.] // Доповіді Національної академії наук України. – 2009. – № 2. – С. 168–172.

84. Сухов, Ю. А. Влияние энтеросорбции на уровень провоспалительных цитокинов при кишечной инфекции и кори [Текст] / Ю. А. Сухов, В. В. Гебеш // Клиническая иммунология. – 2007. – № 1 (6). – С. 76–78.

85. Место и значение энтеросорбции в этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей [Текст] / В. Ф. Учайкин, А. А. Новокшенов, Н. В. Соколова [и др.] // Педиатрия. – 2007. – № 2. – С. 44–50.

86. Новокшенов, А. А. Энтеросорбция – эффективный метод эфферентной этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей [Текст] / А. А. Новокшенов, Н. В. Соколова // Лечащий врач. – 2011. – № 3. – С. 65–70.

87. Применение препарата Энтеросгель в комплексном лечении дисбиоза кишечника у детей с ожоговой болезнью [Текст] / А. М. Боярская, О. И. Осадчая, А. А. Жернов, О. Н. Коваленко // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 1 (2). – С. 21–25.

88. К вопросу о патогенезе воспалительных заболеваний кишечника у детей, коррекция терапии [Текст] / О. В. Федорова, Э. Н. Федулова, О. А. Тутина, Л. В. Коркоташвили // Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С. 74–78.

89. Применение препарата Энтеросгель со сладким вкусом в комплексной терапии пиелонефрита у детей [Текст] / И. В. Багдасарова, С. П. Фомина, О. В. Лавренчук [и др.] // Consilium Medicum Ukraina. – 2008. – Т. 2, № 8. – С. 12–14.

90. Громашевская, Л. Л. Биологические исследования при болезнях печени [Текст] / Л. Л. Громашевская, Л. В. Громашевский // Журнал практического врача. – 1996. – № 1. – С. 24–28.

91. Палий, И. Г. Роль энтеросорбции в лечении заболеваний печени (обзор литературы) [Текст] / И. Г. Палий // Consilium medicum Ukraina. – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 8–9.

92. Щекина, М. И. Аспекты применения энтеросорбентов при интоксикациях различного генеза в амбулаторной практике [Текст] / М. И. Щекина, М. С. Панчук // Медицинский совет. – 2013. – № 3. – С. 67–70.

93. Шамов, Б. А. Эффективность энтеросорбции в коррекции синдрома эндотоксинемии при atopическом дерматите у детей [Текст] / Б. А. Шамов, Т. Г. Маланичева // Лечащий врач. – 2010. – № 8. – С. 21–26.

94. Карякина, Е. В. Клинико-лабораторная оценка синдрома эндогенной интоксикации у больных ревматоидным артритом [Текст] / Е. В. Карякина, С. В. Белова // Терапевтический архив. – 2006. – № 11. – С. 59–64.

95. Ведунова, М. В. Уровень эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме [Текст] / М. В. Ведунова, К. Н. Конторщикова, Н. А. Добротина // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского, Сер. Биология. – 2008. – № 2 – С. 87–90.
96. Kay, A. B. Modulation of inflammation in allergic disease [Text] / A. B. Kay // Journal of allergy and clinical immunology. – 2004. – Vol. 16, № 5. – P. 206–210.
97. Role of bacterial endotoxin in chronic heart failure: the gut of the matter [Text] / B. M. Charalambous, R. C. Stephens, I. M. Feavers, H. E. Montgomery // Shock. – 2007. – Vol. 28, № 1. – P. 15–23.
98. Федоров, С. В. Корекція ендогенної інтоксикації при серцевій недостатності [Текст] / С. В. Федоров // Світ медицини та біології. – 2014. – № 4 (47). – С. 66–69.
99. Показники ендогенної інтоксикації та запальної відповіді в плазмі крові хворих на хронічний тонзиліт [Текст] / Ю. Б. Бурлака, О. П. Голобородько, Ю. В. Шукліна, С. В. Верьовка // Лабораторна діагностика. – 2013. – № 1 (63). – С. 16–19.
100. Ільюк, І. А. Клінічна ефективність лікування хворих на негоспітальну пневмонію із використанням тіотриазоліну [Текст] / І. А. Ільюк // Український пульмонологічний журнал. – 2014. – № 4. – С. 69–72.
101. Бількевич, Н. А. Ефективність вугільного ентеросорбенту й озонотерапії в комплексному лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію з різним ступенем ендогенної інтоксикації [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.27 / Бількевич Наталія Антонівна ; Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського. – К., 2002. – 230 с.
102. Разнатовская, Е. Н. Интегральные индексы эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких [Текст] / Е. Н. Разнатовская // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2 (9). – С. 119–120.
103. Гаврилов, А. О. Прояви синдрому ендогенної метаболічної

інтоксикації у хворих на бронхіальну астму, поєднану з артеріальною гіпертензією [Текст] / А. О. Гаврилов, Г. П. Победьонна // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 131.

