

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

ОСТРОВСЬКИЙ Микола Миколайович

УДК : 616.24-002.1-036.17-085.276.4

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ШЛЯХИ
ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ
ПНЕВМОНІЮ ІЗ ЗАТЯЖНИМ ПЕРЕБІГОМ**

14.01.27 - пульмонологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ - 2005

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Івано-Франківській державній медичній академії МОЗ України.

Науковий консультант:

академік АМН України, доктор медичних наук, професор **НЕЙКО Євген Михайлович**, Івано-Франківська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри факультетської терапії

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **ШУБА Неоніла Михайлівна**, Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, професор кафедри терапії та ревматології

член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор **ПЕРЦЕВА Тетяна Олексіївна**, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри факультетської терапії та ендокринології

доктор медичних наук, професор **ПЕТРЕНКО Василь Іванович** Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, завідувач кафедри фтизіатрії з курсом пульмонології

Провідна установа:

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

Захист відбудеться „28” лютого 2005 р. об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України (03680, м. Київ, вул. М.Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України (03680, м. Київ, вул. М.Амосова, 10).

Автореферат розісланий „22” січня 2005 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Бегоулева Ж.Б.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пневмонія і в новому тисячолітті залишається важливою медико-соціальною проблемою, що зумовлено її поширеністю, високими показниками інвалідизації, смертності, а також суттєвими економічними витратами внаслідок цього захворювання (Ю.М. Мостовий, 1998; Н.Р. Палеев, 2000; Т.О. Перцева, 2003; Н.М. Шуба та співавт., 2003; Ю.І. Фещенко та співавт., 2001, 2003).

Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що серед дорослих захворюваність на негоспітальну пневмонію коливається у діапазоні від 1-11,6 випадків на тисячу та до 25-44 випадків на тисячу осіб старших вікових груп (P.Venkatesan et al., 2001; Ю.І. Фещенко та співавт., 2001, 2003; В.П. Мельник та співавт., 2003). Від негоспітальної пневмонії у світі щорічно помирає близько двох мільйонів людей, що становить 4-7% від захворілих (J. Lim et al., 1998; H.Besmazes et al., 2001; Ю.І. Фещенко та співавт., 2003). У США щорічно діагностується 3-4 млн. хворих на негоспітальну пневмонію, причому в 60 тисяч госпіталізованих дана патологія є безпосередньою причиною смерті (Ю.І. Фещенко та співавт., 2003). У країнах Євросоюзу кількість хворих на негоспітальну пневмонію протягом року перевищує 4,2 млн. осіб (Н.Р. Палеев, 2000; С. Jokinen et al., 2003). У світі дана патологія призводить до щорічної втрати більше, ніж 150 мільйонів робочих днів, спричиняючи витрати на лікування до 10 мільярдів доларів США (Ю.І. Фещенко та співавт., 2003).

Хвороби органів дихання залишаються одними з найпоширеніших і в Україні, їх питома вага серед усіх уперше виявлених захворювань складає 26,1% (Ю.І. Фещенко та співавт., 2001, 2003; В.П. Мельник та співавт., 2003). За останні 10 років захворюваність на негоспітальну пневмонію коливалася від 3,9 до 4,7 випадків на тисячу населення, посідаючи третє місце в структурі захворюваності (Ю.М. Мостовий, 1998; Ю.І. Фещенко та співавт., 2003). Летальність при цій патології становить 1-3% у осіб молодого та середнього віку без супутніх захворювань, серед людей старших вікових груп захворюваність складає вже 17 випадків, а за наявності супутньої патології – до 30 випадків на тисячу осіб (Л.И. Дворецкий, 1996; Ю.І. Фещенко та співавт., 2001, 2003). За даними Ю.І. Фещенко та співавторів (2003), в Україні непрацездатність, зумовлена пневмоніями, становить 13,1 дні на 100 працюючих, а її середня тривалість складає 19,5 дні.

Клініка пневмоній за останні роки помітно змінилася, і, в першу чергу, це пов'язано зі збільшенням випадків (до 30-40%) їх затяжного перебігу, що пов'язують із порушенням загальних і локальних адаптаційно-захисних механізмів людини та виникненням антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів (S. Piscitelli et al., 1994; И.С. Гайдаш та соавт., 1998; Ю.І. Фещенко та співавт., 2003; Е.Ф. Чернушенко, 2003). Розвиток затяжного перебігу негоспітальної пневмонії погіршує прогноз захворювання та значно збільшує витрати на лікування (Л.О. Багрова и соавт., 2000; Н.М. Шуба та співавт., 2003; Ю.І. Фещенко та співавт., 2003). У зв'язку з цим зрозумілою є зацікавленість особливостями негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом. На заваді вирішення проблеми її діагностики і лікування стоять недосконалість уявлень щодо патогенетичних ланок виникнення та перебігу даного захворювання, а також причин, що сприяють прогресуванню резистентності збудників до антибіотикотерапії.

Широка гама механізмів пролонгації негоспітальної пневмонії залишається дискусійною (А.Н. Кокосов, 1998; Ю.М. Мостовий, 1998; А.М. Земсков и соавт., 1998; А.Г. Чучалин и соавт., 1998; Н.Р. Палеев, 2000; В.І.Петренко та співавт., 2001). Під впливом постійного викиду великої кількості трансмітерів запального процесу та надмірної антигенної агресії при пролонгації запального процесу виникають зміни, що призводять до зривів саногенетичних механізмів захисту (В.С. Пауков и соавт., 1996; Е.Ф. Чернушенко и соавт, 2003). Не однозначну оцінку мають питання щодо ролі молекулярних посередників імунних реакцій – інтерлейкінів, локального бронхо-альвеолярного захисту та сурфактантної системи у формуванні сприятливих умов для затяжного розсмоктування пневмонічного інфільтрату (А.В. Кононов и соавт., 1997; А.Н. Маянский и соавт., 1997; Е.Ф. Чернушенко, 2003;).

Виявлення закономірностей патологічних порушень на рівні міжклітинної взаємодії, на нашу думку, дасть змогу на більш ранніх етапах попереджувати і розпізнавати пролонгацію перебігу негоспітальної пневмонії та застосовувати адекватні програми її лікування. Актуальним аспектом терапії пульмонологічної патології є й вплив на імунологічні порушення (В.И. Кресюн и соавт., 1993; А.М. Земсков и соавт., 1998; Н. Hodden, 1996; Е.Ф. Чернушенко, 2003). Не вивчені залишаються можливості корекції патогенетичних механізмів при затяжному перебігу негоспітальної пневмонії шляхом використання вітчизняних препаратів природного походження з репаратними, протизапальними, антиоксидантними та імуномодулюючими властивостями – ербісолу (ТОВ „Ербіс”, Київ, Україна) та ліпіну (“Ліпін”, ЗАО „Биолек”, Харків, Україна).

Відсутність комплексних досліджень, присвячених уточненню патогенетичних ланок, удосконаленню діагностики, встановленню чітких прогностичних критеріїв розвитку пролонгації запального процесу, оптимізації лікування і запобігання виникненню загрозливих для життя ускладнень на тлі затяжного перебігу негоспітальної пневмонії обґрунтовують актуальність виконання даної дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота пов'язана з основним науковим напрямком Івано-Франківської державної медичної академії "Розробка нових медичних технологій та стандартів якості діагностики, профілактики та лікування найважливіших неінфекційних захворювань", що виконується групою академіка АМН України Є.М.Нейка в рамках програми СІNDІ ВООЗ. Дисертаційне дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри госпітальної терапії №2 „Вивчення клініко-імунологічних та пікфлуометричних особливостей протікання пневмоній із затяжним перебігом і захворювань, що супроводжуються порушенням бронхіальної прохідності в процесі медикаментозної корекції” (№ держреєстрації 0103U001100). Здобувач є співвиконавцем першої та відповідальним виконавцем другої роботи.

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є встановлення патогенетичних закономірностей розвитку та морфологічних особливостей затяжного перебігу негоспітальної пневмонії і розробка на цій основі нових технологій діагностики та лікування.

Для досягнення мети дослідження в роботі поставлено наступні задачі:

1. Вивчити у порівняльному аспекті особливості клінічного перебігу, зміни локального захисного бар'єру слизових оболонок респіраторного тракту, імунної відповіді, системи сурфактанту легень, систем гемокоагуляції та фібринолізу, морфологічних змін легеневої тканини при негоспітальній пневмонії із затяжним перебігом різних форм тяжкості.

2. Встановити клініко-патогенетичні та морфологічні критерії діагностики пролонгації перебігу негоспітальної пневмонії.

3. Оцінити вплив загальноприйнятої терапії на клінічні прояви, показники імунної відповіді, неспецифічної резистентності, сурфактанту легень, системи гемокоагуляції та фібринолізу при лікуванні хворих із затяжним перебігом негоспітальної пневмонії.

4. Вивчити терапевтичний вплив монотерапії ліпіном та ербісолом на клінічні прояви, стан імунної відповіді, систем гемокоагуляції та сурфактанту легень, локальний захисний бар'єр слизових оболонок респіраторно тракту у хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом.

5. Визначити вплив поєданого використання ербісолу та ліпіну в комплексній терапії затяжного перебігу негоспітальної пневмонії на клінічні прояви, локальний захисний бар'єр слизових оболонок дихальних шляхів, імунну відповідь, сурфактант легень, систему гемокоагуляції та фібринолізу.

6. Розробити показання та методики застосування патогенетично обґрунтованої медикаментозної корекції з використанням ербісолу та ліпіну при лікуванні негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом.

Об'єкт дослідження: негоспітальна пневмонія із затяжним перебігом.

Предмет дослідження: клініко-патогенетичні особливості, діагностика та лікування негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом.

