

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

**КОРЖ Галина Зіновіївна**

УДК : 616.233-002-08+577.118+577.15

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ  
ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ,  
ІНФІКОВАНИХ CHLAMYDIA PNEUMONIAE**

14.01.27 - пульмонологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ - 2006

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Івано-Франківському державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор

**ОСТРОВСЬКИЙ Микола Миколайович,**

Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України,  
завідувач кафедри госпітальної терапії №2

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, старший науковий співробітник,

**ЯЧНИК Анатолій Іванович,**

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України,  
провідний науковий співробітник клініко-функціонального відділення

доктор медичних наук, професор

**СВІНЦЬКИЙ Анатолій Станіславович,**

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця,  
завідувач кафедри госпітальної терапії № 2

**Провідна установа**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова МОЗ  
України,  
кафедра госпітальної терапії №1, м.Вінниця

Захист відбудеться „27” листопада 2006 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України (03680, м. Київ, вул. М.Амосова, 10)

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

Автореферат розісланий „24” жовтня 2006 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

Бегоулева Ж.Б.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Перед сучасною медициною дедалі більше постає питань, пов'язаних із розвитком новітніх методик виявлення, профілактики та лікування пульмонологічної патології, спрямованих на забезпечення та всебічне сприяння реалізації програм діагностики, адекватної терапевтичної тактики та попередження розвитку ускладнень (Ю.І. Фещенко, 2002, 2003, 2005). В умовах несприятливої демографічної ситуації з негативним приростом населення питання збереження та подовження життя громадян набуває державного значення (В.А. Ющенко, 2005).

Чільне місце серед проблем пульмонології посідають хронічні обструктивні захворювання легень (Ю.І. Фещенко, 2002, 2003, 2005). Частота вказаної патології залишається стабільно високою і, за даними ВООЗ, до 2020 року за соціально-економічними витратами вона посяде 5-те місце в світі (Ю.І.Фещенко, 2002, 2005). Дослідження показують, що дана патологія у середньому діагностується у 4-6% дорослої популяції (Ю.І.Фещенко, 2002). Враховуючи поширеність хронічного обструктивного захворювання легень, за даними Національного інституту серця, легень та крові США, загальні витрати на лікування даної недуги протягом одного року складають 23,9 мільярдів доларів. Смертність при даній патології становить близько 250-300 випадків на 100 тисяч населення у віці 55-84 роки (Ю.І.Фещенко, 2003, 2005). За період 1999-2000 років загальна захворюваність органів дихання в Україні зросла на 16,1 %, а захворюваність хронічним бронхітом – на 3,4%, склавши 236,1 випадки на 100 тис. населення (Ю.І.Фещенко, 2003, 2005).

Ряд науковців відзначає, що клінічний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень змінився, що пов'язують зі збільшенням кількості верифікації атипової мікрофлори, насамперед вірусної та хламідійної інфекції, як етіологічного чинника генерації фази загострення (В.Т.Демидюк та співавт., 2003; В.П.Мельник та співавт., 2003; Ю.І.Фещенко, 2002, 2005). За останні роки розширилися уявлення про роль хламідій у патології людини. Хламідійна інфекція вмикає складні запальні та імунні реакції; тривале антигенне подразнення провокує розлади ряду систем організму, а персистенція в лейкоцитах та лімфоцитах дозволяє збуднику потрапляти практично у всі органи (В.И.Козлова и соавт., 1997; И.И.Мавров, 2001; M.Koroku et al., 2001).

Тому вивчення складних процесів в організмі при хронічному обструктивному захворюванні легень за наявності хламідійної інфекції, особливостей формування регенераторно-відновного потенціалу, є актуальним і буде сприяти покращенню надання медичної допомоги населенню.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Івано-Франківського державного медичного університету „Вивчення клініко-імунологічних, спірографічних, пікфлуометричних особливостей перебігу пневмоній із затяжним перебігом і захворювань, що супроводжуються порушенням бронхіальної прохідності в процесі медикаментозної корекції” (№ держреєстрації 0103U001100). Здобувач є співвиконавцем роботи.

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи є встановлення патогенетичних закономірностей розвитку хронічного обструктивного захворювання легень у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, та розробка на цій основі нових технологій діагностики та лікування.

Для досягнення мети в роботі поставлені наступні задачі:

1. Вивчити у порівняльному аспекті особливості клінічного перебігу, зміни локального захисного бар'єру слизових оболонок респіраторного тракту, імунної відповіді, сурфактанту легень, неспецифічної резистентності при хронічному обструктивному захворюванні легень різних ступенів тяжкості у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*.

2. Встановити клініко-функціональні та патогенетичні критерії необхідності цілеспрямованого пошуку хламідійної інфекції при хронічному обструктивному захворюванні легень.

3. Оцінити вплив загальноприйнятої терапії на клінічні прояви, показники імунної відповіді, неспецифічної резистентності, сурфактанту легень при лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*.

4. Розробити показання та методики застосування сучасної патогенетично обґрунтованої медикаментозної корекції з використанням протектази та кверцетину при лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*.

*Об'єкт дослідження:* хронічне обструктивне захворювання легень у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*.

*Предмет дослідження:* клініко-патогенетичні особливості, діагностика та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, імунофлюоресцентні, статистичні, оцінка системи сурфактанта легень.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Сформульовано концепцію визначальних факторів становлення та прогресування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*. Обґрунтовано погляд на хронічне обструктивне захворювання легень в даних пацієнтів, як на патологічний стан, процеси становлення та прогресування якого визначаються характером самого захворювання, але відрізняються окремими ланками патогенетичних механізмів.

Встановлено зв'язок між показниками імунітету, локальними факторами захисту слизових оболонок респіраторного тракту з активністю сурфактанта легень при хронічному обструктивному захворюванні легень різних ступенів тяжкості у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*. та виявлено збільшення експресії CD95+ на лімфоцитах периферійної крові, що корелює із зменшенням вмісту активованих Т- і В-лімфоцитів та Т-хелперів, вмістом поверхневоактивної фракції системи сурфактанта легень і вказує на активацію механізмів апоптозу при досліджуваній патології. Дістало подальшого розвитку вивчення імунної резистентності, а саме: Т- і В-лімфоцитів, цитокінів та імуноглобулінів сироватки крові, сурфактанта легень при хронічному обструктивному захворюванні легень різних ступенів тяжкості за наявності *Chlamydia pneumoniae*, та оцінка динаміки вказаних показників в процесі корекції запропонованим лікувальним комплексом. Доведено можливість використання вмісту CD95+ лімфоцитів периферійної крові, сурфактанта легень, sIgA та ІЛ-6 в бронхо-альвеолярному вмісті в якості маркерів активності запального процесу при даній патології. Розроблено алгоритм патогенетичного модифікованого лікування з використанням препаратів протектазид та кверцетин при хронічному обструктивному захворюванні легень у осіб, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, та доведено їх ефективність.

**Практичне значення одержаних результатів.** На підставі досліджень сформовано комплекс діагностичних ознак, які дають змогу ствердити розвиток фази загострення хронічного обструктивного захворювання легень при детекції *Chlamydia pneumoniae*. Доведено, що верифікація хламідійної присутності при хронічному обструктивному захворюванні легень супроводжується порушеннями місцевої бар'єрної функції респіраторного тракту, змінами спектру Т- і В-лімфоцитів, цитокіновому каскаді, системах інтерферонів та сурфактанта легень. Встановлено, що відмінними ознаками хронічного обструктивного захворювання легень при детекції *Chlamydia pneumoniae* є: сухий малопродуктивний кашель; субфібрильні рівні температури тіла на фоні вираженого інтоксикаційного синдрому та явищ лейко- та лімфопенії; переважання мікробних асоціацій із перевагою у їх спектрі умовно-патогенних форм (за даними бактеріологічного дослідження харкотиння); виражена катаральна форма запалення та

ознаки атрофії слизової оболонки бронхів, на тлі суттєвого зменшення ознак гнійного запалення та явищ помірного катарального запалення (за даними фібробронхоскопії); дрібносітчатий, перібронхіальний й прикореневий пневмосклероз (за даними рентгенографії). Виділені диференціально-діагностичні критерії генерації фази загострення даної недуги є основою для скорочення терміну діагностичного процесу та формування групи ризику.

Доведено, що в умовах детекції *Chlamydia pneumoniae* при хронічному обструктивному захворюванні легень комплексне лікування з включенням протефлазиду та кверцетину має більш виражений вплив на патогенетичні та клінічні прояви, порівняно з традиційною терапією. Застосування лікувальної програми попереджує можливу реверсію збудника, скорочує термін госпіталізації й дозволяє запобігти прогресуванню патології й розвитку ускладнень.

Результати дослідження впроваджені в практику роботи Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного (пульмонологічне та диференційно-діагностичне відділення) та перинатального центру (відділення екстрагенітальної патології), Чернівецької обласної клінічної лікарні, терапевтичних відділень ТМО Івано-Франківської області. Матеріали роботи використовуються в навчальному процесі на профільних кафедрах Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, Івано-Франківського державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є особистою роботою здобувача. Дисертантом самостійно проаналізована наукова література та патентна інформація з проблемами перебігу хронічного обструктивного захворювання легень в осіб, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, доведена пріоритетність, доцільність і необхідність здійснення роботи, визначено мету, завдання, об'єм та методи дослідження. Автор самостійно формувала групи хворих, проводила клінічні та лабораторні обстеження, обробку результатів клінічних, лабораторних та імунологічних досліджень. Дисертантом проведено статистичний аналіз результатів, написані розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, забезпечено впровадження в практику, узагальнено результати і опубліковано їх.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції, присвяченій 70-річчю заснування кафедри фтизіатрії з курсом пульмонології НМУ (Київ, 2004); VI Міждисциплінарній науково-практичній конференції “Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій” (Київ, 2004); II Всесвітньому конгресі по імунопатології та алергії (Москва, 2004); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Імунологічні аспекти туберкульозу і неспецифічних захворювань органів дихання” (Київ, 2005).