104. Осадчая, О. И. Клиническая эффективность применения энтеросорбции для купирования синдрома эндогенной интоксикации у больных с неспецифическим язвенным колитом [Текст] / О. И. Осадчая, А. М. Боярская // Ліки України. – 2009. – № 6 (132) – С. 87–89.

105. Энтеросорбция как важное средство устранения хронической эндотоксиновой агрессии [Текст] / Е. А. Чернихова, И. А. Аниховская, Ю. К. Гатауллин [и др.] // Физиология человека. – 2007. – № 3. – С. 135–136.

106. Бондарев, Е. В. Применение энтеросорбентов в медицинской практике [Текст] / Е. В. Бондарев, С. Ю. Штрыголь, С. Б. Дырявый // Провизор. – 2008. – № 13. – С. 45–49.

107. Интенсивная терапия [Текст] : национальное руководство : в 2-х т. / под. ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – Т. 2. – 784 с.

108. Николаев, В. Г. Гемосорбция на активированных углях [Текст] / В. Г. Николаев, В. В. Стрелко. – К. : Наук. думка, 1979. – 285 с.

109. Теоретические основы и практическое применение метода энтеросорбции [Текст] / В. Г. Николаев, В. В. Стрелко, Ю. Ф. Коровин [и др.] // Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине : Тез. докл. I Всесоюзной конференции, Харьков, 28–30 июня 1982 г. – Харьков, 1982. – С. 112–114.

110. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее [Текст] / В. Г. Николаев, С. В. Михаловский, В. В. Николаева [и др.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2007. – Вип. 4. – С. 7–17.

111. Гуріна, Н. М. Ентеросорбенти як засіб детоксикації організму [Текст] / Н. М. Гуріна, К. І. Бардахівська // Довкілля та здоров'я. – 2007. – № 3. – С. 64–66.

112. Щелкунов, Л. Ф. Энтеросорбенты экологически вредных веществ – важная группа пищевых добавок в рационе человека [Текст] / Л. Ф. Щелкунов // Сучасні проблеми токсикології. – 2003. – № 4. – С. 68–73.
113. Нагорная, Н. В. Использование энтеросорбции в лечении атопического дерматита [Текст] / Н. В. Нагорная, Е. В. Бордюгова, А. В. Дубовая // Современная педиатрия. – 2005. – № 4 (9). – С. 67–70.
114. Палий, И. Г. Современный взгляд на проблему энтеросорбции: выбор оптимального препарата / И. Г. Палий, И. Г. Резниченко // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 11 (217). – С. 15–17.
115. Вивчення фармакологічної активності та безпечності препарату Ентеросгель [Текст] / Н. О. Горчакова, І. С. Чекман, В. В. Бабак [та ін.] // Мистецтво лікування. – 2005. – № 6. – С. 76–77.
116. Никонов, В. В. «Фортранс–Энтеросгель–эубиотик» – лечебный комплекс для детоксикации организма [Текст] / В. В. Никонов, А. Н. Нудьга, Е. А. Ковалева // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 1. – С. 34–35.
117. Боброва, І. А. Энтеросорбенти вчора та сьогодні: аспекти застосування [Текст] / І. А. Боброва // Новости медицины и фармации. – 2015. – № 3. – С. 8–11.
118. Андрейчин, М. А. Лікувальна ефективність ентеросгелю при гострих респіраторних вірусних інфекціях [Текст] / М. А. Андрейчин, В. Г. Ніколаєв, Я. І. Йосик // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 1. – С. 25–28.
119. Маев, И. В. Аспекты клинического применения энтеросорбента Неосмектин [Текст] / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Н. Н. Голубев // Болезни органов пищеварения. – 2008. – № 2. – С. 62–64.
120. Долженко, М. Н. Острый коронарный синдром: лечение диабетической дислипидемии методом энтеросорбции [Текст] / М. Н. Долженко // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 3 (10). – С. 66–70.