Методи дослідження: загальноклінічне дослідження хворих – для діагностики негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом; лабораторне, імуноферментне визначення цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІFN- γ та TNF α в лімфоцитарному пулі (ІЛ-6 в бронхо-альвеолярному вмісті), імуноглобулінів А, М, G сироватки крові та sIgA бронхо-альвеолярного вмісту; лізоциму в сироватці крові та бронхо-альвеолярному вмісті; імунофлюоресцентне дослідження субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів [CD3+, CD4+, CD8+, CD24+ (ІПО 24+), CD56+ (NK), CD150+ (ІПО 3+), ІПО47+ (HLA-DR+), CD95+ (Fas/APO-I)] – з метою оцінки імунної відповіді та локального захисного бар'єру слизових оболонок дихальних шляхів. Проводили оцінку поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень; визначення кількості фібриногену, динаміку тромбопластин-тромбінової активності визначали за допомогою аутокоагуляційного тесту; патогістологічне дослідження аутопсійного матеріалу легеневої тканини – з метою уточнення окремих ланок патогенезу.

Наукова новизна одержаних результатів. Сформульовано концепцію визначальних факторів виникнення, патогенетичних механізмів прогресування та морфологічних ознак затяжного перебігу негоспітальної пневмонії.

Обґрунтовано погляд на затяжний та звичайний перебіги негоспітальної пневмонії як на патологічні стани, процеси становлення та прогресування яких визначаються характером самого захворювання, але відрізняються окремими ланками патогенетичних механізмів, у зв'язку з чим їм притаманні специфічні клінічні та диференційно-діагностичні особливості.

Уперше встановлено взаємозв'язок між показниками системного імунітету, локальними факторами захисту слизових оболонок респіраторного тракту, згортальної системи крові з морфологічними особливостями легеневої тканини та активністю сурфактанту легень у хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом різних ступенів тяжкості.

Уперше виявлено збільшення експресії CD95+ на лімфоцитах периферійної крові, що корелює із зменшенням активованих Т- і В-лімфоцитів та Т-хелперів, вмістом поверхневоактивної фракції системи сурфактанту легень і вказує на активацію механізмів апоптозу трансформованих клітин у хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом, що залежить від ступеня тяжкості.

Дістало подальшого розвитку дослідження показників імунної резистентності, а саме: субпопуляційного спектру Т- і В-лімфоцитів, цитокінового профілю та складу імуноглобулінів сироватки крові, систем сурфактанту легень, гемкоагуляції та фібринолізу при негоспітальній пневмонії із затяжним перебігом різних ступенів тяжкості та оцінка динаміки вказаних показників в процесі медикаментозної корекції запропонованим лікувальним комплексом.

На підставі проведеного дослідження отримано пріоритетні дані та доведено можливість використання показників вмісту CD95+ лімфоцитів периферійної крові, поверхневоактивної фракції сурфактанту легень, sIgA та ІЛ-6 в бронхо-альвеолярному вмісті в якості маркерів активності запального процесу та можливої пролонгації перебігу негоспітальної пневмонії.

Вперше представлено оцінку впливу пролонгації перебігу негоспітальної пневмонії на морфологічну структуру легеневої тканини.

Розроблено нові алгоритми патогенетичного модифікованого лікування з використанням вітчизняних препаратів ербісолу та ліпіну при негоспітальній пневмонії із затяжним перебігом та доведено їх високу терапевтичну ефективність.

Новизна та пріоритетність проведених досліджень підтверджені отриманою автором у 2003р. Премією АМН України за серію робіт присвячених проблемі затяжного перебігу негоспітальних пневмоній.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі проведених досліджень сформовано комплекс необхідних діагностичних ознак, які дають змогу ствердити розвиток затяжного перебігу негоспітальної пневмонії.

Виділені диференціально-діагностичні критерії пролонгації перебігу даної патології є основою для скорочення терміну діагностичного процесу та формування групи найвищого ризику.

Доведено, що пролонгація перебігу негоспітальної пневмонії супроводжується вираженими порушеннями бар'єрної функції респіраторного тракту, стійкими порушеннями в системі кооперації Т- і В-лімфоцитів, цитокіновому каскаді, системі ендогенних інтерферонів, сурфактантній та гемкоагуляційній системах.

В якості діагностичних критеріїв та ефективності медикаментозної корекції затяжного перебігу негоспітальної пневмонії запропоновано використовувати вміст sIgA, лізоциму, поверхнево-активної фракції системи сурфактанту легень та ІЛ-6 в бронхо-альвеолярному вмісті, рівень експресії Fas/APO-I (CD95+) та окремі показники цитокінового профілю в сироватці (ІЛ-4, ІЛ-6, IFN- γ).

Застосування традиційних програм лікування негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом, забезпечує відносну корекцію клініко-лабораторної

симптоматики процесу зі збереженням стійких порушень системного імунітету, сурфактантній та гемокоагуляційній системах, локальному захисному бар'єрі слизових оболонок вентиляційного тракту.

В умовах розвитку затяжного перебігу негоспітальної пневмонії комплексне лікування з включенням ербісолу та ліпіну має більш виражений вплив на патогенетичні та клінічні прояви, порівняно з традиційною терапією і з лікувальним комплексом, що включає лише один із вказаних середників.

Диференційоване застосування запропонованих лікувальних програм у хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом дозволяє скоротити термін перебування на стаціонарному лікуванні та запобігти у подальшому розвитку ускладнень.

Результати дослідження впроваджені в практику роботи обласного фтизіопульмонологічного центру, обласного перинатального центру (відділення екстрагенітальної патології), пульмонологічне відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В.Скліфосовського, Чернівецької обласної клінічної лікарні, терапевтичних відділень ТМО Івано-Франківської, Тернопільської областей. Матеріали роботи використовуються в навчальному процесі на профільних кафедрах Івано-Франківської державної медичної академії, Буковинської державної медичної академії, Української медичної стоматологічної академії. За результатами дослідження отримано Державний Патент України та 2 пріоритетні довідки на запропоновані способи діагностики затяжного перебігу негоспітальної пневмонії.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою роботою здобувача. Дисертантом самостійно проаналізована наукова література та патентна інформація з проблеми розвитку та прогресування затяжного перебігу негоспітальної пневмонії, доведена пріоритетність, доцільність і необхідність здійснення роботи, визначено мету, завдання, об'єм та методи дослідження, якими досконало оволодів, пройшовши стажування та отримавши допуски до роботи за сучасними імуноферментними та імунофлуоресцентними методиками (сертифікати №118, від 30.11.96 р. та №1094, від 12.11.99 р.). Автор самостійно проводив формування груп хворих, клінічні та лабораторні обстеження, первинну обробку результатів клінічних, лабораторних та імунологічних досліджень. Пошукувач самостійно здійснив морфологічне та патогістологічне дослідження препаратів легеневої тканини. Дисертантом проведено статистичний аналіз результатів, написані всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено в опублікованих працях. Узагальнив результати досліджень і опублікував їх в наукових працях.

Робота виконана на базі обласного клінічного фтизіопульмонологічного центру (м.Івано-Франківськ). Дослідження імунологічних показників здійснювалося міжкафедральною лабораторією імуноферментного аналізу на базі кафедри факультетської терапії Івано-Франківської державної медичної академії (зав. кафедри – проф., академік АМН України Є.М.Нейко). Виконання морфологічного та патогістологічного дослідження здійснено на кафедрі гістології та ембріології людини (зав. кафедри – проф. О.І.Дельцова). Автор вдячний співробітникам цих підрозділів академії за надану допомогу.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на V-ому світовому конгресі IMSYDC (Катовіци, Польща, 2000); III і IV Українських конференціях молодих учених, присвячених пам'яті академіка В.В.Фролькіса (Київ, 2002, 2003); VI-ому міжнародному медичному конгресі молодих учених (Тернопіль, 2003); Всеукраїнській з міжнародною участю науково-практичній конференції „Актуальні проблеми пульмонології з супутньою патологією серцево-судинної, нефрологічної систем, шлунково-кишкового тракту та ЛОР-органів” (Полтава, 2001); міжнародній науково-практичній конференції „Проблеми післядипломної освіти у класичному університеті України та актуальні питання сімейної медицини” (Ужгород, 2001); IV-ій Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю „Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов” (Харків, 2002); III-ому з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (Київ, 2003); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю „Сучасні методи діагностики і лікування в клініці внутрішніх хвороб” (Вінниця, 2004); підсумкових науково-практичних конференціях Івано-Франківської державної медичної академії (Івано-Франківськ, 2001, 2002, 2003). Дисертаційна робота апробована на спільному засіданні кафедр терапевтичного профілю та наукової комісії Івано-Франківської державної медичної академії 31 березня 2004 р.

Публікації. Основні положення дисертації опубліковані в 45 наукових працях, в тому числі 25 – в фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень. З них самостійних робіт 18, виконаних в співавторстві – 7, в яких фактичний матеріал, основні положення і висновки належать здобувачу. За результатами дослідження видано навчально-методичний посібник „Пневмонія. Етіологія. Патогенез. Клініка. Технології антибактеріальної терапії”; отримано Державний Патент України „Спосіб лікування затяжних пневмоній” (№49572 А Україна, А61К31/00) та 2 пріоритетні довідки на запропоновані способи діагностики затяжного перебігу негоспітальної пневмонії.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 262 сторінках основного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та переліку посилань (488 джерел, з них 333 – кирилицею, 155 – латиною), додатків. Робота ілюстрована 30 таблицями та 22 рисунками (11 діаграм, 13 мікрофотографій).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. В основу дослідження лягло комплексне клініко-лабораторне дослідження стану імунної відповіді та локального бар'єру слизових оболонок респіраторного тракту, вмісту поверхнево-активної фракції сурфактанту легень, стану згортальної та фібринолітичної активності крові 350 хворих із звичайним та затяжним перебігом негоспітальної пневмонії та їх лікування у клініці. Контрольну групу склали 28 практично здорових осіб.

Формулювання діагнозу негоспітальної пневмонії проводили за матеріалами наказу МОЗ України №311 від 30.12.1999р., а з 2003 року згідно нового наказу МОЗ України №499 від 28.10.2003 р. - „Інструкція про негоспітальну пневмонію у

дорослих: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія”. Для дослідження особливостей клініко-патогенетичних аспектів перебігу негоспітальної пневмонії обстежені хворі були розподілені на наступні групи: I-а група складалася з 58 осіб із звичайним перебігом негоспітальної пневмонії; II-а група – 292 пацієнти із затяжним перебігом патології.