**Публікації.** Основні положення дисертації опубліковані в 7 наукових працях, в тому числі 5 – в фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень. З них самостійних робіт 5, виконаних в співавторстві – 2, в яких фактичний матеріал, основні положення і висновки належать здобувачу.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 171 сторінках основного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та переліку посилань (284 джерел, з них 167 – кирилицею, 117 – латиною), додатків. Робота ілюстрована 34 таблицями та 11 рисунками (10 діаграм, 2 мікрофотографії).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження.** В основі роботи є комплексне клініко-лабораторне дослідження імунної відповіді та локального бар'єру респіраторного тракту, сурфактанта легень 243 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень тяжкого та помірного ступеня тяжкості та їх лікування. У 72 пацієнтів методами імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції ідентифіковано *Chlamydia pneumoniae*. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Верифікацію діагнозу, його формулювання та лікування пацієнтів проводили за матеріалами наказу МОЗ України №311 від 30.12.1999р., а з 2003 року згідно наказу МОЗ України №499 від 28.10.2003 р. - „Інструкція про діагностику, клінічну класифікацію та лікування хронічних обструктивних захворювань легень”.

З метою дослідження обстежені розподілені за групами: I група складалася з 171 хворого із хронічним обструктивним захворюванням легень без верифікації хламідійної присутності. II група – 72 пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі хламідіозу. Для вивчення ефективності запропонованих програм лікування обстежені II групи були розподілені на підгрупи. 1-а підгрупа порівняння складалася з 20 хворих, котрі лікувалися за базовими методиками. 2-а підгрупа – 18 хворих, котрим на фоні базової терапії призначали протеплазид: всередину краплями, нанесеними на цукор 1-й тиждень - по 5 крапель 3 рази на добу; 2-3-й тиждень - по 10 крапель 3 рази на добу; 4-й тиждень – по 8 крапель 3 рази на добу. 3-я підгрупа – 18 хворих, котрі на фоні базового лікування отримували кверцетин по 1,0 грами 3 рази на добу всередину за 30 хвилин до їди, курсом 14 днів. 4-а підгрупа – 16 хворих, котрі крім базової терапії отримували протеплазид і кверцетин у вище означених дозах та курсах.

Всім хворим проводилося загальноклінічне, лабораторно-інструментальне обстеження, спірографія, яка здійснювалася за допомогою апарату „Spirosift-3000” (Японія). Проводили фібробронхоскопію за допомогою фібробронхоскопу „Olympus BF-20” (Японія) із одночасним взяттям бронхоальвеолярної рідини. Використовували імунофенотипування лімфоцитів методом непрямой імунофлуорисценції з використанням моноклональних антитіл [CD3+, CD4+, CD8+, CD24+, CD56+, CD150+, IPO47+, CD95+(Fas/APO-I)]. Визначали лізоцим сироватки крові та бронхо-альвеолярного вмісту за методом О.В.Бухаріна (1974). Методом ІФА (аналізатор “StatFax 303 Plus”) за допомогою реагентів “ПроКон” (ТЗОВ “Протеїновий контур”, Росія) визначали ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, IFN- $\gamma$  та TNF $\alpha$  в супернатанті з лімфоцитів периферійної крові. Рівень ІЛ-6 оцінювали у бронхо-альвеолярному вмісті. Визначення Ig A, M, G сироватки крові і sIgA бронхо-альвеолярного вмісту проводили за методом Mancini et al. в модифікації Е.Г. Ларенко і М.П. Кравченко (1990). Для оцінки поверхневоактивної фракції сурфактанта легень використовували метод Вільгельмі-Люгмера (1998). Статистичну обробку матеріалу здійснювали методами парної статистики, а також використовуючи метод відмінності, з використанням t-критерію Ст'юдента, кореляційного та дисперсного аналізу за допомогою ліцензійного пакету “STATISTICA for Windows®”.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** В процесі виконання дослідження здійснено обстеження та лікування 243 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Серед них чоловіків було 180 (74%) та жінок – 63 (26%). Максимальна захворюваність на дану недугу із супутньою детекцією *Chlamydia pneumoniae* - 32 випадки (44,4%) спостерігалася у віці 35-45 років, що є яскравим свідченням соціальної значущості досліджуваної проблеми. Із суб'єктивних проявів патології найчастіше зауважувався кашель. У 115 (47,5%) хворих наявним був сухий кашель, у решти – супроводжувався виділенням харкотиння. Окремо хочемо вказати, що при хронічному обструктивному захворюванні легень при детекції *Chlamydia pneumoniae* превалював сухий характер кашлю у 69,6%. Задишка в стані спокою відмічалася у 41 (56,5%) хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, а за фізичних навантажень – у 31 (43,5%). В інтактних стосовно хламідійної інфекції осіб задишку в стані спокою відмічали

у 77 (45,1%) хворих, а за фізичних навантажень – у 94 (54,9%). Частими ознаками були й загальна слабкість, швидка втомлюваність, пітливість, що спостерігалось у 97,9% пацієнтів при детекції *Chlamydia pneumoniae* і вказує на вираженість інтоксикаційного синдрому. Менш частим були описані симптоми у хворих I групи. Коробковий відтінок та/чи притуплення перкуторного звуку зафіксовано у 144 (84,2%) пацієнтів у яких не виявлено присутності хламідій та у 59 (82,5%) осіб, де підтверджено *Chlamydia pneumoniae*. Ослаблене везикулярне дихання із жорстким відтінком вислуховувалося у 149 (87,1%), подовження фази видиху – у 146 (85,5%), а множинні сухі свистячі та дзижачі хрипи – у 169 (98,9%) пацієнтів I групи та відповідно у 64 (89,3%), 63 (87,1%) та 69 (96,2%) хворих II групи, де було ідентифіковано *Chlamydia pneumoniae*. Встановлено, що для хворих I групи характерним є переважаючий помірний ступінь тяжкості патології, який виставився у 57,3% випадків. Ідентифікація хламідій супроводжувалась наростанням тяжкості, підтвердженням чому є виставлення у 63,0% випадків важкого ступеня перебігу.

За даними рентгенографії для хронічного обструктивного захворювання легень у хворих, інфікованих хламідіями, частими ознаками були: дрібносітчатий пневмосклероз (89,1% пацієнтів II групи та 78,3% хворих I групи), емфізематозні зміни легень (82,6% пацієнтів II групи та 80,2% хворих I групи), перібронхіальний і прикореневий пневмосклероз (95,6% пацієнтів II та 91,4% хворих I групи). При фібронбронхоскопії пацієнтам I групи переважно ідентифікувалося яскраво виражене катаральне запалення – у 43,7% хворих та гнійне запалення у 29,4% обстежених. Інколи зустрічалося помірне катаральне запалення у 14,5% пацієнтів, структура слизової оболонки бронхів була близькою до нормальної – у 12,4% хворих. При наявності хламідійного інфікування виявлено найбільшу кількість хворих із вираженою катаральною формою запалення – 67,4%, тоді як суттєво зменшилася кількість осіб із гнійним запаленням – до 12,1% та хворих із помірним катаральним запаленням – 9,5% і нормальною структурою слизової оболонки бронхів – 5,2%. У II групі встановлено у 5,8% обстежених атрофію слизової бронхів.

При функціональному обстеженні визначено типову ознаку даної патології – частково зворотню бронхообструкцію. У хворих найвірогіднішим було зниження МШВ<sub>25</sub>, МШВ<sub>50</sub>, МШВ<sub>75</sub> та ОФВ<sub>1</sub> відповідно в 1,78, 1,65, 1,32 та 1,39 рази ( $p < 0,01$ ) при відсутності хламідійного інфікування та в 1,76, 1,69, 1,23 та 1,44 рази ( $p < 0,01$ ) при виявленні *Chlamydia pneumoniae*. Зниження перших трьох показників засвідчило погіршення бронхіальної прохідності на рівні середніх і дрібних бронхів як при детекції хламідійного інфікування, так і при відсутності останнього. Цей факт підтвердило й зниження ОФВ<sub>1</sub>. Зворотність вказаних параметрів при пробі з бронхолітиком не перевищувала 8-10%. Загальні значення ЖЄЛ були зменшені в 1,29 рази ( $p < 0,05$ ) у I групі дослідження та в 1,32 ( $p < 0,05$ ) рази серед пацієнтів, що склали II групу дослідження. Найістотніші відмінності характерні для МШВ<sub>50</sub>. Їхні числові дані були меншими при важкому перебігу даної патології у 1,86 та 1,75 ( $p < 0,01$ ) рази серед хворих, що склали відповідно I та II групи. Залежності досліджуваних показників від наявності чи відсутності хламідійної інфекції нами не помічено. Аналізуючи порушення функції зовнішнього дихання, ми цілком погоджуємося із твердженням ряду авторів (Н.Р.Палеев, 2000; В.Т.Демидюк та співавт., 2003) про те, що вони залежать від ступеня тяжкості, а не від варіанту мікрофлори.

За результатами бактеріологічного дослідження харкотиння пацієнтів у 54,2% випадків виявлено 2-3 види мікроорганізмів одночасно, серед них переважно верифікували: *S. pneumoniae* – у 38,7% випадків при помірному ступені тяжкості та у 34,6% при важкому ступені; *H. influenzae* - у 25,2% випадків при помірному ступені тяжкості та у 29,6% при важкому. Значно рідше верифікувався *S. aureus* – у 13,2% випадків при помірному ступені тяжкості та у 17,1% при важкому ступені. Найбільш рідко ідентифікували *Ps. auruginosa* – у 12,5% випадків при помірному ступені тяжкості та лише у 8,4% при важкому ступені. Дослідження мікрофлори виявили, що при хламідійній

присутності у хворих II групи наявне переважання мікробних асоціацій (2-3 збудника) у 42 (58,7%) пацієнтів з перевагою умовно-патогенних форм. Для хворих I групи частішою була верифікація пневмококової та стафілококової мікрофлори. На наш погляд, переважання серед осіб II групи мікробних асоціацій, пояснюється імуносупресивними впливами, які є притаманними хламідійній інфекції.