121. Осадчая, О. И. Роль энтеросорбции в лечении метаболической интоксикации у больных с тяжелыми ожогами [Текст] / О. И. Осадчая // Ліки України. – 2008. – № 7. – С. 56–58.
122. Мурзина, Э. А. Обоснование применения энтеросорбентов в комплексной терапии хронических алергодерматозов [Текст] / Э. А. Мурзина // Сучасні препарати та технології. – 2013. – № 2–3 (98–99). – С. 50–53.
123. Геращенко, І. І. Энтеросорбенти в курсі фармацевтичної хімії на додипломному етапі підготовки провізорів [Текст] / І. І. Геращенко // Фармацевтичний журнал. – 2013. – № 3. – С. 93–97.
124. Мосунов, А. И. Клиническое исследование эффективности препарата сорбционно-детоксикационного действия Энтеросгеля при диффузной патологии печени, сопровождающейся гепатодепрессивным синдромом [Текст] / А. И. Мосунов, А. В. Поздняков // Клиническое применение препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения: новые подходы к терапии : методические рекомендации для врачей / под ред. И. А. Маева, Ю. Н. Шевченко, А. Б. Петухова. – М., 2000. – С. 61–63.
125. Томчук, В. А. Энтеросорбенти, їх властивості та застосування [Текст] / В. А. Томчук // Біологія тварин. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 148–159.
126. Изучение детоксикационных свойств и клинической эффективности энтеросорбента «Энтеросгель» в комплексном лечении детей с пиелонефритом [Текст] / Б. С. Шейман, И. В. Богдасарова, О. И. Осадчая, В. Г. Семенов // Мистецтво лікування. – 2007. – № 2. – С. 11–16.
127. Ильенко, Л. Н. Оценка эффективности применения препарата Энтеросгель в комплексном лечении рецидивирующих форм неспецифического вагинита [Текст] / Л. Н. Ильенко, Е. В. Иванова // Мистецтво лікування. – 2008. – № 5. – С. 24–27.
128. Ласица, О. И. Атопический марш у детей: перспективы профилактики и прогноза [Текст] / О. И. Ласица // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2005. – № 1. – С. 42–46.

129. Баранов, А. А. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний [Текст] : руководство для практикующих врачей : в 2-х кн. / А. А. Баранов, Н. Н. Володин, Г. А. Самсыгина [и др.]. – М. : Литерра, 2007. – 1166 с.

130. Ефективність сорбційної детоксикації в корекції імунних порушень у хворих на негоспітальну пневмонію [Текст] / Н. А. Бількевич, А. В. Єпішин, М. Д. Бех, С. М. Дем'яненко // Вісник наукових досліджень. – 2001. – № 4. – С. 74–77.

131. Фархутдинов, У. Р. Энтеросорбция в комплексной терапии больных бронхиальной астмой [Текст] / У. Р. Фархутдинов // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83, № 4. – С. 31–34.

132. Бригар, В. А. Ефективність застосування ентеросорбції у комплексному лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію з хронічним обструктивним бронхітом [Текст] : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.27 «Пульмонологія» / Бригар Вадим Андрійович ; Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського. – К., 2001. – 20 с.

133. Карболайн – принципиально новый шаг в энтеросорбции [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.zakvaski.info/item.aspx?id=47#.VgGe_dLtmko.

134. Аналіз адсорбції білокзв'язаних метаболітів і токсинів, характерних для печінкової недостатності ентеросорбентами різного походження [Текст] / Л. О. Юшко, В. В. Сарнацька, Л. О. Сахно [та ін.] // Доповіді Національної академії наук України. – 2009. – № 9. – С. 177–181.

135. Сорбент Карболайн. Перечень показаний, схемы применения при заболевании печени и желчевыводящих путей, инфекций, кожных заболеваниях, применение в онкологии [Электронный ресурс]. – Режим доступа. – <http://uvicom.kiev.ua/sorbent-karbolayn-perechen-pokazaniy-shema-primeneniya-rezultaty-pri-lechenii-bolezney-pecheni-lechenie-pochek-onkologii>.

136. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2013 [Electronic resource]. – Mode of access : www.goldcopd.org.

137. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 8. – С. 43–48.

138. Buist, A. S. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative [Text] / A. S. Buist, W. M. Vollmer, M. A. McBurnie // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2008. – Vol. 12, № 7. – P. 703–708.

139. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in Sao Paulo, Brazil / A. M. Menezes, J. R. Jardim, R. Pérez-Padilla [et al.] // Cadernos de Saúde Pública. – 2005. – Vol. 21, № 5. – P. 1565–1573.

140. Mehrotra, A. The burden of COPD in Africa: a literature review and prospective survey of the availability of spirometry for COPD diagnosis in Africa [Text] / A. Mehrotra, A. M. Oluwole, S. B. Gordon // Tropical Medicine and International Health. – 2009. – Vol. 14, № 8. – P. 840–848.

141. Фещенко, Ю. И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ [Текст] / Ю. И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2 – С. 6–8.