З метою вивчення ефективності запропонованих програм лікування затяжного перебігу негоспітальної пневмонії обстежені були розподілені на підгрупи залежно від призначеної терапії. I-а підгрупа складалася з 67 хворих, котрі лікувалися за загальноприйнятими базовими методиками. II-а підгрупа – 75 хворих, котрим на фоні базової терапії призначали препарат ербісол: по 2,0 мл дом’язово 1 раз на добу – 10 днів, відтак 4 дні 2 рази на добу по 2,0 мл дом’язово. III-я підгрупа – 75 хворих, котрі на фоні базового лікування отримували препарат ліпін по 0,5 грами 2 рази на добу доведено, курсом 7 днів. IV-а підгрупа – 75 хворих, котрі окрім базової терапії отримували ербісол і ліпін у вище означених дозах та курсах. Всі дослідження проводилися нами за єдиною схемою: до початку та на 14 день від моменту підтвердження затяжного перебігу негоспітальної пневмонії та початку лікування.

Об’єктом морфологічного дослідження слугував автопсійний матеріал легеневої тканини від 20 померлих, які хворіли на негоспітальну пневмонію зі звичайним (10 випадків) і затяжним (10 випадків) перебігом.

Критеріями ефективності лікування були: нормалізація температури тіла; відсутність інтоксикаційного синдрому, дихальної недостатності та гнійного харкотиння; кількість лейкоцитів крові менше $10,0 \times 10^9/\text{л}$; наявність позитивної динаміки при рентгенографії органів грудної клітки.

Для імунофенотипування субпопуляцій T- і B-лімфоцитів методом непрямої імуофлуорисценції з використанням моноклональних антитіл [CD3+, CD4+, CD8+, CD24+ (IPO 24+), CD56+ (NK), CD150+ (IPO 3+), IPO47+ (HLA-DR+), CD95+ (Fas/APO-I)], лімфоцити виділяли з периферійної крові за методом Л.Б.Хейфец, В.Ф.Абалкіна (1973). Визначення активності лізоциму сироватки крові та бронхо-альвеолярного вмісту проводили за методом О.В.Бухаріна (1974). Визначення ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІFN- γ та TNF α проводили в супернатанті з лімфоцитів периферійної крові, отриманому після безкисневої інкубації та центрифугування. Рівень ІЛ-6 оцінювали ще й у бронхо-альвеолярному вмісті. Дані параметри оцінювали методом ІФА (аналізатор “StatFax 303 Plus”) за допомогою реагентів “ПроКон” (ТЗОВ “Протеїновий контур”, Росія). Визначення імуноглобулінів А, М, 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 модифікований нами метод Вільгельмі-Люгмера (1998). Визначення фібриногену проводили за методом Р.А.Рутберга (1986), динаміку тромбопластин-тромбінової активності визначали за допомогою аутокоагуляційного тесту за А.Берхардом (1986). Патогістологічний аналіз проводили за допомогою аналізатора зображень, який конструктивно складається з мікроскопа Axioskop, відеокамери JVC ТК-1070Е, персонального комп’ютера, оснащеного фреймграббером Fly Video EZ. Для калібрування аналізатора зображень використовували тестовий зразок "МИРА" (ГК 7.216.028-01, виробництво НДІ "Квант").

Статистичну обробку матеріалу здійснювали методами парної статистики, а також використовуючи метод відмінності, з використанням t-критерію Ст'юдента, кореляційного та дисперсного аналізу за допомогою пакету "STATISTICA for Windows®".

Результати власних досліджень та їх обговорення. В процесі виконання дисертаційного дослідження проведено поглиблене клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження та лікування 350 хворих на негоспітальну пневмонію. Серед них чоловіків було 202 (71%) та жінок – 148 (29%). Серед хворих із звичайним перебігом негоспітальної пневмонії переважали люди більш молодого віку (до 45 років). Нами фіксувалася максимальна захворюваність на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом - 147 хворих (42,0%) у найбільш працездатному віці - 45-60 років. Найбільш частим передуючим фоном для негоспітальної пневмонії, у 223 (63,7%) пацієнтів було переохолодження та застудні захворювання. Пневмонії у минулому відзначали 78 (22,3%) хворих.

Нами не спостерігалось достовірних відмінностей у частоті виявлення таких ознак, як підвищення температури тіла, задишки, посилення голосового тремтіння, притуплення перкуторного звуку, ослаблення везикулярного дихання та наявності вологих хрипів при обстеженні пацієнтів із затяжним і звичайним перебігом негоспітальної пневмонії.

Більш частими ознаками затяжного перебігу негоспітальної пневмонії були: загальна слабкість, швидка втомлюваність, пітливість, на яку вказували всі пацієнти II-ої групи дослідження проти 90,3% - I-ої групи; ослаблення голосового тремтіння, яке ідентифікували у 7,2% випадках серед хворих II-ої групи, проти лише 2,1% випадків серед хворих, що склали I-у групу дослідження. Задишка при незначному фізичному навантаженні та крепітація, навпаки, були характерними для звичайного перебігу негоспітальної пневмонії. Дані симптоми ідентифікувалися відповідно у 64,2% випадків та 55,1% випадків серед осіб I-ої групи дослідження, проти – 32,2% випадків та 13,3% випадків серед хворих II-ої групи дослідження.

Діагноз негоспітальної пневмонії підтверджували результатами рентгенологічного дослідження. За клініко-рентгенологічними ознаками двобічний процес був у 129 пацієнтів (36,8%), однобічний - у 221 (63,2%). У 218 хворих (62,4%) негоспітальна пневмонія була правобічною, а у решти - патологія підтверджувалася у лівій легені. Найбільш частою локалізацією патології були 4-ий, 8-ий та 9-ий сегменти правої та 4-ий, 6-ий, 7-ий сегменти лівої легені.

При вивченні мікрофлори харкотиння у обстежених нами пацієнтів у 60,3% випадків виявлено 2-3 види мікроорганізмів одночасно, серед них переважно верифікували: стрептококи – зеленящий – у 23,2% випадків, гемолітичний – у 15,3% випадків; стафілококи – золотистий - у 15,7% випадків, епідермальний – у 13,6% випадків; пневмококи – у 18,2% випадків, ентерококи - у 4,5% випадків; кишечна паличка – у 6,2% випадків, синьогнійна паличка – у 3,3% випадків. Дослідження мікрофлори харкотиння виявили, що при затяжному перебігу негоспітальної пневмонії наявними є переважання мікробних асоціацій (2-3 збудника) у 217 (74,2%) хворих з перевагою у їх спектрі умовно-патогенних форм – у 188 (64,3%) обстежених. На нашу думку, факт переважання серед обстежених нами пацієнтів затяжного перебігу негоспітальної пневмонії, з характерними для

неї ознаками вторинної імуносупресії, зумовлює і пояснює більшу частоту виявлення умовно-патогенної мікрофлори. Для звичайного перебігу негоспітальної пневмонії характерною була частіша верифікація пневмококової природи захворювання.

У 61,2% випадків серед обстежених II-ої та у 46,1% - I-ої груп дослідження при поступленні в стаціонар на основі клінічних та спірографічних даних виявлено порушення функції зовнішнього дихання, що проявлялося різною вираженістю дихальної недостатності. При цьому, порушення зовнішнього дихання мали переважно змішаний характер і супроводжувалися зниженням ЖЄЛ (I ступінь дихальної недостатності – $70,6 \pm 3,8\%$; II ступінь дихальної недостатності – $62,4 \pm 4,3\%$) і індексу Тіффно (I ступінь дихальної недостатності – $63,2 \pm 2,3\%$; II ступінь дихальної недостатності – $52,8 \pm 4,6\%$). Аналізуючи виявлені порушення зовнішнього дихання, ми цілком погоджуємося із твердженням М.І.Шведа та співавторів (2000) про те, що вони залежать не від того чи іншого варіанту перебігу негоспітальної пневмонії, а від ступеня тяжкості патології.

Дослідження периферійної крові показали, що в переважній більшості хворих параметри червоної крові були у межах норми. Проте, нами відмічені суттєві зміни в лейкограмі: у 274 (78,4%) пацієнтів констатовано лейкоцитоз, у 50 (14,2%) - лейкопенію; у 96 (27,5%) - лімфопенію, а у 63 (18,2%) - лімфоцитоз. Причому для затяжного перебігу негоспітальної пневмонії були більш характерними лейкоцитоз (у 82,3% випадків) проти 57,2% випадків - серед осіб I-ої групи дослідження та лімфопенія у 29,1% випадках проти 17,3% випадків серед пацієнтів із звичайним перебігом негоспітальної пневмонії. ШОЕ була прискореною у 288 (82,4%) пацієнтів. Найчастіше даний параметр знаходився у межах 20-40 мм/год, проте у 64 (18,3%) хворих він перевищував 40 мм/год. Тенденції виявлення збільшення показників ШОЕ при різних варіантах перебігу негоспітальної пневмонії були такими: наростання її виявлене у 73,1% випадків серед обстежених при звичайному перебігу та у 97,3% випадків серед хворих із пролонгацією патології.

Нами виявлено, що для звичайного перебігу негоспітальної пневмонії характерними є легкий та середній ступені тяжкості патології. За умови пролонгації негоспітальної пневмонії верифіковано розвиток середнього та тяжкого ступенів патології.

Виявлені особливості, які залежали від перебігу негоспітальної пневмонії стали обґрунтуванням для вивчення стану локальної бар'єрної функції слизових дихальних шляхів, системного імунітету, сурфактантної, гемкоагуляційної та фібринолітичної систем та морфофункціональних змін легень.