Аналіз результатів виявив достовірні зміни вмісту поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень при даному захворюванні відносно із даними у порівняно здорових осіб ( $10,56 \pm 0,68$ ) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). В цілому у хворих на досліджувану патологію відзначалося зниження до ( $6,44 \pm 0,36$ ) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) вмісту сурфактанта легень. Нами встановлено, що наростання тяжкості патології супроводжується дефіцитом - до ( $5,56 \pm 0,31$ ) мкмоль/л ( $p < 0,01$ ) сурфактанта легень. Пояснення отриманих результатів вбачаємо в тому, що за умови наявності хламідій відбувається і кількісне, і якісне виснаження сурфактанта легень, а саме клітинного компоненту - системи макрофагів, у яких за даними ряду авторів (А.М.Солов'єв, 1996; И.И.Мавров, 2001) хламідія здатна персистувати й розмножуватися.

Результати наших досліджень підтвердили визначальну роль імунних порушень у перебігу та прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*. Зокрема, оцінюючи наші дані стосовно субпопуляцій лімфоцитів периферійної крові у хворих II групи дослідження, ми отримали співзвучні результати із повідомленнями низки авторів (Е.И.Шмелев, 2001; В.Т.Демидюк та співав., 2003; С.В.Давыдченко и соавт., 2003; К.Ф.Чернушенко, 2004) стосовно змін у Т-системі імунної відповіді. Разом з тим, наші дослідження суперечать думці окремих авторів (П.Ф.Дудка і співавт., 2003) про інертність Т-опосередкованої ланки імунітету при вказаній патології. Зокрема ми, як і В.В.Родіонова (2002), зафіксували пригнічення функції імунного нагляду зі сторони кілерної фракції лімфоцитів (CD56+) до ( $17,05 \pm 1,23$ )% у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, яке ще більше ( $p < 0,05$ ) поглибилося - ( $14,52 \pm 1,38$ )% за умови детекції хламідіозу. Проте, ми не погоджуємося із даними М.А. Гомберга та співавторів (1996), у роботах яких не виявлено суттєвої різниці між вмістом Т-хелперів, Т-супресорів, загальних В-лімфоцитів при патології, зумовленій персистенцією хламідійної інфекції. Наші дослідження встановили розвиток більш вираженого дефіциту Т-хелперів (CD4+) до ( $35,28 \pm 1,93$ )% ( $p < 0,01$ ) у хворих II групи, порівняно із відсутністю *Chlamydia pneumoniae*. У процесі вивчення динаміки супресорної ланки лімфоцитів периферійної крові (CD8+) отримані результати, які свідчать про депресію до ( $34,14 \pm 2,45$ )% ( $p < 0,01$ ) даної субпопуляції клітин у хворих II групи дослідження та, навпаки, їх збільшення в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) до ( $38,12 \pm 2,33$ )% за умови відсутності хламідій. Наші дослідження перегукуються із висновками інших науковців (М.А.Гомберг и соавт., 1996), котрі, як і ми, не спостерігали патологічних зсувів у спектрі загальних Т-лімфоцитів (CD3+) при детекції хламідійного інфікування. Нами зафіксоване збільшення вмісту активованих Т-лімфоцитів у 1,2 рази ( $p < 0,01$ ) до ( $14,82 \pm 1,18$ )% при хронічному обструктивному захворюванні легень, яке переходить у депресію до ( $9,04 \pm 0,98$ )% (зменшення в 1,4 раза ( $p < 0,05$ )) даної субпопуляції клітин за умови верифікації *Chlamydia pneumoniae*, що вказує на значні розлади в системі Т-клітинної імунної відповіді. На відміну від ряду авторів (О.И.Король, 1990; С.Н.Теплова, 1997) нами не спостерігалось ні нормального стану В-лімфоцитозалежних імунних реакцій, ні їх гіперреактивності. Проте встановлено зменшення до ( $14,25 \pm 1,38$ )% ( $p < 0,05$ ) вмісту загальних В-лімфоцитів (CD24+) при хламідійному інфікуванні на тлі близьких до норми значень даної лімфоцитарної субпопуляції при відсутності *Chlamydia pneumoniae*, яке корелювало ( $r=0,57$ ,  $p < 0,05$ ) із наростанням дефіциту до ( $5,57 \pm 0,46$ )% ( $p < 0,01$ ) активованих В-лімфоцитів (CD150+) за детекції хламідіозу. Окрім цього, аналіз результатів дослідження виявив достовірне збільшення ( $p < 0,05$ ) експресії CD95+(Fas/APO-I) на лімфоцитах у хворих обидвох груп дослідження, порівняно із



даними контролю. Проте, рівень CD95+(Fas/APO-1) при ідентифікації хламідій був у 2,1 рази вищим ніж при їх відсутності й становив  $(6,87 \pm 0,31)\%$  проти -  $(3,25 \pm 0,14)\%$  ( $p < 0,05$ ).

Вивчення змін субпопуляцій лімфоцитів показало, що у всіх обстежених, незалежно від клінічного стану, відзначалося зменшення Т-хелперних, Т-супресорних, NK фракцій клітин, а також депресії активованих Т- і В-лімфоцитів ( $p < 0,05$ ). Вказані зміни спостерігалися на фоні близьких до значень у здорових рівнів загальних Т- і В-лімфоцитів. При цьому для помірного ступеня тяжкості патології кількість CD4+  $(34,12 \pm 2,22)\%$ , CD8+  $(36,45 \pm 2,15)\%$ , CD56+  $(15,23 \pm 1,02)\%$ , IPO47+  $(15,76 \pm 1,53)\%$ , CD150+  $(6,47 \pm 0,21)\%$  знижувалася менше, ніж при тяжких формах патології. Близькими до норми у даної групи обстеження залишалися субпопуляції CD3+  $(71,32 \pm 4,82)\%$  та CD24+  $(15,17 \pm 1,04)\%$  клітин. У крові пацієнтів із тяжким перебігом - особливо різкою була депресія величин Т-хелперів – до  $(31,67 \pm 2,38)\%$ , активованих Т- до  $(8,28 \pm 0,84)\%$  ( $p < 0,01$ ) і В-лімфоцитів до  $(4,96 \pm 0,12)\%$  та NK до  $(12,93 \pm 1,48)\%$  ( $p < 0,05$ ), що можна пояснити виснаженням процесів кооперації лімфоцитарних субпопуляцій через надмірне антигенне навантаження, спричинене тривалою присутністю *Chlamydia pneumoniae*. Особливу увагу привертає збільшення CD95+лімфоцитів у периферійної крові до  $(6,87 \pm 0,31)\%$  ( $p < 0,01$ ) у хворих II групи. Встановлено, що наростання ступеня тяжкості патології супроводжується збільшенням CD95+лімфоцитів: до  $(5,12 \pm 0,42)\%$  ( $p < 0,01$ ) при помірному та до  $(7,03 \pm 0,56)\%$  ( $p < 0,01$ ) при тяжкому. Враховуючи, що для Fas/Fas-L системи не відомо інших функцій, крім активації апоптозу (S.Nagata et al., 2003), отримані дані вказують на наростання останнього при хламідіозі у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та при збільшенні тяжкості патології.

Роботами низки авторів (A.J.Meulenbrock et al., 1996; J.Bousgnet et al., 1998) доведено, що показником функціонального стану В-лімфоцитів є вміст у біологічних рідинах імуноглобулінів і власне тому, на фоні встановленої нами депресії вмісту загальних та, особливо, активованих В-лімфоцитів, логічною ланкою постають виявлені нами зміни спектру імуноглобулінів сироватки крові та бронхо-альвеолярного вмісту у хворих II групи дослідження. Так, зміни характеризувалися збільшенням вмісту IgA до  $(2,75 \pm 0,33)$  г/л ( $p < 0,01$ ), при зменшенні рівнів IgM до  $(1,14 \pm 0,08)$  г/л, IgG до  $(10,37 \pm 1,12)$  г/л ( $p < 0,05$ ), причому дані зміни мали тенденцію до наростання за умови збільшення ступені тяжкості патологічного процесу. Нами зафіксовано зменшення в 1,3 рази до  $(1,31 \pm 0,09)$  г/л ( $p < 0,02$ ) рівня sIgA у бронхо-альвеолярному вмісті, порівняно із даними I групи дослідження. Зміни спектру імуноглобулінів у залежності від ступеня тяжкості ХОЗЛ при хламідійній присутності показали, що у всіх обстежених, залежно від тяжкості патології, фіксувалося наростання ознак вторинного імунодефіциту, який проявлявся зменшенням в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) IgM, в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) - IgG та в 1,2 рази ( $p < 0,01$ ) - sIgA. Особливо хочемо вказати, що дефіцит sIgA у бронхо-альвеолярному вмісті корелював із тяжкістю патології, активацією апоптозу лімфоцитів периферійної крові ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,05$ ).

Ми розділяємо думку О.Ф.Возіанова (1998), Є.М.Нейка та співавт. (2000) стосовно того, що клітинна взаємодія при імунній відповіді ґрунтується на системі цитокінів. Верифікація хламідіозу при досліджуваній патології характеризується, достовірним підвищенням ( $p < 0,05$ ) ІЛ-1 $\beta$  до  $(57,14 \pm 3,15)$  пг/10<sup>6</sup> клітин та TNF $\alpha$  до  $(143,03 \pm 10,22)$  пг/10<sup>6</sup> клітин ( $p < 0,05$ ) у лімфоцитарному пулі. На наявність високих рівнів TNF $\alpha$  у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень при розвитку вторинних бронхоектазів вказують і дослідження Ю.М.Калініченка та співавт. (2004). Нами доповнені ці результати виявленими змінами в цитокіновому профілі при хронічному обструктивному захворюванні легень в осіб, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, в залежності від ступеня тяжкості. Виявлені у хворих II групи дослідження зміни даних трансмітерів розцінені як негативні, адже відомим є факт (W.Gombert et al., 1996; Н.М.Шуба, 2003), що надмірна кількість TNF $\alpha$ , опосередковано через ІЛ-1 $\beta$ , активує проліферацію клітин сполучної тканини, сприяючи фіброзу.