142. Яшина, Л. А. Базисная терапия больных ХОЗЛ [Текст] / Л. А. Яшина // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 9–11.

143. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. [Text] / C. Talamo, M. M. de Oca, R. Halbert [et al.] // Chest. – 2007. – Vol. 131, № 1. – P. 60–67.

144. Брыляева, Е. В. Иммунологические аспекты при патологии легких [Текст] / Е. В. Брыляева, Н. Н. Крюков, А. В. Жестков // Молодой ученый. – 2011. – № 1. – С. 243–244.

145. Mathers, C. D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [Text] / C. D. Mathers, D. Loncar // PLoS medicine. – 2006. – Vol. 3, № 11. – P. 2011–2030.
146. Тяжкість перебігу хронічних обструктивних захворювань легень у пацієнтів донецького регіону залежно від генотипічних та фенотипічних чинників ризику [Текст] / А. Е. Дорофєєв, Й. Хоростовська-Винімко, А. Б. Чуков [та ін.] // Медицина транспорту України. – 2013. – № 2. – С. 17–23.
147. Панасюкова, О. Р. Роль медіаторів запалення у патогенезі ХОЗЛ (огляд літератури) [Текст] / О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2009. – № 3. – С. 15–20.
148. Перцева, Т. А. Оценка состояния мукоцилиарного клиренса у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием лёгких [Текст] / Т. А. Перцева // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – № 3. – С. 16–18.
149. Schmekel, B. Serum lysozyme – a surrogate marker of pulmonary microvascular injury in smokers? [Text] / B. Schmekel, P. Blomstrand, P. Venge // Clinical physiology and functional imaging. – 2013. – Vol. 33, № 4. – P. 307–312.
150. Cantor, J. Does lysozyme play a role in the pathogenesis of COPD? [Text] / J. Cantor, B. Shteyngart // Medical hypotheses. – 2015. – Vol. 84, № 6. – P. 551–554.
151. Юдина, Л. В. Хронічні обструктивні захворювання легень: основні питання сучасної діагностики [Текст] / Л. В. Юдина // Нова медицина. – 2004. – № 1. – С. 43–45.
152. Ільницький, Р. І. Особливості імунологічної реактивності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Р. І. Ільницький // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – № 2. – С. 21–25.
153. Перцева, Т. О. 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 // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – № 1. – С. 22–26.

154. 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 // Український пульмонологічний журнал. – 2005. – № 2. – С. 47–49.
155. Role of inflammation in the etiopathogenesis of COPD [Text] / L. del Puerto-Nevado, S. Pérez-Rial, A. Girón-Martínez, G. Peces-Barba // Archivos de bronconeumologia. – 2010. – Vol. 46. – P. 2–7.
156. Масік, Н. П. Системні прояви запального процесу в бронхолегеневій системі на моделі хронічного бронхіту у щурів [Текст] / Н. П. Масік // Вісник морфології. – 2010. – № 16 (3). – С. 543–547.
157. Плеханова, О. В. Хронічне обструктивне захворювання легень: вплив природи загострення на рівень деяких біохімічних показників мокротиння та крові [Текст] / О. В. Плеханова // Медичні перспективи. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 31–37.
158. Abboud, R. T. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema [Text] / R. T. Abboud, S. Vimalanathan // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2008. – Vol. 12, № 4. – P. 361–367.
159. Юдіна, Л. В. Запалення як патогенетична ланка хронічного обструктивного бронхіту [Текст] / Я. В. Юдіна // Нова медицина. – 2005. – № 5. – С. 60–62.
160. A pathogenic role for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / T. J. Haw, M. R. Starkey, P. M. Nair [et al.] // Mucosal immunology. – 2016. – Vol. 9. – P. 859–872.
161. Effects of active smoking on airway and systemic inflammation profiles in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / N. R. Pelegrino, S. E. Tanni, R. A. Amaral [et al.] // The American journal of the medical sciences. – 2013. – Vol. 345, № 6. – P. 440–445.
162. Chiang, C. H. Transforming growth factor- β 1 and tumor necrosis factor- α are associated with clinical severity and airflow limitation of COPD in an

additiv manner [Text] / C. H. Chiang, C. H. Chuang, S. L. Liu // Lung. – 2014. – Vol. 192, № 1. – P. 95–102.

163. Expression of interleukin (IL)-10, IL-17A and IL-22 in serum and sputum of stable chronic obstructive pulmonary disease patients [Text] / L. Zhang, Z. Cheng, W. Liu, K. Wu // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2013. – Vol. 10, № 4. – P. 459–465.