Як впливає з результатів дослідження, за звичайного перебігу негоспітальної пневмонії в крові переважають Th₂-регуляторні цитокіни. Існуюча думка, що вказані цитокіни здатні блокувати реакції клітинного імунітету (F.J. Kos, E.G. Engleman, 1996; W. Carson, M. Caligiuri, 1998), знаходить своє підтвердження виявленою нами депресією Т-лімфоцитарних субпопуляцій у периферійній крові.

Так, оцінюючи отримані дані стосовно субпопуляційного вмісту лімфоцитів периферійної крові при розвитку затяжного перебігу негоспітальної пневмонії, ми отримали результати співзвучні із повідомленнями низки авторів (В.В.Ефимов и соавт., 1991; Л.С.Когосова и соавт., 1992; А.К.Асмолова и соавт., 2003) щодо вираженості змін у Т-системі імунної відповіді. Разом з тим, наші дослідження

суперечать думці окремих авторів (Б.И.Гельцер и соавт., 1996) про інертність Т-опосередкованої ланки імунітету при негоспітальній пневмонії. Зокрема ми зафіксували пригнічення функції імунного нагляду зі сторони кілерної фракції лімфоцитів (до $16,35 \pm 1,06\%$, $p < 0,05$) при звичайному перебігу негоспітальної пневмонії, яке поглибилося (до $12,28 \pm 1,17\%$, $p < 0,05$) за умови пролонгації патології.

Проведені дослідження встановили розвиток достовірно більш вираженого дефіциту Т-хелперів (до $29,45 \pm 1,57\%$) при пролонгації пневмонії, порівняно із звичайним перебігом (до $39,13 \pm 3,24\%$) ($p < 0,05$). Збільшення дефіциту даної фракції лімфоцитів при затяжному перебігу негоспітальної пневмонії є переконливим свідченням глибшої дискоординації роботи імунної системи.

У процесі вивчення динаміки супресорної ланки лімфоцитів периферійної крові (CD8+) отримано результати, що свідчать про депресію (до $29,96 \pm 2,24\%$, $p < 0,01$) даної субпопуляції клітин при затяжних негоспітальних пневмоніях та, навпаки, її збільшення (до $39,67 \pm 4,41\%$, $p < 0,05$) за умови звичайного перебігу патології. Нами зафіксоване наростання вмісту активованих Т-лімфоцитів [ШО47+ (HLA-DR+)] при звичайному перебігу запалення легень (до $14,23 \pm 2,38\%$, $p < 0,01$), яке переходить у депресію (до $7,51 \pm 1,73\%$, $p < 0,05$) даної субпопуляції лімфоцитів за умови розвитку пролонгації патології. Встановлено зменшення загальних В-лімфоцитів (CD24+) при затяжному перебігу патології (до $13,85 \pm 1,74\%$, $p < 0,05$) на тлі їх близьких до норми значень при звичайному перебігу захворювання, яке корелювало із наростанням дефіциту (до $5,06 \pm 0,32\%$, $p < 0,01$) активованих В-лімфоцитів ($r = 0,68$, $p < 0,05$).

З метою детальної оцінки вираженості змін спектру лімфоцитарних клітин у хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом було проведено аналіз досліджуваних параметрів залежно від ступені тяжкості патології.

При цьому встановлено, що для легкого ступеня тяжкості патології кількість CD4+, CD8+, CD56+, ШО47+ (HLA-DR+) знижувалася менше, ніж при середньотяжких та тяжких формах патології ($p < 0,01$). Близькими до значень у практично здорових осіб залишалися субпопуляції CD3+ та CD24+ (ШО 24+) клітин ($p < 0,05$). У хворих із середнім ступенем тяжкості затяжного перебігу негоспітальної пневмонії нами встановлено тенденцію зменшення вмісту CD4+ (до $30,82 \pm 3,36\%$, $p < 0,01$), CD150+ (ШО 3+) (до $5,27 \pm 0,27\%$, $p < 0,01$) та ШО47+ (HLA-DR+) клітин (до $7,82 \pm 1,12\%$, $p < 0,05$) у порівнянні із легким ступенем негоспітальної пневмонії, а кількість загальних Т-лімфоцитів знижувалася до $68,70 \pm 3,57\%$ ($p < 0,05$).

Найбільші порушення субпопуляційного складу лімфоцитів спостерігалися у групі хворих із тяжким ступенем затяжного перебігу негоспітальної пневмонії. У периферійній крові таких пацієнтів особливо різкою була депресія величин Т-хелперів (до $28,11 \pm 2,45\%$, $p < 0,01$), активованих Т- (до $7,06 \pm 1,27\%$, $p < 0,01$) і В-лімфоцитів (до $13,61 \pm 1,54\%$, $p < 0,01$) та NK (до $11,23 \pm 1,15\%$, $p < 0,05$), що можна пояснити виснаженням процесів кооперації лімфоцитарних субпопуляцій через надмірне антигенне навантаження, спричинене пролонгацією запального процесу.

Особливу увагу привертає динаміка CD95+лімфоцитів, а саме збільшення їх вмісту (до $7,52 \pm 0,31\%$, $p < 0,05$) в периферійній крові при розвитку затяжного перебігу негоспітальної пневмонії. Враховуючи, що для Fas/Fas-L системи не відомо інших функцій, крім активації апоптозу (S.Nagata et al., 2003), отримані

результати вказують на наростання активації апоптозу лімфоцитів периферійної крові у хворих із затяжним перебігом негоспітальної пневмонії. Нами встановлено, що при наростанні ступеня тяжкості патології відбувається й збільшення детекції маркера CD95+лімфоцитів: до $4,12 \pm 0,15\%$ при легкому; до $5,89 \pm 0,27\%$ при середньому та до $9,36 \pm 0,64\%$ при важкому ($p < 0,01$).

Нами встановлено, що поліклонова активація В-лімфоцитів із подальшим впливом на вміст IgA (до $3,29 \pm 0,11$ г/л, $p < 0,01$), IgM (до $1,45 \pm 0,18$ г/л, $p < 0,05$), IgG (до $18,64 \pm 1,72$ г/л, $p < 0,05$) є характерною для звичайного перебігу негоспітальної пневмонії, коли наявною є інтенсивна гуморальна відповідь із зміщенням імунного балансу в бік зниження клітинного компонента, спрямована на зменшення запальних змін та структурних пошкоджень.

На фоні описаної нами вище депресії вмісту загальних ($p < 0,05$) та активованих В-лімфоцитів ($p < 0,01$) логічними постають виявлені нами зміни спектру імуноглобулінів сироватки крові та бронхо-альвеолярного вмісту при затяжному перебігу негоспітальної пневмонії. Зокрема встановлено, що вміст імуноглобулінів у сироватці крові значно різнився у хворих із розсмоктуванням запальної інфільтрації звичайного та затяжного перебігу негоспітальної пневмонії. Зміни у кількості Ig сироватки крові при верифікації затяжного перебігу негоспітальної пневмонії характеризувалися збільшенням вмісту IgA (до $2,62 \pm 0,24$ г/л, $p < 0,01$) при зменшенні рівнів IgM (до $1,13 \pm 0,23$ г/л, $p < 0,05$), IgG (до $11,83 \pm 0,41$ г/л, $p < 0,05$) порівняно із аналогічними даними при звичайному перебігу. Дані зміни мали тенденцію до наростання за умови збільшення тяжкості процесу. Ми відстоюємо думку, що оскільки IgM нейтралізує бактеріальні токсини і проявляє бактеріостатичний ефект, більші його значення за звичайного перебігу пневмонії та легких форм захворювання необхідно розцінювати нами як прояв захисних реакцій, а наростання його дефіциту та конверсія з рівнем IgA при пролонгації запалення легень та тяжких формах патології – є проявом порушення резистентності організму.

Нами зафіксовано достовірне зменшення (до $1,28 \pm 0,13$ г/л, $p < 0,02$) рівня sIgA у бронхо-альвеолярному вмісті хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом, порівняно із звичайним перебігом. Вивчення змін імуноглобулінів залежно від ступеня важкості затяжного перебігу негоспітальної пневмонії показало, що у всіх обстежених фіксувалося наростання депресії рівнів IgM, IgG ($p < 0,05$) та sIgA ($p < 0,01$).

На момент первинного обстеження хворих на негоспітальну пневмонію виявлено достовірну різницю показників інтерлейкінового профілю при пролонгованому і звичайному перебігу патології. Зокрема, затяжний перебіг негоспітальної пневмонії характеризується, порівняно із звичайним, різким підвищенням рівнів IL-1 β (до $65,83 \pm 4,36$ пг/10⁶ клітин, $p < 0,05$) та TNF α (до $169,43 \pm 7,65$ пг/10⁶ клітин, $p < 0,05$) у лімфоцитарному пулі. Виявлені нами в умовах пролонгації запалення легень зміни даних трансмітерів розцінені як негативні, адже відомим є факт (W. Gombert et al., 1996; Н.М. Шуба, 2003), що надмірна кількість TNF α , опосередковано через IL-1 β , активує проліферацію основних клітин сполучної тканини, сприяючи фіброзу, а також реактивує фагоцитарну активність фібробластів та епітеліальних клітин, створюючи замкнене коло прогресування патологічного процесу та розвиток деструкції альвеол та пневмосклерозу.

Підтвердженням вище сказаного є результати проведених нами морфологічних досліджень легеневої тканини при зтяжному перебігу пневмонії та їх співставлення з групою порівняння (негоспітальною пневмонією зі звичайним перебігом). Зокрема нами встановлено, що при зтяжному перебігу негоспітальної пневмонії патоморфологічні зміни відрізняються більшою глибиною і обширністю пошкодження порівняно із звичайним перебігом патології.

Відтак, нами визначено, що зтяжний перебіг негоспітальної пневмонії викликає структурно-функціональну перебудову легеневої тканини, в основі якої лежать прогресуючий склероз сполучної тканини, поглиблення блоку гемомікроциркуляторного русла, глибоке арегенаторне порушення стінки альвеол із розвитком дистрофії та некрозу, різка проліферація макрофагів та інфільтрація ними стінки альвеол, інтерстицію та сполучної тканини. Вираженість вказаних патологічних проявів асоціює із тяжкістю зтяжного перебігу негоспітальної пневмонії.