Встановлено, що хронічне обструктивне захворювання легень характеризується тенденцією до збільшення рівня IFN- $\gamma$  у лімфоцитарному пулі до  $(4,48 \pm 0,27)$  пг/10<sup>6</sup> клітин ( $p < 0,05$ ). Згідно з проведеними дослідженнями у хворих II групи, навпаки, показовим є дефіцит IFN- $\gamma$  до  $(1,34 \pm 0,18)$  пг/10<sup>6</sup> клітин порівняно із значеннями у осіб контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Адже відомо (Е.Е.Брагіна и соавт., 1998; В.М.Гранитов, 2000), що тривала дія низьких рівнів IFN- $\gamma$  на епітеліальні клітини призводить до активації синтезу індоламіну, фермента, що запускає кисень- і NADPH+H-залежний феніл-кінуреніновий цикл деградації триптофану, виснаження внутрішньоклітинного пулу якого викликає стрес-реакцію, наслідком якої є формування патологічних форм хламідій та їх антибіотикорезистентність. Роботами В.М. Гранитова (2000) та ряду інших науковців (Y.J.Eguchi et al., 1997; E.Blalock, 2004) чітко висвітлений факт, що високі рівні IFN- $\gamma$  стимулюють так звані "непрофесійні фагоцити" - фібробласти та епітеліальні клітини, що, у свою чергу, веде до зростання адгезивної здатності мембран неуражених клітин і прискорення їх альтерації з формуванням наступного замкненого патологічного кола поширення інфекції. На нашу думку, наведений механізм є однією із ключових ланок впливу на генерацію збільшення тяжкості хронічного обструктивного захворювання легень.

Ми, як і ряд дослідників (Ф.Л.Ершов и соавт., 1996), дотримуємось думки, що недостатність рівнів IFN- $\gamma$  відображається депресією гуморальної ланки імунної відповіді та гальмуванням синтезу ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2. Доказом цього твердження є описані нами вище зміни структури імуноглобулінів периферійної крові та бронхо-альвеолярного вмісту. Згідно з проведеним аналізом рівнів ІЛ-2, з'ясовано, що його вміст, як і вміст ІЛ-4 при верифікації *Chlamydia pneumoniae* був достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ): відповідно  $(101,42 \pm 5,83)$  пг/10<sup>6</sup> клітин та  $(8,14 \pm 0,92)$  пг/10<sup>6</sup> клітин аналогічних показників у I групі дослідження. Слід особливо підкреслити, що характерною ознакою хламідійного інфікування у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень було різке наростання (у 2,6 раза) титрів ІЛ-6 у бронхоальвеолярному вмісті: даний показник за умови відсутності хламідій склав на момент госпіталізації –  $(73,18 \pm 6,13)$  пг/мл, а при верифікації хламідійної інфекції –  $(195,34 \pm 10,54)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Значущою ознакою є поглиблення дефіциту IFN- $\gamma$ , яке наростало при збільшенні тяжкості патології в хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, набуваючи мінімальних величин  $(1,16 \pm 0,13)$  пг/10<sup>6</sup> клітин, при тяжкому перебігу захворювання ( $p < 0,05$ ). Показовим було вагоме наростання рівня ІЛ-6 при тяжкому ступені до  $(218,21 \pm 12,72)$  пг/мл у бронхо-альвеолярному вмісті, яке корелювало із дефіцитом лізоциму ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,05$ ) та зменшенням вмісту поверхнево-активної фракції ССЛ ( $r = -0,81$ ;  $p < 0,05$ ).

Формулюючи концепцію перебігу й прогресування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, ми стверджуємо, що при хламідійній інфекції провідна роль належить Т-хелперам. На наш погляд, поетапність взаємодії хламідійних агентів із імунокомпетентними клітинами можна розглянути в наступному порядку. Під впливом антигенів епітеліальні клітини синтезують IFN- $\gamma$ , який переважно активує імунну відповідь, опосередковану Т-лімфоцитами-хелперами I типу (I.Roitt, 1998; А.Ф.Возианов и соавт., 2000). Паралельно збудники захоплюються антигенпрезентуючими клітинами. Після поглинання бактерій антиген-презентуючі клітини починають синтезувати ІЛ-1 $\beta$ , TNF, ІЛ-12 (D.Miller, 1997). Внаслідок дії ІЛ-1 $\beta$ , забезпечується клітинна ланка імунної відповіді при хламідійній інфекції; іде диференціювання попередників Th<sub>0</sub>-лімфоцитів у Th I типу (В.М.Гранитов, 2000). Останні продукують ІЛ-2, який сприяє дозріванню CD8<sup>+</sup> лімфоцитів, активації NK (неспецифічна ланка захисту) та проліферації Th<sub>0</sub> (J.E.Vries, 2005). Т-лімфоцити-хелпери I типу через IFN- $\gamma$  діють також і на пошкоджені соматичні клітини та антиген-презентуючі клітини. Таким чином відбувається активація NO-синтетази та утворення вільного NO, який максимально сприяє цитолізу хламідійних агентів та має виражений вазодилатуючий та імуномодулюючий ефекти (J.F.Turrens et al., 1999). При достатньому

рівні IFN- $\gamma$ , збудник руйнується, пошкоджені клітини зазнають апоптозу і настає одужання.

При оцінці розладів локального захисного бар'єру нами встановлено, що в інтактних стосовно *Chlamydia pneumoniae* хворих рівень лізоциму сироватки крові був достовірно знижений до  $(7,5 \pm 0,4)$  мг/мл ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з практично здоровими особами. Більша депресія лізоциму в сироватці крові до  $(5,1 \pm 0,7)$  мг/мл зафіксована за умови хламідіозу ( $p < 0,05$ ). Ще різкіше зменшення лізоциму виявлено при дослідженні бронхоальвеолярного вмісту: за умови ідентифікації *Chlamydia pneumoniae* рівень лізоциму становив  $(4,4 \pm 0,3)$  мг/мл, а в інтактних стосовно хламідійного інфікування осіб -  $(7,8 \pm 0,7)$  мг/мл, при даних у ПЗО  $(11,9 \pm 0,5)$  мг/мл ( $p < 0,05$ ). Одночасно нами встановлено, що дефіцит лізоциму і в сироватці крові, і у бронхоальвеолярному вмісті залежав від ступеня тяжкості.

Наведені вище патогенетичні ланки досліджуваної патології зумовлюють необхідність ліквідації не лише інфекції, але й корекції імунітету, відновлення рівноваги локального бронхо-пульмонального захисту та сурфактанта легень. Для посилення впливу на перелічені ланки нас зацікавили препарати протекфлазид (НВК „Екофарм”, Київ, Україна) та кверцетин (“Транули кверцетину”, Борщагівський хімфармзавод, Україна), внаслідок характерних для них протизапальній, антиоксидантній та імуномодулюючій діям.

Застосування загальноприйнятих схем терапії у 20 хворих 1-ої підгрупи сприяло певній клінічній ефективності лікування. Так, вже на кінець першого тижня відзначалося зниження температури тіла, зникали озноби. Проте у 6 (30,0%) хворих 1-ої підгрупи температура зберігалася на високих цифрах. До 8-10 дня лікування в усіх хворих зникло виділення слизисто-гнійного харкотиння. Але, слід відзначити, що кашель або покашлювання, більше вранці та ввечері зберігалися до 14-18 дня лікування у 12 (60,0%) хворих 1-ої підгрупи. Фізикальні зміни (ослаблення дихальних шумів, подовження фази видиху, наявність поодиноких сухих свистячих та дзижачих хрипів) зберігалися до 14-18 дня лікування у 15 (75,0%) з 20 обстежених даної підгрупи дослідження. Для 1-ої підгрупи було характерним збереження задишки при фізичних навантаженнях у 13 (65,5%) хворих протягом 14-18 днів від початку лікування, а у 11 (55,5%) хворих вона зберігалася і після його завершення. В процесі проведення досліджень ми константували збільшення показників ОФВ<sub>1</sub>: в середньому зріс на 14,2%, МШВ<sub>25</sub> – на 7,5%, МШВ<sub>50</sub> – на 17,4%, МШВ<sub>75</sub> – на 15,3% ( $p < 0,01$ ), порівняно із аналогічними даними до початку лікування пацієнтів 1-ої підгрупи дослідження. Як ми бачимо, застосування базових традиційних схем медикаментозної корекції виявилось лише відносно ефективним при лікуванні досліджуваної патології в осіб, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*. У цілому наведені власні дані дослідження співпадають із результатами, отриманими іншими дослідниками (В.В.Родионова, 2002; В.Т.Демидюк та співавт., 2003; А.С.Сенаторов и соавт., 2003), і свідчать про недостатню ефективність традиційної базової терапії. Застосування комплексної терапії, до складу якої входив препарат протекфлазид (2-а підгрупа дослідження) та кверцетин (3-а підгрупа дослідження), дозволило досягти наступних клінічних результатів. Уже на 4-5 добу від початку лікування нормалізувалася температура тіла. Лише у 2 (11,1%) хворих 2-ої та 4 (22,2%) – 3-ої підгруп дослідження температура зберігалася на рівні 37-38°C. Хочемо зазначити, що до 7 доби від початку лікування у 8 (44,4%) хворих 2-ої та 7 (38,9%) – 3-ої підгруп сухий кашель змінювався на продуктивний із виділенням харкотиння серозно-слизового характеру, а у 6 (33,3%) та 5 (27,8%) відповідно – минав повністю. Окрім цього на 8-10 добу лікування покращувався загальний стан пацієнтів, про що свідчили поява апетиту, підвищення загальної активності. Швидка втомлюваність та пітливість зберігалися відповідно у 4 (22,2%) хворих 2-ї та 7 (38,9%) – 3-ї підгруп. Аналіз гемограми на 7 добу від початку лікування засвідчив збереження запально-інтоксикаційного синдрому лише в 2 (11,1%) хворих 2-ї та 3 (16,7%) – 3-ї підгруп дослідження. Причому, необхідно вказати, що у порівнянні із 1-ю

підгрупою, ми не фіксували у хворих 2-ї та 3-ї підгруп виражених зсувів у бік лейкопенії з відносним лімфоцитозом. На відміну від хворих 1-ї підгрупи, на 7 день ми спостерігали збільшення показників ШОЕ вище 15 мм/год тільки у 4 (22,2%) хворих 2-ї та 6 (27,8%) – 3-ї підгруп дослідження. Фізикальні зміни при обстеженні пацієнтів (ослаблення дихальних шумів, подовження фази видошу, наявність поодиноких сухих свистячих та дзижачих хрипів) зберігалися до 10-12 дня лікування у 9 (50,0%) хворих 2-ї та 12 (66,7%) – 3-ї підгруп дослідження. У 10 (55,6%) хворих 2-ї та 13 (72,2%) – 3-ї підгруп на 14-18 добу лікування зберігалася задишка при фізичних навантаженнях, а у 9 (50,0%) хворих 2-ї та 11 (61,1%) – 3-ї підгруп дослідження цей симптом залишався й після лікування, що свідчило про необхідність постійної медикаментозної корекції. Оцінюючи дані спірограм ми зафіксували збільшення показників  $ОФВ_1$  на 17,5% у осіб 2-ї підгрупи дослідження та на 7,9% у хворих 3-ї підгрупи ( $p < 0,01$ );  $МШВ_{25}$  – на 14,8% у пацієнтів 2-ї підгрупи дослідження та на 11,8% у осіб 3-ї підгрупи дослідження ( $p < 0,01$ );  $МШВ_{50}$  – на 26,3% та на 23,5% у відповідних контингентів обстежених 2-ї та 3-ї підгрупи ( $p < 0,01$ );  $МШВ_{75}$  – на 19,7% у хворих 2-ї підгрупи та на 16,9% у осіб 3-ї підгрупи ( $p < 0,01$ ), порівняно із аналогічними даними до лікування.