164. Yamaya, A. Cytokines and proteases involved in pathogenesis of COPD [Text] / A. Yamaya, K. Osanai // Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine. – 2011. – Vol. 69, № 10. – P. 1748–1753.

165. Cytokine inhibition in the treatment of COPD [Text] / G. Caramori, I. M. Adcock, A. Di Stefano, K. F. Chung // International journal of chronic obstructive pulmonary disease. – 2011. – Vol. 9. – P. 397–412.

166. Barnes, P. J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. J. Barnes // Journal of Clinical Investigation. – 2008. – Vol. 118. – P. 3546–3556.

167. Barnes, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms [Text] / P. J. Barnes, S. D. Shapiro, R. A Pauwels // European Respiratory Journal. – 2003. – Vol. 22, № 4. – P. 672–688.

168. Білак, В. М. Клініко-патогенетичні механізми формування обструктивних порушень у хворих на бронхіальну астму [Текст] / В. М. Білак // Проблеми клінічної педіатрії. – 2011. – № 1–2. – С. 55–57.

169. Бутов, Д. О. Оксид азоту при туберкульозі [Текст] / Д. О. Бутов // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – № 3. – С. 66–71.

170. Rahman, I. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD [Text] / I. Rahman, I. M. Adcock // European Respiratory Journal. – 2006. – Vol. 28, № 1. – P. 219–242.

171. Lin, J. L. Current perspectives of oxidative stress and its measurement in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. L. Lin, P. S. Thomas // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 291–306.

172. Ahmad, A. Altered oxidant-antioxidant levels in the disease prognosis of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. Ahmad, M. Shameem, Q. Husain // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2013. – Vol. 17, № 8. – P. 1104–1109.
173. Domej, W. Oxidative stress and free radicals in COPD—implications and relevance for treatment [Text] / W. Domej, K. Oettl, W. Renner // International journal of chronic obstructive pulmonary disease. – 2014. – Vol. 9. – P. 1207–1224.
174. Loukides, S. Oxidative stress in patients with COPD [Text] / S. Loukides, P. Bakakos, K. Kostikas // Current drug targets. – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 469–477.
175. Research progress of the role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD [Text] / M. Guo, J. Wang, N. Zhong, W. Lu // Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases. – 2015. – Vol. 38, № 3. – P. 222–224.
176. Evaluation of the oxidant and antioxidant balance in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / C. Cristovao, L. Cristovao, F. Nogueira, M. Bicho // Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition). – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 70–75.
177. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / C. H. Wiegman, C. Michaeloudes, G. Haji [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology . – 2015. – Vol. 136, № 3. – P. 769–780.
178. Fischer, B. M. COPD: balancing oxidants and antioxidants [Text] / B. M. Fischer, J. A. Voynow, A. J. Ghio // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2015. – Vol. 10. – P. 261–276.
179. Kirkham, P. A. Oxidative stress in COPD [Text] / P. A. Kirkham, P. J. Barnes // Chest. – 2013. – Vol. 144, № 8. – P. 266–273.
180. Процеси перекисного окислення ліпідів та стан активності супероксиддисмутази у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з вторинною імунною недостатністю [Текст] / І. С. Лемко, М. Л. Габор, Д. В.

Решетар [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – № 3. – С. 20–22.

181. MacNee, W. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? [Text] / W. MacNee, I. Rahman // Trends in Molecular Medicine. – 2001. – Vol. 7, № 2. – P. 55–62.

182. Increased oxidative stress in asymptomatic current chronic smokers and GOLD stage 0 COPD [Text] / P. Ryttila, T. Rehn, H. Ilumets [et al.] // Respiratory Research. – 2006. – № 7. – P. 69–78.

183. Yigla, M. Oxidative stress indices in COPD – Broncho-alveolar lavage and salivary analysis [Text] / M. Yigla, Y. Berkovich, R. M. Nagler // Archives of Oral Biology. – 2007. – Vol. 52, № 1. – P. 36–43.

184. Изменения перекисного окисления липидов при бронхиальной обструкции [Текст] / Е. А. Вострикова, О. В. Кузнецова, И. Т. Ветлугаева [и др.] // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 64–67.

185. Габор, М. Л. Стан антиоксидантного захисту, процеси перекисного окислення ліпідів та цитокіновий статус у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] // М. Л. Габор, О. І. Лемко // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 3. – С. 40–42.

186. Фещенко, Ю. І. Хронічне обструктивне захворювання легень і супутня депресія – важлива медико-соціальна проблема [Текст] / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, О. В. Поточняк // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3. – С. 56–58.

187. Stockley, R. A. Biomarkers in COPD: time for a deep breath [Text] / R. A. Stockley // Thorax. – 2007. – Vol. 62, № 8. – P. 657–660.