Нами встановлено, що звичайний перебіг негоспітальної пневмонії характеризується збільшенням рівня IFN- γ у лімфоцитарному пулі (до $3,08 \pm 0,15$ пг/ 10^6 клітин, $p < 0,05$). Відомо, що тривала дія високих рівнів IFN- γ 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 морфологічних форм збудників та їх антибіотикорезистентності (Z. Katsuhiko et al., 1995; S. Sieg et al., 1997). Роботами Л.К.Глазкової та співавторів (1999) висвітлений факт, що високі рівні IFN- γ стимулюють так звані "непрофесійні фагоцити" - фібробласти та епітеліальні клітини, що, у свою чергу, призводить до зростання адгезивної здатності мембран неуражених клітин і прискорення їх альтерації з формуванням наступного замкненого патологічного кола поширення інфекції. На нашу думку, наведені механізми є одними з ключових у процесі пролонгації негоспітальної пневмонії.

Згідно з проведеними дослідженнями, для зтяжного перебігу негоспітальної пневмонії, навпаки, показовим є дефіцит IFN- γ (до 26,3%, $p < 0,05$) порівняно із значеннями у практично здорових осіб ($p < 0,05$). Ми дотримуємось думки, що недостатність рівнів IFN- γ відображається депресією гуморальної ланки імунної відповіді та гальмуванням синтезу ІЛ-1 β , ІЛ-2. Доказом цього твердження є описані вище зміни імуноглобулінів периферійної крові та бронхо-альвеолярного вмісту. Згідно з проведеним нами аналізом рівнів ІЛ-2, з'ясовано, що його вміст (на 44,2%, $p < 0,05$), як і вміст ІЛ-4 (на 33,0%, $p < 0,05$) при зтяжній негоспітальній пневмонії був значно нижчим аналогічних показників у групі пацієнтів із звичайним перебігом захворювання.

Слід особливо підкреслити, що характерною ознакою зтяжного перебігу негоспітальної пневмонії було виявлене нами надзвичайно різке наростання титрів ІЛ-6 у бронхо-альвеолярному вмісті: даний показник за звичайного перебігу патології склав на момент госпіталізації – $(82,58 \pm 12,42)$ пг/мл, а при пролонгації процесу – $(173,56 \pm 13,71)$ пг/мл ($p < 0,05$).

З метою оцінки прогресування патологічних зсувів ми провели аналіз рівнів досліджуваних інтерлейкінів при різних ступенях тяжкості зтяжного перебігу негоспітальної пневмонії. Нами встановлені зміни, які проявлялися прогресуванням негативних тенденцій при наростанні тяжкості патології.

Значущою ознакою, виявленою нами в процесі даного дослідження, є поглиблення дефіциту IFN- γ (до $1,76 \pm 0,14$ пг/ 10^6 клітин, $p < 0,05$), який асоціював зі збільшенні тяжкості затяжного перебігу негоспітальної пневмонії, набуваючи мінімальних величин, при тяжкому перебігу захворювання. Особливо показовим було наростання рівня IL-6 у бронхо-альвеолярному вмісті (до $200,47 \pm 10,56$ пг/мл, $p < 0,05$), яке корелювало із дефіцитом лізоциму ($r = -0,56$; $p < 0,05$) та зменшенням вмісту поверхнево-активної фракції сурфактанта легень ($r = -0,74$; $p < 0,05$).

Виходячи із наших власних досліджень та вже відомих фактів, ми формулюємо наступну модель адаптивної імунної відповіді в умовах пролонгації перебігу негоспітальної пневмонії, при якій існуючі антитіла до нейтралізуючих епітопів головного білка гістосумісності збудників забезпечують низький рівень захисту, а для ліквідації запального інфекційного процесу, який розвинувся, необхідною є клітинна імунна відповідь, що ґрунтується на продукції цитокінів та координується Т-хелперною субпопуляцією лімфоцитів.

На наш погляд, поетапність взаємодії бактеріальних агентів з імунокомпетентними клітинами в процесі пролонгації негоспітальної пневмонії можна розглянути в наступному порядку. Під впливом антигенів епітеліальні клітини синтезують IFN- γ , який переважно активує імунну відповідь, опосередковану Т-лімфоцитами-хелперами I типу (K.Morikawa et al., 1998). Після поглинання бактерій антигенпрезентуючі клітини починають синтезувати IL-1 β , TNF, IL-12 (А.Ф. Возианов та співавт., 1998). Внаслідок дії IL-1 β , забезпечується клітинна ланка імунної відповіді при бактеріальній інфекції; іде диференціювання попередників Th₀-лімфоцитів у Т-лімфоцити-хелпери I типу. Останні продукують IL-2, який сприяє дозріванню CD8⁺ лімфоцитів, активації NK та проліферації Th₀ (E.Pagga et al., 1997; А.Ф. Возианов та співавт., 1998).

Т-лімфоцити-хелпери I типу через IFN- γ діють на пошкоджені соматичні клітини та антиген-презентуючі клітини, на яких наявні рецептори до даного трансмітера. Таким чином відбувається активація NO-синтетази та утворення вільного NO, який максимально сприяє цитолізу збудників та має виражений вазодилатуючий та імуномодулюючий ефекти (J.F.Turrens et al., 1999; И.И.Сахарчук и соавт., 1990). За умови достатнього рівня IFN- γ , збудник руйнується, пошкоджені та запальні клітини зазнають апоптозу і настає одужання (Г.Н.Дранник и соавт., 2002; В.Казмірчук і співавт., 2004).

З метою оцінки розладів локального захисного бар'єру слизових респіраторного тракту при негоспітальних пневмоніях нами вивчено рівні лізоциму в сироватці крові та бронхо-альвеолярному вмісті. Встановлено, що у хворих із звичайним перебігом негоспітальної пневмонії рівень лізоциму сироватки крові був знижений у порівнянні з контрольною групою (до $7,94 \pm 0,63$ мг/мл, $p < 0,05$). Проте, слід наголосити, що більш різка депресія лізоциму в сироватці крові (до $4,12 \pm 0,25$ мг/мл, $p < 0,05$) нами зафіксована за умови пролонгації перебігу запалення легень. Проте, більший дефіцит лізоциму у хворих на негоспітальну пневмонію виявлено при дослідженні бронхо-альвеолярного вмісту. Так, рівень лізоциму бронхо-альвеолярного вмісту при ідентифікації затяжного перебігу негоспітальної пневмонії становив ($5,94 \pm 0,32$) мг/мл, а за звичайного перебігу - ($8,95 \pm 0,47$) мг/мл, при даних у здорових осіб ($12,27 \pm 0,93$) мг/мл ($p < 0,05$).

Також нами встановлено достовірне поглиблення дефіциту лізоциму і в сироватці крові ($p < 0,05$), і у бронхо-альвеолярному вмісті ($p < 0,01$), яке залежало від тяжкості негоспітальної пневмонії, що є свідченням посилення розладів у системі альвеолярних макрофагів.

Враховуючи важливість у процесі становлення та розвитку затяжного перебігу негоспітальної пневмонії збереження стабільності структурно-функціональних компонентів захисту легень, нами проаналізовано активність однієї з ключових ланок, а саме сурфактантну систему легень. Систему сурфактанта легень при негоспітальної пневмонії оцінювали за вмістом її поверхнево-активної фракції. Спостерігали достовірний дефіцит вмісту поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень (до $5,67 \pm 0,14$ мкмоль/л, $p < 0,05$) при негоспітальній пневмонії порівняно із таким у групі практично здорових осіб. У хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом відзначалося достовірно більше зниження вмісту поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень (до $5,02 \pm 0,16$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

Нами зафіксовано, що наростання тяжкості патології достовірно супроводжується зменшенням вмісту поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень ($p < 0,01$). Причому, різкої різниці ($p < 0,05$) між досліджуваним показником при легкій ($5,12 \pm 0,05$ мкмоль/л) та середньотяжкій ($5,06 \pm 0,07$) формах затяжного перебігу негоспітальної пневмонії не спостерігалось. Проте, важкий ступінь негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом характеризувався значною глибиною депресії вмісту поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень (до $4,62 \pm 0,11$ мкмоль/л, $p < 0,01$) порівняно із даними у практично здорових осіб.

Пояснення отриманих даних бачимо в тому, що в умовах перевантаження альвеолярних макрофагів при пролонгації пневмонії блокується активна рециркуляція між внутрішньоклітинним та позаклітинним сурфактантом, що унеможлиблює повторне використання фосфоліпідів та викликає дефіцит поверхнево активних фракцій сурфактанта.

Проведеним нами дослідженням стану гемокоагуляції та фібринолізу встановлено наявність у пацієнтів із звичайним перебігом негоспітальної пневмонії гіперкоагуляції у поєднанні з пригніченням фібринолізу. Посилення згортальних властивостей крові проявлялись достовірним зростанням тромбопластинтромбінової активності (до $0,56 \pm 0,07\%$ хв., $p < 0,05$), скороченні часу досягнення максимальної згортальної активності (до $8,74 \pm 0,22$ хв., $p < 0,05$), зменшенні індексу інактивації тромбоцитів (до $1,35 \pm 0,11$, $p < 0,05$), підвищенні індексу, що характеризує прокоагуляційну активність плазми крові (до $13,26 \pm 0,47\%$ хв., $p < 0,05$). Зростання вмісту фібриногену (до $4,93 \pm 0,19$ г/л, $p < 0,05$) у крові хворих на негоспітальну пневмонію щодо даних у практично здорових осіб свідчить про активність запального процесу і в поєднанні із гіперкоагуляцією спричиняє посилення порушень гемкоагуляції. Варто наголосити, що при негоспітальній пневмонії із звичайним перебігом зміни показників системи згортання у бік підвищення коагуляції одночасно супроводжуються статистично вірогідними пригніченням фібринолітичної активності плазми (до $0,56 \pm 0,07\%$ хв., $p < 0,05$). Описані зміни призводять до погіршення мікроциркуляції крові в зоні пошкодження, що здатне затруднювати процес розрешення і, таким чином, на нашу думку, сприяти генерації затяжного перебігу негоспітальної пневмонії.