Отримані нами результати свідчать про вищу активність комплексного лікування досліджуваної патології із використанням препаратів протеплазид та кверцетин у співставленні із ефектом базової терапії. Проте максимально позитивний ефект ми отримали при лікуванні хворих 4-ї підгрупи, де у комплексній терапії застосовано поєднане використання і протеплазиду, і кверцетину. Так у більшості хворих 4-ї підгрупи вже на 4-5 день лікування спостерігалася суттєве зниження чи нормалізація температури тіла, зникали озноби. Тільки у 1 пацієнта даної підгрупи температура зберігалася на рівні 37,5-38°C. Станом на 7-10 добу в 13 (81,3%) хворих суттєво зменшився кашель, а мокрота виділялася лише в ранішні години і мала слизистий характер. Проте, кашель, особливо при зміні положенні тіла та форсованому диханні, зберігався у 5 (31,3%) хворих 4-ї підгрупи до 18-21 дня лікування. Фізикальні зміни при обстеженні пацієнтів (ослаблення дихальних шумів, подовження фази видошу, наявність поодиноких сухих свистячих та дзижачих хрипів) зберігалися до 10-12 дня лікування у 7 (43,7%) хворих. У 8 (50,0%) хворих даної підгрупи на 14-18 добу лікування зберігалася задишка при фізичних навантаженнях, а у 7 (43,7%) хворих цей симптом залишався й після лікування, що свідчило про збереження легеневої недостатності. Проведені спірометричні дослідження підтвердили, як і в решти підгруп, достовірність факту малозворотніх порушень зовнішнього дихання за обструктивним типом. Нами відзначено збільшення показників  $ОФВ_1$  в 1,21 раз ( $p < 0,01$ ),  $МШВ_{25}$  – у 1,13 раз ( $p < 0,01$ ),  $МШВ_{50}$  – у 1,22 раз ( $p < 0,01$ ),  $МШВ_{75}$  – у 1,29 рази ( $p < 0,01$ ) та індекса Тіффно в 1,15 раз ( $p < 0,05$ ).

Одним із найважливіших критеріїв якості терапії при хламідійній інфекції є оцінка елімінації збудника з організму. Нами встановлено, що мінімальною була елімінація збудника в пацієнтів 1-ї підгрупи. У них на 28 день лікування полімеразна ланцюгової реакції дала позитивний результат у 7 (35,0%) обстежених, а через місяць її результати залишалися позитивними у 5 (25,0%) випадках. При порівнянні ефективності терапії в хворих 2-ї і 3-ї підгруп необхідно відзначити більший вплив на видалення хламідій з організму, так на час завершення лікування позитивними результати полімеразної ланцюгової реакції були у 4 (22,2%) обстежених 2-ї та у 5 (27,8%) осіб, котрі належали до 3-ї підгрупи. Через місяць позитивними залишились результати вже тільки у 2 (11,1%) осіб 2-ї та 4 (22,2%) - 3-ї підгруп дослідження. Проте, максимальний ефект отримали за умови використання і протеплазиду і кверцетину. Таке лікування дало можливість констатувати найнижчий серед усіх підгруп рівень позитивних результатів полімеразної ланцюгової реакції: на час завершення лікування – 2 (12,5%), а через місяць лише – 1 (6,25%) випадок.

Отримані позитивні клінічні результати від застосування протеплазиду та кверцетину в комплексному лікуванні досліджуваної патології, підтверджуються й даними ряду

науковців (Л.Т.Малая и соавт., 1990; Т.А.Трибрат., 1997; І.К.Хаєцький та співавт., 2002; О.В.Ромащенко та співавт., 2002; Ю.Н.Гурженко, 2003), котрі використовували вказані засоби при лікуванні кардіологічної, онкологічної, акушерсько-гінекологічної патології. Проте, ми не погоджуємося із думкою деяких авторів (L.E.Silva et al., 1998; Ю.Н.Гурженко, 2003) про те, що отримані сприятливі результати використання протезфлазиду забезпечуються лише безпосереднім впливом на модуляцію вторинного імунodefіцитного стану, а кверцетину - на процеси пероксидації. На наш погляд, більш імовірним є реалізація дії даних препаратів через низку патогенетичних механізмів, що й стало обґрунтуванням вивчення їх впливу на сурфактантну, імунну системи та захисний бар'єр респіраторного тракту.

При контрольному обстеженні хворих на 28 день лікування нами зафіксована незначна позитивна динаміка рівнів CD4+ (до  $35,23 \pm 2,48\%$ ,  $p < 0,05$ ), CD56+ (NK) (до  $16,61 \pm 4,52\%$ ,  $p < 0,05$ ), IPO47+ (HLA-DR+) (до  $10,16 \pm 0,75\%$ ,  $p < 0,05$ ), проте їхні величини залишалися ще далекими від аналогічних у осіб контрольної групи. Слід зауважити, що в процесі дослідження 1-ї підгрупи нами відзначено поглиблення депресії рівнів загальних T- (CD3+) (до  $65,71 \pm 4,09\%$ ,  $p < 0,05$ ) і B-лімфоцитів CD24+ (до  $12,01 \pm 1,33\%$ ,  $p < 0,05$ ), а також – активованих B-лімфоцитів CD150+ (до  $4,35 \pm 0,22\%$ ,  $p < 0,01$ ) та інертність CD8+лімфоцитів (до  $32,44 \pm 2,15\%$ ,  $p < 0,05$ ). Зафіксовані зміни корелювали із збільшенням CD95+клітин (до  $7,13 \pm 0,66\%$ ,  $p < 0,01$ ), що є промінім свідченням недостатньої ефективності базової терапії.

Встановлені зміни лімфоцитарного спектру опосередковано підтверджуються і дослідженнями впливу базової терапії на цитокінову мережу. Зокрема, нами відзначено наближення до норми ІЛ-1 $\beta$  (до  $43,78 \pm 4,17$  пг/10<sup>6</sup> клітин,  $p < 0,05$ ), ІЛ-2 (до  $121,18 \pm 9,26$  пг/10<sup>6</sup> клітин,  $p < 0,05$ ), TNF $\alpha$  (до  $129,14 \pm 10,32$  пг/10<sup>6</sup> клітин,  $p < 0,05$ ), ІЛ-6 у лімфоцитарному пулі (до  $45,41 \pm 3,87$  пг/10<sup>6</sup> клітин,  $p < 0,05$ ) та ІЛ-6 у бронхо-альвеолярному вмісті (до  $118,52 \pm 9,27$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Проте рівні даних трансмітерів продовжували залишатись у кілька разів вищими ( $p < 0,05$ ), а стосовно ІЛ-2 – нижчим ( $p < 0,05$ ), від рівнів аналогічних показників у практично здорових осіб. Що стосується торпідності динаміки ІЛ-6 у лімфоцитарному пулі, а особливо, в бронхо-альвеолярному вмісті, то даний процес може бути пояснений переактивацією локальних макрофагальних клітин в умовах тривалого перевантаження антигенами стимулами хламідій, що знаходить своє підтвердження у встановленій депресії (до  $32,44 \pm 2,15\%$ ,  $p < 0,05$ ) CD8+ лімфоцитів. На подібні порушення вказується у працях К.Ф.Чернушенко та співавт. (2002, 2004), присвячених проблемі імунних порушень при захворюваннях легень. Більш виражену позитивну динаміку при базовій терапії мала величина ІЛ-4, яка на момент завершення лікування зросла в 1,3 рази (до  $10,48 \pm 0,96$  пг/10<sup>6</sup> клітин,  $p < 0,05$ ), що до певної міри є свідченням позитивного впливу проведеної терапії на процес переходу загальних B-лімфоцитів у популяцію CD150+ клітин (активовані B-лімфоцити) з подальшою поліклоновою активацією синтезу імуноглобулінів плазмоцитами. Висвітлені нами припущення щодо даного аспекту знайшли підтвердження при аналізі на момент завершення лікування рівнів Іg у сироватці пацієнтів 1-ї підгрупи, де встановлено достовірне підвищення титрів ІgG ( $p < 0,05$ ) та ІgM ( $p < 0,02$ ). У процесі проведення базової терапії хворих 1-ї підгрупи відзначено торпідність до лікування рівня ІFN- $\gamma$ . Дослідження впливу загальноприйнятих терапевтичних схем на місцеву бар'єрну функцію слизових респіраторного тракту показало незначну дієвість даних методик лікування стосовно відновлення рівнів лізоциму (до  $7,9 \pm 0,6$  мг/мл,  $p < 0,01$ ) та sІgA (до  $1,16 \pm 0,08$  г/л,  $p > 0,05$ ) в бронхо-альвеолярному вмісті, що відповідає результатам досліджень Ю.М.Калініченка та співавторів (2004), проведених при лікуванні хронічного обструктивного бронхіту. Аналіз даних свідчить, що у хворих 1-ї підгрупи у процесі терапії не спостерігається відновлення системи сурфактанта легень до рівнів контролю, її вміст зріс лише до  $(7,85 \pm 0,47)$  мкмоль/л, ( $p < 0,05$ ). Модифікація базової терапії шляхом призначення кверцетину в комплекс лікування хворих 3-ї підгрупи призвела на час її завершення до позитивних змін