188. Гаврисюк, В. К. Системные проявления ХОЗЛ: особенности клиники, диагностики и лечения [Текст] / В. К. Гаврисюк // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 7.

189. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty: a BOLD analysis [Text] / P. Burney, B. Kato, C. Janson [et al.] // Thorax. – 2014. – Vol. 69, № 9. – P. 869–870.

190. Рубан, Л. Показники фізичного розвитку та стану дихальної й серцево-судинної системи у студентів, хворих на ХОЗЛ до застосування засобів фізичної реабілітації [Текст] / Л. Рубан // Молода спортивна наука України : збірник наук. праць з галузі фізичного виховання, спорту і здоров'я людини / за ред. Є. Приступи. – Львів, 2013. – Вип. 17, Т. 3. – С. 190–195.

191. Болокадзе, Е. А. Этиология, патогенез и диагностика хронического обструктивного заболевания легких на современном этапе [Текст] / Е. А. Болокадзе // Международный медицинский журнал. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 35–39.

192. Biomarkers in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / G. M. Turino, S. Ma, J. O. Cantor, Y. Y. Lin // Annals of the American Thoracic Society. – 2016. – Vol. 13, № 4. – P. S336–S340.

193. The role of bronchial epithelial cells in the pathogenesis of COPD in Z-alpha-1 antitrypsin deficiency [Text] / L. Pini, L. Tiberio, N. Venkatesan [et al.] // Respiratory research. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 1–10.

194. Silverman, E. K., Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency [Text] / E. K. Silverman, R. A. Sandhaus // The New England journal of medicine. – 2009. – Vol. 360, № 26. – P. 2749–2757.

195. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health [Electronic resource]. – Mode of access : <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/chtbook.htm>; 2009.

196. Chronic obstructive pulmonary diseases surveillance – United States, 1971–2000 [Text] / D. M. Mannino, D. M. Homa, L. J. Akinbami [et al.] // Respiratory Care. – 2002. – Vol. 47, № 10. – P. 1184–1199.

197. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study [Text] / M. G. Foreman, L. Zhang, J. Murphy [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2011. – Vol. 184, № 4. – P. 414–420.

198. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study [Text] / M. L. Varela, M. M. de Oca, R. J. Halbert [et al.] / *European Respiratory Journal*. – 2010. – Vol. 36, № 5. – P. 1034–1041.
199. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease [Text] / E. K. Silverman, S. T. Weiss, M. J. Drazen [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2000. – Vol. 162, № 6. – P. 2152–2158.
200. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? [Text] / I. C. Sorheim, A. Johannessen, A. Gulsvik [et al.] // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65, № 6. – P. 480–485.
201. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / L. Trupin, G. Earnest, M. San Pedro [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2003 – Vol. 22, № 3. – P. 462–469.
202. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. C. Matheson, G. Benke, J. Raven [et al.] // *Thorax*. – 2005. – Vol. 60, № 8. – P. 645–651.
203. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race/ethnic groups: a study of NHANES III data [Text] / E. Hnizdo, P. A. Sullivan, K. M. Bang, G. Wagner // *American Journal of Industrial Medicine*. – 2004. – Vol. 46, № 2. – P. 126–135.
204. Ambient air pollution: a cause of COPD? [Text] / T. Schikowski, I. C. Mills, H. R. Anderson [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2014. – Vol. 43, № 1. – P. 250–263.
205. Samaha, H. M. Total serum Ig E level in COPD patients [Text] / H. M. Samaha, R. E. Amany, N. Eman // *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. – 2015. – Vol. 64, № 3. – P. 573–577.
206. Jin, J. The prevalence of increased serum Ig E and *Aspergillus* sensitization in patients with COPD and their association with symptoms and lung function [Text] / J. Jin, X. Liu, Y. Sun // *CHEST*. – 2016. – Vol. 149, № 4. – P. 374A.

207. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force [Text] / N. M. Siafakas, P. Vermeire, N. B. Pride [et al.] // European Respiratory Journal. – 1995. – Vol. 8, № 8. – P. 1398–1420.

208. Agusti, A. Systemic inflammation and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. Agusti, R. Faner // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 43–46.

209. Особенности иммунного ответа при формировании бронхолегочного воспаления в эксперименте [Текст] / Н. А. Кузубова, Е. С. Лебедева, И. В. Двораковская [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – № 1. – С. 56–61.

210. 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.

211. Юдина, Л. В. Хроническое обструктивное заболевание легких. Не так все безнадежно [Текст] / Л. В. Юдина // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 37–39.