Наші дослідження показали, що пролонгація перебігу запалення легень супроводжується, порівняно із його звичайним перебігом, більш вираженими порушеннями системи гемокоагуляції та фібринолізу, про що свідчили достовірне збільшення вмісту фібриногену (до $5,08 \pm 0,21$ г/л, $p < 0,05$), зростанням прокоагуляційної активності плазми крові (на 13,1%, $p < 0,05$), пригніченням фібринолітичної активності плазми (до $0,47 \pm 0,06$ %/хв., $p < 0,05$).

Вивчення індивідуальних показників гемокоагуляції при звичайному перебігу негоспітальної пневмонії показало наявність поряд з гіперкоагуляційними проявами у 33 (57%) хворих, ознак гіпокоагуляції - у 12 (20%) пацієнтів та нормокоагуляції - у 13 (23%) осіб. При негоспітальній пневмонії із затяжним перебігом зміни гемокоагуляційних параметрів були наступними: гіперкоагуляція спостерігалася у 225 (77%) пацієнтів, гіпокоагуляція у 44 (15%) хворих, нормокоагуляція лише у 23 (8%) осіб. У процесі виконання роботи ми відзначили й коливання фібринолітичної активності крові: підвищення - у 10 (17%) хворих, пригнічення - у 38 (65%) осіб, у решти хворих на негоспітальну пневмонію із звичайним перебігом даний показник був у межах значень норми. При негоспітальній пневмонії із затяжним перебігом тенденції зі сторони фібринолітичної активності крові мали наступний характер: підвищення - у 35 (12%) пацієнтів, пригнічення - у 222 (76%) хворих, у решти - даний показник був у межах нормальних значень.

Було виявлено наростання порушень рівноваги в системі згортання крові у вигляді посилення коагуляції та пригнічення фібринолізу залежно від наростання тяжкості патології ($p < 0,05$). Слід зауважити, що дані патологічні зсуви набирали особливої ваги при тяжких формах затяжного перебігу запалення легень. У таких хворих достовірно знижується фібринолітична активність крові (до $0,38 \pm 0,08$ %/хв., $p < 0,05$) і наростають максимальна зсідальна (до $129,15 \pm 4,42$ %, $p < 0,05$) та прокоагуляційна активність плазми (до $16,27 \pm 0,54$ %/хв., $p < 0,05$) за даними автокоагуляційного тесту, порівняно із даними у практично здорових осіб.

Загалом слід відзначити, що негоспітальна пневмонія із затяжним перебігом – це захворювання, яке супроводжується відповідною клінічною симптоматикою та лабораторними змінами у вигляді порушення місцевої бар'єрної функції слизових оболонок респіраторного тракту, субпопуляційного вмісту Т- і В-лімфоцитів, дисбалансом цитокінового каскаду та, особливо, системі ендогенних інтерферонів. Відтак, нами встановлено, що функціональна недостатність системи альвеолярних макрофагів та розлади мікроциркуляції, які виникають в умовах пролонгації негоспітальної пневмонії, стимулюють пригнічення катаболізму сурфактанта, що призводить до накопичення неповноцінних його фракцій та унеможливлення адекватності імунної відповіді. Перелічені патологічні зміни посилюються при наростанні важкості затяжного перебігу пневмоній та асоціюють із вираженістю патогістологічних проявів патології.

Складність та мультифакторність етіології і патогенезу запального процесу в легенях потребує комплексних підходів до його лікування (Ю.І.Фещенко та співавт., 2001, 2003). Подані нами вище етіологічні чинники та патогенетичні механізми негоспітальних пневмоній із затяжним перебігом зумовлюють необхідність ліквідації не лише інфекційного агента і зменшення маніфестації запалення, але й корекції імунної відповіді, відновлення рівноваги в системах гемокоагуляції і фібринолізу, сурфактанта легень та антиоксидантного захисту. З

метою посилення впливу на перелічені патогенетичні ланки негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом нас зацікавили вітчизняні препарати природного походження - ербісол (ТОВ „Ербіс”, Київ, Україна) та ліпін (ЗАО „Биолек”, Харків, Україна), внаслідок характерних для них репаративній, протизапальній, антиоксидантній та імуномодуючій діям (В.Н.Шипулин, А.Н.Николаенко, 1995; Ю.И.Фещенко и соавт., 1999; М.М.Вацик, 2003).

У процесі використання базових схем терапії 67 хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом ми досягнули певної клінічної ефективності. Так у пацієнтів вже на кінець першого тижня від моменту детекції затяжного перебігу та початку лікування відзначалося зниження температури тіла, зникали озноби. Слід зауважити, що у 32 (47,8%) хворих фіксувалося поступове, а у 11 (16,4%) – критичне зниження температури. Як правило, в період зниження температури сухий кашель змінювався на продуктивний, з виділенням слизистого або слизисто-гнійного харкотиння в кількості від окремих порцій до 80-100 мл на добу. Проте, кашель або покашлювання, більше вранці та ввечері, зберігалися до 14-18 дня у 29 (43,2%) хворих I-ої підгрупи дослідження. До 8-10 дня в усіх хворих зникали прожилки крові у харкотинні; зменшувався або зникав біль на стороні ураження в грудній клітці. Проте у 8 (11,9%) пацієнтів цієї підгрупи для зняття болювого синдрому застосовувалось призначення анальгетиків.

Типовим для хворих, котрі лікувалися за базовими схемами, було те, що і через 10-14 днів від моменту детекції затяжного перебігу та початку лікування у них зберігалася загальна слабкість, швидка втомлюваність, пітливість, зниження апетиту. На наш погляд, указана симптоматика свідчить про наявність у пацієнтів інтоксикаційного синдрому. Про збереження запально-інтоксикаційного синдрому свідчили й результати дослідження периферійної крові на 9-10 день. У 14 (20,8%) хворих зафіксовано помірний лейкоцитоз (9-10 тисяч $\times 10^9/\text{л}$), у 25 (37,3%) – зафіксовано нормальну кількість лейкоцитів і в решти 28 (41,8%) – розвинулась помірна лейкопенія (3-4 тисяч $\times 10^9/\text{л}$). У 42 (62,7%) пацієнтів при обстеженні на 9-10 день від моменту детекції затяжного перебігу патології та початку лікування спостерігалася ШОЕ більше 20 мм/год.

Фізикальні зміни при обстеженні легень (укорочення перкуторного звуку над місцем запалення, ослаблення дихання, наявність сухих жужачих та вологих різнокаліберних хрипів) зберігалися до 12-14 дня у 48 (71,6%) з 67 обстежених даної підгрупи дослідження. Причому 15 (22,3%) пацієнтів були виписані зі залишковими фізикальними змінами у вигляді ослабленого дихання, розсіяних сухих хрипів.

Для хворих I-ої підгрупи дослідження було характерним збереження задишки при звичайних фізичних навантаженнях у 32 (47,8%) упродовж 14-20 днів від моменту детекції затяжного перебігу та початку лікування, у 14 (20,9%) хворих вона зберігалася і після його завершення. Про наявність дихальної недостатності на 14 день від моменту детекції затяжного перебігу та початку лікування у пацієнтів, котрі отримували базову терапію, свідчили дані спірометричних досліджень: виявлено змішаний характер порушень зовнішнього дихання, переважно на рівні бронхів середнього й дрібного калібру у 22 (32,8%) хворих.

Результати контрольного рентгенологічного дослідження легень, проведеного на 9-10 день від моменту детекції затяжного перебігу та початку лікування, засвідчили наявність у 39 (58,2%) пацієнтів цієї підгрупи вогнищевих змін

легеневої тканини, у 16 (23,9%) – перібронхіальну інфільтрацію і посилення легеневого малюнка, що, звичайно, вимагало продовження лікування.

Повторне мікробіологічне дослідження харкотиння хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом після 14-денного курсу лікування базовими схемами виявило наступну картину: змішана сапрофітна флора висівалася у 21,7% випадків, стрептокок зеленіючий – у 14,3%, стрептокок гемолітичний – у 12,6%, стафілокок епідермальний – у 12,8%, ентерококи – у 3,2%. Особливо наголосимо, що у 73% випадків одночасно ідентифікували 2-3 види мікроорганізмів. У поодиноких випадках верифікували протея, клебсієлу. В 35,1% хворих харкотиння виявилось стерильним і мікроорганізми не висіяні.

Застосування комплексної медикаментозної терапії, до складу якої входив препарат ербісол (II-а підгрупа дослідження) чи ліпін (III-а підгрупа дослідження), дозволило досягти кращих клінічних результатів. Так, на відміну від хворих I-ої підгрупи дослідження, у пацієнтів II-ої та III-ої підгруп вже на 3-5 добу від моменту детекції затяжного перебігу та початку лікування суттєво знижувалась або нормалізувалася температура тіла, зникла пітливість. Лише у 9 (12,0%) хворих II-ої та 19 (25,3%) – III-ої підгруп дослідження температура зберігалася на рівні 38°C, що зумовило необхідність корекції антибактеріальної терапії. Нами зафіксовано, що вже на 4-6 добу від початку лікування у 39 (52,0%) хворих II-ої та 32 (42,7%) – III-ої підгруп дослідження сухий кашель змінювався на продуктивний, а у 14 (18,7%) та 16 (21,3%) – минав повністю. Харкотиння мало серозно-слизовий характер, його кількість не перевищувала 50-80 мл на добу. Проте необхідно виділити факт, що кашель чи покашлювання, особливо при зміні мікроклімату, положення тіла та форсованому диханні, зберігалися у 26 (34,7%) хворих II-ої та 29 (38,7%) – III-ої підгруп дослідження до 14-18 дня від моменту детекції затяжного перебігу та початку лікування. На 8-10 добу лікування зникав біль на стороні ураження при глибокому вдосі і кашлі, покращувався загальний стан пацієнтів, про що свідчили поява апетиту, підвищення загальної активності. Швидка втомлюваність та пітливість зберігалися відповідно у 37 (49,3%) хворих II-ої та 43 (57,3%) – III-ої підгруп дослідження. Проте, як ми бачимо, дані прояви інтоксикаційного синдрому зустрічалися рідше, ніж у осіб, котрі лікувалися за базовими схемами.