рівня оцінюваних лімфоцитарних субпопуляцій: CD4+ (до  $40,78 \pm 2,85\%$ ,  $p < 0,05$ ), CD8+ (до  $35,96 \pm 2,14\%$ ,  $p < 0,05$ ), CD56+ (до  $16,87 \pm 1,41\%$ ,  $p < 0,05$ ), ПНО47+ (до  $10,75 \pm 0,49\%$ ,  $p < 0,05$ ), проте їх значення були ще на 20-30% відхилені від норми. Слід зауважити, що в процесі дослідження 3-ї підгрупи відзначено зростання і рівнів загальних Т-(CD3+) (до  $67,11 \pm 3,21\%$ ,  $p < 0,05$ ) і В-лімфоцитів (CD24+) (до  $14,53 \pm 1,41\%$ ,  $p < 0,05$ ), а також – активованих В-лімфоцитів (CD150+) (до  $6,37 \pm 0,39\%$ ,  $p < 0,05$ ), на відміну від поглиблення депресії їх рівнів у 1-ї підгрупи. Описані зміни супроводжувалися гальмуванням апоптозу лімфоцитів крові (до  $4,02 \pm 0,25\%$ ,  $p < 0,01$ ), чого ми не спостерігали при лікуванні за базовими схемами.

Позитивні зміни субпопуляційного вмісту лімфоцитів знайшли своє відображення в результатах вивчення впливу комплексної терапії із використанням кверцетину на цитокінову мережу. Так нами зафіксована достовірна динаміка в напрямку до нормалізації рівнів ІЛ-1 $\beta$  (до  $41,04 \pm 3,25$  пг/10<sup>6</sup> клітин,  $p < 0,01$ ), ІЛ-2 (до  $134,25 \pm 11,62$  пг/10<sup>6</sup> клітин,  $p < 0,01$ ), TNF $\alpha$  (до  $126,81 \pm 11,62$  пг/10<sup>6</sup> клітин,  $p < 0,02$ ), яка була значно вираженішою, ніж у обстежуваних 1-ї підгрупи дослідження. Показовим у ефективності запропонованої схеми лікування було достовірне зменшення в 2,7 рази (до  $25,28 \pm 1,95$  пг/10<sup>6</sup> клітин,  $p < 0,01$ ) рівнів ІЛ-6 у лімфоцитарному пулі та - в 1,8 рази (до  $108,17 \pm 8,46$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) у бронхо-альвеолярному вмісті. Дискусійними є отримані нами результати щодо ІЛ-4, рівень якого при контрольному визначенні склав ( $12,54 \pm 1,17$ ) пг/10<sup>6</sup> клітин, що було близьким до ефективності базової терапії. Проте пояснення, можливо, ґрунтується на здатності кверцетину шляхом реактивації фагоцитарної активності макрофагів та стимуляції NK призводити до збільшення рівнів IFN- $\gamma$  ( $2,96 \pm 0,25$  пг/10<sup>6</sup> клітин,  $p < 0,05$ ), що власне нами й зафіксовано на час завершення лікування у 3-ій підгрупі дослідження. Наслідком даних процесів була стимуляція гуморальної ланки імунної відповіді посередництвом ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2 та синтезу імуноглобулінів, підтвердженням чого є виявлене нами збільшення рівнів IgG, IgM у сироватці крові, порівняно із хворими, що отримували лише базову терапію.

У процесі проведення лікування у хворих 3-ї підгрупи нами відзначено достатньо виражену позитивну динаміку лізоциму у сироватці крові: до початку лікування цей рівень становив ( $5,3 \pm 0,4$ ) мг/мл, а на момент його завершення - ( $7,7 \pm 0,5$ ) мг/мл ( $p < 0,05$ ); хоча вони й не були рівними величинам у ПЗО ( $9,2 \pm 0,8$ ) мг/мл. Вище наведені дані можна пояснити здатністю кверцетину до реактивації фагоцитарної активності, що сприяє вираженому цитолізу *Chlamydia pneumoniae*, а наслідком - було розвантаження нейтрофілів та збільшення ними синтезу лізоциму. Нами доведено дієвість запропонованої схеми щодо відновлення рівнів лізоциму та sIgA в бронхо-альвеолярному вмісті. Так до початку лікування рівень лізоциму становив ( $5,1 \pm 0,3$ ) мг/мл, а при його завершенні він зріс в 1,7 рази ( $p < 0,01$ ). Рівень sIgA на початку лікування склав ( $1,30 \pm 0,10$ ) г/л, а на момент завершення терапії - ( $1,64 \pm 0,18$ ) г/л, проте це залишалось в 1,3 раз менше ( $p < 0,05$ ) аналогічного показника у ПЗО. Використання препарату кверцетин призводило й до істотного відновлення системи сурфактанта легень ( $p < 0,05$ ) на час завершення терапії, який склав ( $8,05 \pm 0,19$ ) мкмоль/л, при даних у групі контролю ( $10,56 \pm 0,68$ ) мкмоль/л. На нашу думку, відновленню даного параметра сприяють обговорені вище антиоксидантний та протизапальний ефекти кверцетину - шляхом інгібування процесів ПОЛ та завершеного фагоцитозу хламідійних агентів, що вивільняє й спрямовує альвеолярні макрофаги на відновлення пошкоджених та відпрацьованих структур сурфактанта.

Разом з тим, досліджувані параметри імунологічних показників, факторів епітеліального бар'єру респіраторного тракту під впливом лікування з використанням кверцетину були нижчими від нормальних значень, що обґрунтовувало необхідність додаткової корекції патогенетичних ланок досліджуваної патології протефлазидом. Тому 18 хворим 2-ї та 16 пацієнтам 4-ї підгруп на фоні вживання кверцетину в комплексну терапію включено призначення протефлазиду. Первинним ефектом дії препарату є здатність пригнічувати ДНК-полімеразу в клітинах інфікованих вірусами (Н.В.Несторова і

співавт., 2002). Але нас насамперед цікавила властивість протеклазиду, центробіжним механізмом дії спрямованим на систему ендogenous інтерферонів, відновлювати активність клітин макрофагального ряду з наступною модуляцією стану клітинного імунітету та запуску репаративно-регенераторних процесів (М.П.Завелевич і співавт., 2002; І.К.Хаєцький і співавт., 2002; Ю.Н.Гурженко, 2003). Власне тому, здатність протеклазиду до потенціації антимікробної інтерферонопосередкованої дії має неабияку вагу для посилення етіотропної терапії хламідіозу у хворих на досліджувану патологію. Призначення протеклазиду сприяло позитивному модулюючому впливу на субпопуляції лімфоцитів, інтерлейкінів, імуноглобулінів та лізоциму, порівняно із результатами лікування в 1-ій та 3-ій підгрупах дослідження. Так нами констатовано виражену тенденцію до нормалізації CD4+ (до  $41,35 \pm 3,22\%$ ,  $p < 0,05$ ), CD8+ (до  $32,57 \pm 2,16\%$ ,  $p < 0,05$ ), CD56+ (до  $18,07 \pm 0,64\%$ ,  $p < 0,05$ ), IPO47+ (до  $11,32 \pm 0,65\%$ ,  $p < 0,05$ ), CD3+ (до  $69,05 \pm 3,12\%$ ,  $p < 0,05$ ), CD24+ (до  $15,08 \pm 1,54\%$ ,  $p < 0,05$ ) та CD150+ (до  $6,86 \pm 0,45\%$ ,  $p < 0,01$ ) на час повторного обстеження пацієнтів 2-ї підгрупи. Проте, найбільш показовим був вплив використання протеклазиду на вміст Т-супресорних клітин та загальних В-лімфоцитів. Наслідком збільшення CD8+клітин є покращення розпізнавання хламідійного HLA I фрагмента, а наростання CD24+ лімфоцитів свідчить про нормалізацію гуморальної ланки імунної відповіді. Нами відзначено наближення до значень ПЗО ІЛ-1 $\beta$  (до  $35,22 \pm 2,89$  пг/10<sup>6</sup> клітин,  $p < 0,05$ ), IFN- $\gamma$  (до  $3,65 \pm 0,28$  пг/10<sup>6</sup> клітин,  $p < 0,01$ ), TNF $\alpha$  (до  $112,37 \pm 11,75$  пг/10<sup>6</sup> клітин,  $p < 0,05$ ), ІЛ-6 у лімфоцитарному пулі (до  $16,74 \pm 1,08$  пг/10<sup>6</sup> клітин,  $p < 0,05$ ) та ІЛ-6 у бронхо-альвеолярному вмісті (до  $55,66 \pm 4,52$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). В той же час ІЛ-2 та ІЛ-4 – практично набули значень норми. Отримані результати перегукуються із дослідженнями інших авторів (О.В.Ромащенко та співавт., 2002, 2003), які отримали схожі ефекти від застосування протеклазиду при лікуванні гінекологічної патології.

Нормалізація вмісту CD24+ та CD150+ і відновлення ІЛ-4 (до  $13,25 \pm 1,02$  пг/10<sup>6</sup> клітин,  $p < 0,05$ ) під впливом застосування протеклазиду призводять до поліклонової активації синтезу імуноглобулінів плазмочитами, що, при аналізі на час завершення лікування рівнів імуноглобулінів у крові пацієнтів 2-ї підгрупи, відобразалося тенденцією до нормалізації рівнів IgG ( $14,13 \pm 1,27$  г/л,  $p < 0,05$ ), IgA ( $2,66 \pm 0,14$  г/л,  $p < 0,01$ ), IgM ( $1,61 \pm 0,19$  г/л,  $p < 0,01$ ) у сироватці крові та sIgA ( $1,79 \pm 0,14$  г/л,  $p < 0,01$ ) бронхо-альвеолярного вмісту. Виражене наростання лізоциму сироватки крові (до  $8,5 \pm 0,6$  мг/мл,  $p < 0,01$ ) та бронхо-альвеолярного вмісту (до  $10,2 \pm 0,8$  мг/мл,  $p < 0,01$ ), порівняно із значеннями обстежених 1-ї та 3-ї підгруп, свідчить про відновлення під впливом протеклазиду функціональних ресурсів фагоцитуючих клітин.