212. Network medicine, multimorbidity and the lung in the elderly [Text] / R. Faner, T. Cruz, A. López-Giraldo, A. Agustí // European Respiratory Journal. – 2014. – Vol. 44. – P. 775–788.

213. Афанасьева, А. Н. Сравнительная оценка уровня эндогенной интоксикации у лиц разных возрастных групп [Текст] / А. Н. Афанасьева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 6. – С. 11–13.

214. Клиническая иммунология [Текст] : учебник для студ. мед. вузов / под ред. А. М. Земскова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 432 с.

215. Дворецкий, Л. И. Пожилой больной ХОБЛ. Антибактериальная терапия инфекционных обострений ХОБЛ [Электронный ресурс] / Л. И. Дворецкий. – Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_3627.htm.

216. Белоусов, Ю. Б. Особенности применения лекарства в гериатрической практике / Ю. Б. Белоусов, М. В. Леонова // Фарматека. – 2008. – № 8. – С.13–19.

217. Хронічне обструктивне захворювання легень. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах : наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html.

218. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень» Наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. №555 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2013_555_HOZL/2013_555hozl_ukrmd.pdf.

219. Особенности этиологии та патогенезу остеопорозу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Л. О. Яшина, М. І. Гуменюк, В. І. Ігнатська [та ін.] // Астма та алергія. – 2013. – № 2. – С. 35–41.

220. Габриэлян, Н. И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях : методические рекомендации [Текст] / Н. И. Габриэлян, Э. Р. Левицкий, А. А. Дмитриев. – М. : Изд-во Московск. ун-та, 1985. – 35 с.

221. Орехович, В. Н. Современные методы в биохимии [Текст] / В. Н. Орехович. – М. : Медицина, 1977. – 268 с.

222. Чеварти, С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах [Текст] / С. Чеварти, И. Чаба, И. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

223. Гриневич, Ю. А. Основы клинической иммунологии опухолей [Текст] / Ю. А. Гриневич, Л. Я. Каменец. – К. : Здоров'я, 1986. – 160 с.

224. Гранд, Х. Я. Сравнительная оценка некоторых методов количественного определения лизоцима в сыворотке крови [Текст] / Х. Я. Гранд, Л. И. Яворский, И. Е. Блумерг // Лабораторное дело. – 1973. – № 5. – С. 300–304.

225. Іванська, Н. В. Практичний посібник з імуноферментного аналізу [Текст] / Н. В. Іванська, О. М. Кислих, О. В. Максименок. – К., 2003. – 48 с.
226. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica [Текст] / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2006. – 31с.
227. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
228. Самсонов, К. В. Возраст, как прогностический признак тяжести течения гнойно-некротических заболеваний легких [Текст] / К. В. Самсонов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010 – № 36 – С. 41–44.
229. Справочник по пульмонологии [Текст] / под ред. А. Г. Чучалина, М. М. Ильковича. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.
230. Global burden of COPD: systematic review and meta analysis [Text] / R. J. Halbert, J. L. Natoli, A. Gano [et al.] // European Respiratory Journal. – 2006. – Vol. 28, № 3. – P. 523–532.
231. Key facts. COPD – European COPD Coalition [Electronic resource]. – Mode of access : <http://www.copdcoalition.eu/about-copd/key-facts>.
232. Hurd, S. S. COPD: good lung health is the key [Text] / S. S. Hurd, C. Lenfant // Lancet. – 2005. – Vol. 366, № 9500. – P. 1832–1834.
233. Фещенко, Ю. І. Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання [Текст] / Ю. І. Фещенко // Нова медицина. – 2005.– № 1.– С. 18–20.
234. Масік, Н. П. Етіопатогенетичні механізми полісистемних порушень у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень [Текст] / Н. П. Масік // Український терапевтичний журнал. – 2007. – № 4. – С. 118–123.
235. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание [Текст] / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104–113.