Фізикальні зміни при обстеженні легень у вигляді локального вкорочення перкуторного звуку, ослаблення дихання над місцем ураження легень, наявність вологих різнокаліберних хрипів – зберігалися до 12-14 дня від моменту детекції затяжного перебігу та початку лікування у 34 (45,3%) хворих II-ої та 40 (53,3%) – III-ої підгруп дослідження, що було меншим від детекції аналогічних проявів при базовій терапії хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом.

У 29 (38,7%) хворих II-ої та 33 (44,0%) – III-ої підгруп дослідження на 10 добу від моменту детекції затяжного перебігу та початку лікування зберігалася задишка при незначних фізичних навантаженнях, а у 12 (16,0%) хворих II-ої та 15 (20,0%) – III-ої підгруп дослідження цей симптом залишався й після 14 днів лікування, що свідчило про наявність дихальної недостатності у хворих і необхідність додаткової медикаментозної корекції цього стану. Спірометричні та пневмотахометричні дослідження, здійснені у вказані періоди, підтвердили наявність факту порушення зовнішнього дихання за змішаним типом, переважно на рівні бронхів дрібного та середнього калібру.

Результати контрольного рентгенологічного дослідження легень, проведені на 9-10 день від моменту детекції затяжного перебігу та початку лікування, констатували більшу ефективність запропонованих нами лікувальних комплексів у порівнянні з базовою терапією. Так лише у 43 (57,3%) хворих II-ої та 51 (68,0%) – III-ої підгруп дослідження виявлено вогнищеві зміни легеневої тканини, перібронхіальну інфільтрацію і посилення легеневого малюнка, що свідчить про кращу ефективність запропонованих нами схем комплексного лікування порівняно із загальноприйнятою базовою терапією.

Аналіз гемограми на 9-10 день від моменту детекції затяжного перебігу та початку лікування засвідчив збереження запально-інтоксикаційного синдрому лише у 13 (17,3%) хворих II-ої та 10 (13,3%) – III-ої підгруп дослідження. Причому необхідно вказати, що у порівнянні із I-ою підгрупою, ми не фіксували у хворих II-ої та III-ої підгруп виражених зсувів у бік лейкопенії з відносним лімфоцитозом, що свідчить про дієвість використання у комплексному лікуванні препаратів ербісол та ліпін. Також на противагу хворим на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом, лікованих за базовими схемами, на 10 добу ми спостерігали збереження показників ШОЕ на рівні більше 20 мм/год тільки у 40 (53,3%) хворих II-ої та 44 (58,7%) – III-ої підгруп дослідження.

Повторне мікробіологічне дослідження хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом II-ої та III-ої підгруп дослідження на 14 день від моменту детекції затяжного перебігу та лікування підтвердило кращу ефективність запропонованих нами терапевтичних програм. У пацієнтів, лікованих із використанням ербісолу, дослідження харкотиння дозволило нам зафіксувати його стерильність у 54,8% випадків, а серед обстежених III-ої підгрупи стерильність харкотиння виявлено у 47,1% пацієнтів.

Отримані нами результати свідчать про вищу активність комплексного лікування хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом з використанням препаратів ербісолу та ліпіну в порівнянні із ефектом базової терапії даної патології. Як ми бачимо, використання нами даних середників супроводжувалося достовірно швидшим ($p < 0,05$) регресом клінічної симптоматики негоспітальної пневмонії, позитивної динамікою змін лабораторної та рентгенологічної динаміки, покращенням санації харкотиння від патогенної мікрофлори.

Проте максимальний ефект ми отримали при лікуванні хворих IV-ої підгрупи дослідження, де у комплексній терапії застосовано поєднане використання і ербісолу, і ліпіну. Так хворих IV-ої підгрупи вже на 3-5 день від моменту детекції затяжного перебігу та початку лікування спостерігалось зниження або й нормалізація температури тіла, зникла пітливість. Лише у 7 (9,3%) пацієнтів даної підгрупи на 8-10 добу температура зберігалася на рівні 38°C , що зумовило необхідність заміни чи доповнення антибактеріальної терапії. Станом на 10 добу щезав кашель, харкотиння виділялося лише в ранішні години, окремими порціями і мало слизистий характер. На 6-8 добу від моменту детекції затяжного перебігу та початку лікування минав біль на стороні ураження при глибокому вдосі і кашлі, покращувався загальний стан пацієнтів, про що свідчили поява апетиту, підвищення загальної активності. Дані зміни характеризували зменшення проявів інтоксикаційного синдрому, на що вказували й зменшення вираженості тахікардії, поява звичайного кольору шкірних покривів.

У пацієнтів IV-ої підгрупи дослідження значно зменшувалися й фізикальні зміни в легенях. Лише у 26 (34,7%) хворих зберігалися локальне вкорочення перкуторного звуку, ослаблення дихання над місцем ураження легень, наявність вологих різнокаліберних хрипів через 2 тижні від моменту детекції затяжного перебігу та початку лікування. Тільки 5 (6,7%) пацієнтів цієї підгрупи були виписані з клініки із залишковими фізикальними змінами у легенях у вигляді ослабленого дихання, сухих розсіяних хрипів.

Результати контрольного рентгенологічного дослідження легень, проведені на 9-10 день від діагностики затяжного перебігу та початку лікування, констатували більшу ефективність поєднаного використання ербісолу та ліпіну у порівнянні з іншими досліджуваними нами медикаментозними впливами: лише у 31 (41,3%) хворого ми спостерігали вогнищеві зміни легеневої тканини, перібронхіальну інфільтрацію і посилення легеневого малюнка.

Повторний аналіз показників гемограми на 9-10 день від моменту детекції затяжного перебігу та початку лікування засвідчив збереження запально-інтоксикаційного синдрому в 8 (10,7%) хворих IV-ої підгрупи дослідження. Тільки у 20 (26,7%) обстежених нами осіб виявлено лейкоцитоз у межах 9-10 тисяч $\times 10^9/\text{л}$, за відсутності ознак лімфопенії. Хочемо вказати на те, що на відміну від хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом, лікованих за іншими схемами, на 10 добу ми спостерігали збільшення ШОЕ вище 20 мм/год тільки у 25 (33,3%) хворих.

Повторне мікробіологічне дослідження хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом IV-ої підгрупи дослідження на 14 день від моменту детекції затяжного перебігу та початку лікування дало такі результати. У пацієнтів, лікованих із використанням поєднання ербісолу й ліпіну, дослідження харкотиння дозволило ідентифікувати його стерильність у 77,5% випадків, що є свідченням переваги запропонованої модифікації комплексного лікування затяжного перебігу негоспітальної пневмонії, в порівнянні із базовою терапією.

Такий виразний вплив ербісолу і ліпіну, при їх поєднаному застосуванні, на регрес клінічної і рентгенологічної симптоматики та лабораторно-інструментальні характеристики при негоспітальній пневмонії із затяжним перебігом, на нашу думку, пояснюється характерними для даних засобів механізмами потенціювання впливу базової терапії та координації імунної відповіді організму хворого та низки патогенетичних ланок, що й стало обґрунтуванням для вивчення їх впливу на сурфактантну, імунну, зсідальну системи та локальний захисний бар'єр слизових оболонок респіраторного тракту.

При контрольному обстеженні хворих I-ої підгрупи на 14 день від моменту детекції затяжного перебігу та початку лікування нами зафіксована незначна позитивно спрямована динаміка рівнів досліджуваних лімфоцитарних субпопуляцій, зокрема CD4⁺ (до $32,76 \pm 1,28\%$, $p < 0,05$), CD56⁺ (до $14,08 \pm 2,24\%$, $p < 0,05$), IPO47⁺ (HLA-DR⁺) (до $8,57 \pm 0,93$, $p < 0,05$), проте їхні величини залишалися ще далекими від аналогічних у осіб контрольної групи. Слід зауважити, що в процесі дослідження I-ої підгрупи нами відзначено поглиблення депресії рівнів загальних Т- (до $64,63 \pm 3,48\%$, $p < 0,05$) і В-лімфоцитів (до $12,92 \pm 1,17\%$, $p < 0,05$), а також – активованих В-лімфоцитів (до $4,12 \pm 0,52\%$, $p < 0,01$) та інертність рівнів CD8⁺лімфоцитів. Зафіксовані нами зміни корелювали ($r = 0,78$, $p < 0,05$) із збільшенням рівня CD95⁺клітин (до $7,65 \pm 0,42\%$, $p < 0,01$), тобто з

наростанням ознак апоптозу лімфоцитів периферійної крові, що, на нашу думку, є промінім свідченням недостатньої ефективності базової терапії негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом.

Встановлені аспекти змін лімфоцитарного спектру підтверджуються і результатами дослідження впливу базової терапії на цитокинову мережу хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом. Зокрема, нами відзначено наближення до нормальних значень вмісту ІЛ-1 β ($42,18 \pm 2,26$ пг/10⁶ клітин, $p < 0,05$), ІЛ-2 ($85,27 \pm 5,36$ пг/10⁶ клітин, $p < 0,05$), TNF α ($134,74 \pm 11,92$ пг/10⁶ клітин, $p < 0,05$), ІЛ-6 ($54,52 \pm 4,87$ пг/10⁶ клітин, $p < 0,05$) у лімфоцитарному пулі та рівня ІЛ-6 ($123,12 \pm 10,52$ пг/мл, $p < 0,05$) у бронхо-альвеолярному вмісті. 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 рівня 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, що знаходить своє підтвердження у проведених нами морфологічних дослідженнях, та депресії CD8⁺ лімфоцитів (до $31,61 \pm 2,09\%$, $p < 0,05$).