За умови використання протеклазиду в комплексному лікуванні хворих 2-ї підгрупи дослідження спостерігалася виражена компенсація поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень (до  $9,16 \pm 0,34$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), проти показників у групі порівняння. Проте, найбільш ефективним було поєднане призначення протеклазиду та кверцетину в комплексній терапії хворих 4-ї підгрупи дослідження. Так до початку лікування рівень досліджуваного параметра у пацієнтів вказаної підгрупи становив ( $5,78 \pm 0,47$ ) мкмоль/л, а при визначенні на момент його завершення він, зрісши в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ), склав ( $9,54 \pm 0,55$ ) мкмоль/л.

Описані вище зміни характеризують ефективність використання протеклазиду в комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за умови детекції *Chlamydia pneumoniae*. Проте, максимально виражений ефект щодо нормалізації лімфоцитарних субпопуляцій, цитокінового каскаду, локального епітеліального бар'єра слизових оболонок респіраторного тракту, сурфактантної систем нами отримано при поєднаному використанні протеклазиду та кверцетину. Хочемо виокремити найголовніші механізми дії протеклазиду та кверцетину в комплексному лікуванні даної патології. Відновлення вказаними середниками величин IFN- $\gamma$  до ( $4,04 \pm 0,18$ ) пг/10<sup>6</sup> клітин ( $p < 0,01$ ) запобігає стимуляції так званих "непрофесійних фагоцитів" - фібробластів та епітеліальних клітин, гальмує адгезивну здатність мембран неуражених клітин і

прискорення їх альтерації (Ф.Л.Ершов, 1996; W.Gombert et al., 1996), що забезпечує розрив першого з патологічних ланцюгів прогресування хвороби. Відповідно зменшення  $TNF\alpha$  (до  $104,45\pm 10,03$  пг/ $10^6$  клітин сприяє опосередкованому ІЛ-1 інгібуванню проліферації клітин сполучної тканини, а також зменшенню адгезії лімфоцитів до ендотелію судин і реактивації фагоцитарної активності фібробластів. Блокування ж кожного із вказаних механізмів, через інактивацію фібробластів, запобіжить пневмосклерозу та неоклаогенезу.

Підсумовуючи результати дослідження можна констатувати, що запропоновані та апробовані нами програми лікування мають виражений вплив на головні патогенетичні ланки перебігу та прогресування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*. Їм притаманні простота та доступність, висока клінічна ефективність, відсутність побічних реакцій і ускладнень. Наведені аргументи дозволяють рекомендувати запропоновані методи лікування для широкого впровадження у клінічну практику.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі клініко-лабораторних, функціональних, імунологічних досліджень, вивчення бар'єрної функції слизових оболонок дихальних шляхів, сурфактанта легень дано нове вирішення актуальної задачі пульмонології – удосконалення діагностики, лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, та профілактики розвитку склеротичних змін легеневої тканини шляхом включення в комплекс лікування вітчизняних препаратів кверцетин та протезлазід.

1. Для хронічного обструктивного захворювання легень при детекції *Chlamydia pneumoniae*, на відміну від ситуації, де хламідійна інфекція відсутня, більш характерними ознаками є: сухий малопродуктивний кашель - у 69,6% обстежених; субфібрильні рівні температури тіла (у 42,8% пацієнтів) на фоні вираженого інтоксикаційного синдрому (у 97,9% осіб) та явищ лейко- та лімфопенії (відповідно в 82,3% та у 28,7% обстежених); переважання мікробних асоціацій із перевагою у їх спектрі умовно-патогенних форм у 58,7% хворих (за даними бактеріологічного дослідження харкотиння).

2. При порівняльній оцінці особливостей запального процесу в бронхах за даними фібробронхоскопії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень при детекції *Chlamydia pneumoniae*, порівняно із відсутністю хламідій, частіше виявляється катаральна форма запалення – 67,4% та ознаки атрофії слизової оболонки бронхів - у 5,8% обстежених, тоді як суттєво зменшується кількість осіб із гнійним запаленням – до 12,1% та хворих із помірним катаральним запаленням – 9,5%.

3. Верифікація хламідійної інфекції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, порівняно із перебігом патології у інтактних стосовно *Chlamydia pneumoniae* осіб, супроводжується дисфункцією імунної відповіді, що проявляється депресією рівнів Т-лімфоцитів хелперів (в 1,16 рази,  $p<0,05$ ), активованих Т- (в 1,65 рази,  $p<0,01$ ) і В-лімфоцитів (на 1,41 рази,  $p<0,01$ ), Т-супресорів (в 1,12 рази,  $p<0,01$ ); зменшенням рівнів ІЛ-2 (в 1,47 рази,  $p<0,05$ ), ІЛ-4 (в 1,54 рази,  $p<0,05$ ), ІFN- $\gamma$  (в 3,34 рази,  $p<0,05$ ), при збільшенні показників ІЛ-1 $\beta$  (в 1,26 рази,  $p<0,05$ ),  $TNF-\alpha$  (в 2,21 рази,  $p<0,05$ ) та ІЛ-6 (в 2,46 рази,  $p<0,05$ ); дефіцитом імуноглобулінів класів М (в 1,39 рази,  $p<0,05$ ), G (в 1,68 рази,  $p<0,05$ ) та наростанням титрів IgA (в 1,12 рази,  $p<0,01$ ) в сироватці крові.

4. Перебіг та прогресування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, порівняно із відсутністю хламідій при даній патології, супроводжується депресією в 1,10 рази ( $p<0,05$ ) поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень - до  $6,44\pm 0,36$  мкмоль/л; різкими збільшенням у 2,6 рази ( $p<0,05$ ) вмісту ІЛ-6 - до  $(195,34\pm 10,54)$  пг/мл, у бронхо-альвеолярному вмісті та наростанням в 2,11 рази ( $p<0,05$ ) рівнів CD95+(Fas/APO-I) до  $(6,87\pm 0,31)$ , як маркера активізації механізмів апоптозу лімфоцитів периферійної крові.



5. Маніфестними ознаками хламідійної інфекції при хронічному обструктивному захворюванні легень є розлади локального захисного бар'єру слизових оболонок дихальних шляхів, що проявляються достовірним дефіцитом секреторного імуноглобуліну А (в 1,62 рази,  $p < 0,02$ ) та лізоциму (в 1,80 рази,  $p < 0,05$ ) в бронхо-альвеолярному вмісті, порівняно із значеннями у здорових осіб.

6. Ступінь вираженості вказаних порушень імунної відповіді, локального неспецифічного захисту слизових оболонок дихальних шляхів при хронічному обструктивному захворюванні легень у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, нарастає при збільшенні тяжкості патології.

7. При традиційній базовій терапії хронічного обструктивного захворювання легень у осіб, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, поряд із відносною стабілізацією клініко-лабораторних та функціональних показників ( $p < 0,05$ ), зберігаються розлади імунної відповіді та локального бар'єру слизових оболонок дихальних шляхів, системи сурфактанта легень.

8. Комплексна терапія з включенням вітчизняного препарату кверцетин частково компенсує порушення показників функції зовнішнього дихання ( $p < 0,05$ ), покращує клінічний перебіг захворювання, супроводжується деяким відновленням поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень (до  $8,05 \pm 0,19$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), лізоциму (до  $8,8 \pm 0,5$  мг/мл,  $p < 0,01$ ) і секреторного імуноглобуліну А (до  $1,64 \pm 0,18$  г/л,  $p < 0,05$ ) в бронхо-альвеолярному вмісті на фоні помірного імуномодуючого ефекту та забезпечення елімінації *Chlamydia pneumoniae* у 77,8% пацієнтів.

9. Включення до комплексної терапії препарату протекфлазид сприяє швидшій позитивній клініко-лабораторній динаміці, відновленню показників функції зовнішнього дихання ( $p < 0,05$ ) при хронічному обструктивному захворюванні легень у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, достовірному відновленню показників системного імунітету (субпопуляції лімфоцитів, імуноглобулінів, інтерлейкінів та  $IFN-\gamma$ ), вмісту поверхнево-активної фракції сурфактанта легень (до  $9,54 \pm 0,55$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), хоча не супроводжується компенсацією розладів бар'єрних факторів слизових оболонок органів дихання (лізоцим, секреторний імуноглобулін А) та сприяє повній елімінації хламідій у 89,9% обстежених в порівнянні з приєднанням препарату кверцетин.

10. Поєднане застосування кверцетину та протекфлазиду в комплексному лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень у осіб, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, є найбільш ефективним, бо сприяє швидшому регресу клініко-лабораторної симптоматики (на  $4,75 \pm 0,72$  дні,  $p < 0,05$ ), кращому відновленню функції зовнішнього дихання ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими котрі лікувалися за базовими схемами; відновлює субпопуляційний вміст лімфоцитів периферійної крові; модулює спектр інтерлейкінів та максимально компенсує рівень  $IFN-\gamma$  (до  $4,04 \pm 0,18$  пг/ $10^6$  клітин,  $p < 0,01$ ); стабілізує бар'єрні фактори (лізоцим (до  $11,1 \pm 0,9$  мг/мл,  $p < 0,05$ ), секреторний імуноглобулін А (до  $2,05 \pm 0,12$  г/л,  $p < 0,02$ )) слизових оболонок дихальних шляхів, відновлює вміст поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень (до  $9,54 \pm 0,55$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ) на фоні забезпечення елімінації *Chlamydia pneumoniae* у 93,8% пацієнтів.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Характерними діагностичними маркерами хламідійної інфекції при хронічному обструктивному захворюванні легень є: сухий малопродуктивний кашель; субфібрильні рівні температури тіла; виражений інтоксикаційний синдром; явища лейко- та лімфопенії; переважання мікробних асоціацій (за даними бактеріологічного дослідження харкотиння); частіша ідентифікація виражених катаральних форм запалення та атрофії слизових оболонок бронхіального дерева (за даними фібробронхоскопії) та ознаки дрібносітчатого, перібронхіального й прикорневого пневмосклерозу (за даними рентгенографії).