236. Невзорова, В. А. Системное воспаление и состояние скелетной мускулатуры больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / В. А. Невзорова, Д. А. Бархатова // Терапевтический архив. – 2008. – № 3. – С. 85–90.
237. August, A. G. N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. G. N. August, A. Noguera, J. Sauleda [et al.] // European Respiratory Journal. – 2003. – Vol. 21. – P. 347–360.
238. Andreassen, H. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective [Text] / H. Andreassen, J. Vestbo // European Respiratory Journal. – 2003. – Vol. 22, № 46. – P. 2–4.
239. Масік, Н. П. Роль системного запалення в розвитку остеопенії у хворих на ХОЗЛ [Текст] / Н. П. Масік, В. П. Маленький // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 2. – С. 36–38.
240. Бакалюк О. Й. Синдром ендогенної інтоксикації, механізм виникнення, методи ідентифікації [Текст] / О. Й. Бакалюк, Н. Я. Панчишин, С. В. Дзига // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 1. – С. 11–13.
241. Корякина, Е. В. Особенности патогенетических механизмов эндогенной интоксикации у больных ревматоидным артритом [Текст] / Е. В. Корякина, С. В. Белова // Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 1. – С. 44–48.
242. Continuing to Confront COPD International Surveys: comparison of patient and physician perceptions about COPD risk and management [Text] / A. M. Menezes, S. H. Landis, M. K. Han [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2015. – № 10. – P. 159–172.
243. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs [Text] / J. Maurer, V. Rebbapragada, S. Borson [et al.] // Chest. – 2008. – Vol. 134, № 4. – P. 43–56.
244. National Heart Lung and Blood Institute. Who is at risk for COPD? [Electronic resource]. – Mode of access : <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/copd/atrisk.html>.

245. Chaudiere, J. Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms [Text] / J. Chaudière, R. Ferrari-Iliou // Food and Chemical Toxicology. – 1999. – Vol. 37, № 9–10. – P. 949–962.

246. Зміни показників ендогенної інтоксикації у тварин різного віку при хімічному ураженні печінки [Текст]/ Я. І. Гонський, Є. Б. Дмухальська, М. М. Михалків, Р. М. Кубант // Екологія і ноосферологія. – 2002. – Т. 12, № 3–4. – С. 95–102.

247. Yoshihito, Y. Cell membrane: the red blood cell as a model [Text] / Y. Yoshihito. – Weinheim : Wiley-VCH, 2003. – 454 p.

248. Halliwell, B. Free radicals and metal ions in health and disease [Text] / B. Halliwell // The Proceedings of the Nutrition Society. – 1997. – Vol. 46, № 1. – P. 13–26.

249. Изменение физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу [Текст] / С. А. Сторожок, Л. Ф. Панченко, Ю. А. Филиппович [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 2000. – Т. 63, № 2. – С. 67–70.

250. Фещенко, Ю. И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких [Текст] // Український пульмонологічний журнал. – 2002. – № 1. – С. 5–10.

251. Прооксидантно антиоксидантні процеси та індукція хромосомних аберацій за умов дії на організм ксенобіотиків [Текст] / М. Г. Карнаух, С. В. Гірін, В. Д. Крушевський [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2008. – № 4. – С. 9–13.

252. Регеда, М. С. Роль порушень перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантного захисту в трахеї морських свинок у патогенезі експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотріазоліном [Текст] / М. С. Регеда, М. Л. Байда // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2013. – № 1. – С. 47–51.

253. Иванов, О. С. Состояние про- и антиоксидантной активации у детей с аллергическими заболеваниями респираторного тракта [Текст] /

О. С. Иванов, В. В. Лазарев, Е. В. Гамиева // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 195.

254. Кубышева, Н. И. Растворимые антигены ICAM-1 и ICAM-3 при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Н. И. Кубышева, Л. Б. Постникова, Н. Б. Преснякова [и др.] // Иммунология. – 2009. – № 1. – С. 55–57.

255. Лысикова, М. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов [Текст] / М. Лысикова, М. Вальд, З. Масиновски // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 48–53.

256. Rutgers, S. R. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke [Text] / S. R. Rutgers, D. S. Postma, N. H. ten Hacken [et al.] // Thorax. – 2000. – Vol. 55, № 1. – P. 12–18.

257. Кароли, Н. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология [Текст] / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клиницист. – 2007. – № 1. – С. 13–19.

258. Chang, K. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / K. Chang // European Respiratory Journal. – 2001. – № 34. – P. 50–59.

259. Mukhopadhyay, S. Role of TNF- α in pulmonary pathophysiology [Text] / S. Mukhopadhyay, J. R. Hoidal, T. K. Mukherjee // Respiratory Research. – 2006. – Vol. 125, № 7. – P. 1465–1467.

260. Особливості цитокінового профілю у хворих із загостренням ХОЗЛ на різних стадіях захворювання [Текст] / О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан, К. Ф. Чернушенко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 1. – С. 35–39.

261. Лисенко, Г. І. Цитокіновий дисбаланс у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та можливості його корекції індукторами інтерферону [Текст] / Г. І. Лисенко, Т. О. Ситюк // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 1. – С. 23–25.

262. Лисенко, Г. І. Зміни клітинного та гуморального імунітету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Г. І. Лисенко, Т. О. Ситюк // Сімейна медицина. – 2007. – № 3. – С. 90–94.