2. Критеріями активності запального процесу та проміненними ознаками прогресування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у осіб, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, можуть слугувати: збільшення в 5,3 рази ( $p < 0,05$ ) рівня ІЛ-6 у бронхо-альвеолярному вмісті; у 3,0 рази ( $p < 0,05$ ) експресії Fas/APO-I (CD95+лімфоцитів) маркера апоптозу лімфоцитів периферійної крові, а також зменшення поверхнево-активної фракції сурфактанта (в 1,65 рази,  $p < 0,05$ ) та дефіцит рівнів IFN- $\gamma$  в 3,21 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно із даними у практично здорових осіб.

3. При лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, з метою нормалізації зрушень імунної відповіді, відновлення інтерферогенезу, функції системи сурфактанта легень, посилення ефективності протимікробних засобів, профілактики неколагеногенезу й пневмосклерозу та максимальної елімінації хламідійної інфекції до комплексної терапії слід включати вітчизняні препарати протеплазид (всередину краплями, нанесеними на цукор 1-й тиждень - по 5 крапель 3 рази на добу; 2-3-й тиждень - по 10 крапель 3 рази на добу; 4-й тиждень - по 8 крапель 3 рази на добу) та кверцетин (по 1,0 грами 3 рази на добу всередину за 30 хвилин до їди, курсом 14 днів).

### **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Корж Г.З. Особливості цитокінової мережі та системи інтерферонів при хронічному обструктивному бронхіті у осіб, інфікованих *Chlamydia pneumoniae* // Імунологічні аспекти туберкульозу і неспецифічних захворювань органів дихання.-Київ.-2005.-С.75-78.

2. Корж Г.З. Використання протеплазиду у комплексній терапії хронічного обструктивного бронхіту в осіб, інфікованих хламідіями, та його вплив на динаміку імуноглобулінів сироватки крові // Укр. мед. альманах.- 2005.- №1.-С.72-74.

3. Корж Г.З. Вплив базових схем терапії хронічного обструктивного бронхіту у осіб, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, на систему інтерферонів // Галицький лікарський вісник.-2004.- № 4.-С.42-43.

4. Корж Г.З. Вплив препарату протеплазид на деякі імунологічні параметри хворих хронічним обструктивним бронхітом при детекції хламідійної етіології // Імунологія та алергологія.- 2004.-№4.-С.45.

5. Корж Г.З., Островський М.М. Сурфактантна система легень при хронічному обструктивному бронхіті у осіб, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, та шляхи оптимізації її медикаментозної корекції //Галицький лікарський вісник.- 2005.- №4.-С.54-57.

6. Корж Г.З. Стан лізоциму сироватки крові у хворих на хронічний обструктивний бронхіт з верифікованою хламідійною етіологією // Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 70-річчю заснування кафедри фтизіатрії з курсом пульмонології НМУ.- Київ.- 1 жовтня 2004.- С.75-78.

7. Корж Г.З., Островський Н.Н. Интерлейкины как критерий обострения хронического бронхита ассоциированного с хламидийной инфекцией // Материалы II Всемирного конгресса по иммунопатологии и аллергии.- Москва.-14-17 мая 2004.- С.64.

Участь здобувача у написанні роботи полягає у виборі теми, проведенні огляду літератури, опрацюванні даних, узагальненні результатів. Співавтор Островський М.М. приймав участь у формулюванні висновків дослідження.

Участь здобувача у написанні роботи є визначальною і полягає у відборі пацієнтів, виконанні обстежень, статистичному опрацюванні та узагальненні результатів. Співавтор брав участь у формуванні груп дослідження та висновків.

### **АНОТАЦІЯ**

**Корж Г.З. „Клініко-патогенетичні особливості перебігу та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*” – Рукопис.**

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

У дисертації наведені синдромологічні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у осіб інфікованих *Chlamydia pneumoniae*. Визначені зміни в імунній відповіді, захисному бар'єрі слизових оболонок респіраторного тракту та системі сурфактанта легень в залежності від перебігу та ступеня тяжкості патології. Висвітлені патогенетичні моменти становлення та прогресування хронічного обструктивного захворювання легень в залежності від ідентифікації чи відсутності хламідійної інфекції. Запропоновані питання покращення ефективності комплексної терапії хронічного обструктивного захворювання легень у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, диференційованим призначенням лікування з включенням протепфлазиду та кверцетину. Показана його висока ефективність у нормалізації процесів кооперації лімфоцитарних субпопуляцій, системи інтерлейкінів, ендогенних інтерферонів, сурфактанта легень, локальному захисті слизових оболонок респіраторного тракту хворих, зменшенні тривалості лікування, можливості профілактики ускладнень та підвищенні елімінації хламідійної інфекції з організму хворих.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, *Chlamydia pneumoniae*, клініка, діагностика, особливості патогенезу, кверцетин, протепфлазид.

#### SUMMARY

**Korzh G.Z. “Clinico-pathogenetic peculiarities of clinical course and treatment of chronic obstructive lung diseases in cases of *Chlamydia pneumoniae* contamination” – Manuscript.**

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

The thesis lists syndromic peculiarities of clinical course of chronic obstructive lung disease in cases, when patients were infected by *Chlamydia pneumoniae*. The author examines changes in immune response, protective barrier of mucous tunic of respiratory tract and system of lung surfactant depending on clinical course and degree of pathology severity. The thesis elucidates pathogenetic aspects of formation and progress of chronic obstructive lung disease depending on identification or absence of *Chlamydia* infection. The author analyses improvement of complex therapy of chronic obstructive lung disease in cases, when patients were infected by *Chlamydia pneumoniae*. Such improvement is caused by the differentiated prescription of treatment by prtoteflasid and quercetin. The work demonstrates ist high efficiency in normalization of cooperation processes of lymphocytic population, system of interleukines, endogenous interferons, lung surfactant, and local protection of respiratory tract mucous tunic. It also decreases duration of treatment, facilitates prevention of complications and elimination of *Chlamydia* infection in organism.

**Key words:** chronic obstructive lung disease, *Chlamydia pneumoniae*, clinic, diagnostics, pathogenesis peculiarities, quercetin, proteflasid.

#### АННОТАЦИЯ

**Корж Г.З. „Клинико-патогенетические особенности течения и лечения хронической обструктивной болезни легких у больных, инфицированных *Chlamydia pneumoniae*” – Рукопись.**

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

Обследовано 243 больных хронической обструктивной болезнью легких тяжелой и умеренной степени тяжести. Особенности клинико-иммунологических аспектов изучались у 72 больных при идентификации *Chlamydia pneumoniae* и 171 больного с отсутствием данного возбудителя.

С целью изучения эффективности использования предложенных программ лечения хронической обструктивной болезни легких у больных, инфицированных *Chlamydia pneumoniae*, обследованные были разделены на подгруппы в зависимости от назначенной схемы лечения с использованием протеклазида и кверцетина. Контрольная группа составляла 20 практически здоровых лиц.

Методы исследования: общеклиническое исследование больных – с целью диагностики хронической обструктивной болезни легких; лабораторное, иммуноферментное, иммунофлюоресцентное исследование интерлейкинов, субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, лизоцима – с целью оценки иммунного ответа и защитного барьера слизистых респираторного тракта, оценка состояния сурфактанта легких с целью уточнения отдельных звеньев патогенеза. На основании данных клинических, биохимических и иммунологических исследований усовершенствована диагностика и лечение хронической обструктивной болезни легких у больных, инфицированных *Chlamydia pneumoniae*. Для профилактики развития склеротических изменений легочной ткани предложено применение препаратов кверцетин и протеклазид.

Характерными диагностическими маркерами хламидийной инфекции при хронической обструктивной болезни легких являются: сухой малопродуктивный кашель; субфебрильные уровни температуры тела; выраженный интоксикационный синдром; лейко- и лимфопения; преобладание микробных ассоциаций (согласно данным бактериологического исследования выделяемой больными мокроты); более частая идентификация выраженных катаральных форм воспаления и атрофии слизистых оболочек бронхиального дерева (согласно данным фибробронхоскопии) и явления мелкосетчатого перибронхиального и прикорневого пневмосклероза (согласно данным рентгенографии). Синдромологические особенности хронической обструктивной болезни легких у больных, инфицированных *Chlamydia pneumoniae*, заключались в более выраженной дисфункции иммунологической резистентности, что проявляется нарушением процессов кооперации Т- и В-лимфоцитов: депрессией уровней Т-лимфоцитов хелперов, активированных Т- и В-лимфоцитов, Т-супрессоров при одновременном усилении процессов апоптоза лимфоцитов периферической крови; уменьшением уровней ИЛ-2, ИЛ-4, IFN- $\gamma$ , при увеличении показателей ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и ИЛ-6; дефицитом иммуноглобулинов классов М, sIgA на фоне нарастания титров IgA. Особенного внимания заслуживает тот факт, что идентификация хламидийного присутствия при хронической обструктивной болезни легких сопровождается резким увеличением ИЛ-6 в бронхо-альвеолярном содержимом.

Ярким свидетельством хронической обструктивной болезни легких у больных, инфицированных *Chlamydia pneumoniae*, является депрессия защитного барьера слизистых респираторного тракта, которая проявляется дефицитом сурфактанта легких, sIgA и лизоцима в бронхоальвеолярном содержимом. Указанные изменения нарастают при увеличении тяжести течения патологии. Разработаны и апробированы методы комплексного патогенетического лечения заболевания с дифференцированным назначением лечебных комплексов и включением кверцетина и протеклазида. Рекомендовано применение препаратов кверцетин и протеклазид, показана их эффективность в нормализации лимфоцитарных субпопуляций, интерлейкинов, эндогенных интерферонов, локальной защите слизистых респираторного тракта, системы сурфактанта легких; снижении длительности лечения, возможности профилактики осложнений и улучшении элиминации *Chlamydia pneumoniae* из организма больных.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, *Chlamydia pneumoniae*, клиника, диагностика, особенности патогенеза, кверцетин, протеклазид.