Кращу динаміку при базовій терапії мала величина ІЛ-4, яка на момент завершення лікування становила ($9,78 \pm 0,56$) пг/10⁶ клітин, що до певної міри є свідченням позитивного впливу проведеної терапії на процес переходу загальних В-лімфоцитів у популяцію CD150⁺ (ІПО 3⁺) клітин (активовані В-лімфоцити) з подальшою поліклоновою активацією синтезу імуноглобулінів плазмоцитами. Висвітлені нами припущення знайшли підтвердження при аналізі на момент завершення лікування рівнів імуноглобулінів у сироватці крові пацієнтів І-ої підгрупи, де встановлено незначне підвищення титрів IgG (до $12,94 \pm 0,27$ г/л, $p < 0,05$) та IgM (до $1,23 \pm 0,10$ г/л, $p < 0,02$).

У процесі проведення базової терапії хворих на негоспітальні пневмонії із затяжним перебігом нами відзначена торпідність до впливів медикаментозної корекції рівня IFN- γ , який ледь збільшився - від ($2,34 \pm 0,12$) пг/10⁶ клітин – на момент початку лікування до ($2,40 \pm 0,17$) пг/10⁶ клітин – при його завершенні ($p > 0,05$). Можна припустити, що така ситуація висвітлює певну недосконалість базового лікування щодо впливу на один із важливих патогенетичних моментів прогресування пролонгації запалення легень.

Дослідження впливу загальноприйнятих терапевтичних схем на місцеву бар'єрну функцію слизових оболонок респіраторного тракту показало незначну дієвість даних методик лікування стосовно відновлення рівнів лізоциму (до $7,63 \pm 1,07$ мг/мл, $p < 0,01$) та відсутність впливу на компенсацію sIgA в бронхо-альвеолярному вмісті ($1,04 \pm 0,08$ г/л, $p > 0,05$).

Паралельно із вивченням впливу базового лікування затяжного перебігу негоспітальної пневмонії на параметри імунної резистентності та фактори локального захисту слизових оболонок дихальних шляхів було проаналізовано стан системи сурфактанта легень та гемокоагуляції.

Аналіз отриманих даних свідчить, що при пролонгації перебігу патології у процесі базової терапії не спостерігається відновлення поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень до рівнів контролю, її вміст зріс лише до ($7,04 \pm 0,32$) мкмоль/л ($p < 0,05$).

В обстежених осіб, котрі склали I-шу підгрупу дослідження, на час поступлення в клініку були наявними гіперкоагуляція і пригнічення фібринолізу, що виражалося у підвищенні тромбопластин-тромбінової активності, зменшенні індексу інактивації тромбоцитів поряд із паралельним збільшенням концентрації у крові фібриногену і депресії показників фібринолітичної активності. В даній підгрупі хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом, котрі отримали базову терапію, більшість показників згортальної системи крові не відрізнялися від вихідних даних ($p > 0,05$), зберігаючи при цьому достовірну відмінність з групою практично здорових осіб ($p < 0,05$).

Модифікація базової терапії шляхом додаткового призначення ліпіну в комплекс лікування 75-ти хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом (III-я підгрупа дослідження) призвела до результатів, які підтверджують його здатність протидіяти процесам перекисного окислення ліпопротеїнів, особливо у випадку встановленої нами надмірної переактивації Th_1 та високих рівнях $IFN-\gamma$, що реалізується через усунення продуктів пероксидації, захисті ліпідного пласту біологічних мембран від пошкодження, активацію ферментів антиоксидантного захисту організму. Нами встановлено, що ліпін проявив також імуномодулюючий ефект: збільшив кількість активованих Т- (до $9,15 \pm 0,79\%$, $p < 0,05$) і В-лімфоцитів (до $5,64 \pm 0,33\%$, $p < 0,05$) та природних кілерів (до $14,94 \pm 1,32\%$, $p < 0,05$), сприяв відновленню рівнів секреторного імуноглобуліну А (до $1,67 \pm 0,14$ г/л, $p < 0,05$) та лізоциму як у сироватці крові пацієнтів – до $7,83 \pm 0,18$ мг/мл ($p < 0,01$), так і в їх бронхо-алвеолярному вмісті – до $9,82 \pm 1,23$ мг/мл ($p < 0,01$).

Модифікація базової терапії шляхом додаткового призначення ліпіну в комплекс лікування 75-ти хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом (III-я підгрупа дослідження) призвела на час її завершення до позитивних змін рівня оцінюваних лімфоцитарних субпопуляцій: $CD4^+$ (до $39,18 \pm 2,14\%$, $p < 0,05$), $CD8^+$ (до $30,96 \pm 2,14\%$, $p < 0,05$), проте їх значення були ще меншими від норми. Слід зауважити, що в процесі дослідження III-ої підгрупи нами відзначено зростання і рівнів загальних Т- (до $67,21 \pm 4,17\%$, $p < 0,05$) і В-лімфоцитів [$CD24^+$ (ІПО 24+)] (до $14,53 \pm 1,41\%$, $p < 0,05$), а також – активованих В-лімфоцитів [$CD150^+$ (ІПО 3+)] (до $5,64 \pm 0,33\%$, $p < 0,05$), на відміну від поглиблення депресії їх рівнів у обстежуваних I-ої підгрупи. Хочемо окремо відзначити, що описані нами вище позитивні зміни супроводжувалися гальмуванням явищ апоптозу лімфоцитів периферійної крові – показник $CD95^+$ лімфоцитів зменшився до $3,82 \pm 0,41\%$ ($p < 0,01$), чого ми не спостерігали при проведенні лікування за базовими схемами хворих на затяжний перебіг негоспітальної пневмонії.

Позитивні зміни субпопуляційного вмісту лімфоцитів знайшли своє відображення в результатах нашого вивчення впливу комплексної терапії із використанням ліпіну на цитокінову мережу в хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом. Так нами зафіксована певна динаміка в напрямку до нормалізації рівнів $IL-1\beta$ (до $40,12 \pm 3,53$ пг/ 10^6 клітин, $p < 0,01$), $IL-2$ (до $126,13 \pm 6,42$ пг/ 10^6 клітин, $p < 0,01$), $TNF\alpha$ в лімфоцитарному пулі (до $109,31 \pm 9,12$ пг/ 10^6 клітин, $p < 0,02$) та яка була значно вираженішою, ніж у обстежуваних I-ої підгрупи дослідження. Особливо показовим є те, що ліпін усуває чинники, що спричиняють розширення міжендотеліальних проміжків та блокує індуковану ліпополісахаридами та $TNF\alpha$ продукцію ендотелієм молекул адгезії (L. Fremont et

al., 1998), що набуває особливого значення за умови встановлених нами підвищених рівнів TNF α у лімфоцитарному пулі (до $169,43 \pm 7,65$ пг/ 10^6 клітин, $p < 0,05$) при затяжному перебігу негоспітальної пневмонії. Ефективність запропонованої нами схеми лікування проявилася зменшенням рівнів ІЛ-6 у лімфоцитарному пулі до ($27,16 \pm 2,35$) пг/ 10^6 клітин та в бронхо-альвеолярному вмісті до ($114,75 \pm 9,27$) пг/мл ($p < 0,05$), хоча слід відзначити, що дані показники так і не досягнули значень у здорових осіб: відповідно ($9,05 \pm 1,03$) пг/ 10^6 клітин та ($46,98 \pm 4,87$) пг/ 10^6 клітин.

Дискусійними є отримані нами результати щодо ІЛ-4, рівень якого при контрольному визначенні склав ($11,95 \pm 1,27$) пг/ 10^6 клітин ($p < 0,05$), що було близьким до ефективності базової терапії. Проте пояснення, можливо, ґрунтується на здатності ліпіну шляхом реактивації фагоцитарної активності макрофагів та стимуляції НК призводити до збільшення рівнів IFN- γ до $2,46 \pm 0,35$ пг/ 10^6 клітин, ($p < 0,05$), які власне нами й зафіксовані на час завершення лікування у III-ій підгрупі дослідження. Наслідком даних процесів була стимуляція гуморальної ланки імунної відповіді посередництвом ІЛ-1 β , ІЛ-2 та синтезу імуноглобулінів, підтвердженням чого є виявлене нами збільшення рівнів IgG (до $13,93 \pm 0,67$ г/л, $p < 0,05$), IgM (до $1,49 \pm 0,08$ г/л, $p < 0,05$) у сироватці крові та sIgA (до $1,67 \pm 0,14$ г/л, $p < 0,05$) у бронхо-альвеолярному вмісті хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом, у комплексному лікуванні котрих використано ліпін, порівняно із хворими, котрі отримували базову терапію.

У процесі проведення терапії хворих III-ої підгрупи нами відзначено достатньо виражену позитивну динаміку лізоциму у сироватці крові: до початку лікування цей рівень становив ($4,22 \pm 0,48$) мг/мл, а на момент його завершення - ($7,83 \pm 0,18$) мг/мл ($p < 0,05$); хоча вони й не були рівними величинам у практично здорових осіб ($9,33 \pm 0,72$) мг/мл. Вище наведені дані можна пояснити здатністю ліпіну до реактивації фагоцитарної активності, що сприяє вираженому цитолізу збудників та їх завершенню фагоцитозу. Наслідком чого було розвантаження нейтрофілів та збільшення ними синтезу лізоциму, яке ми й виявили.

Дослідження ефекту проведеного нами комплексного лікування з використанням ліпіну та його впливу на місцеву бар'єрну функцію слизових оболонок респіраторного тракту довело дієвість запропонованої нами схеми медикаментозної корекції щодо відновлення рівнів лізоциму в бронхо-альвеолярному вмісті. Так до початку лікування рівень лізоциму становив ($5,16 \pm 0,32$) мг/мл, а на час завершення терапії - ($9,82 \pm 1,23$) мг/мл ($p < 0,01$).

Використання нами у комплексному лікуванні обстежуваних нами хворих препарату ліпін призводило й до істотного відновлення поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень ($p < 0,05$) на час завершення терапії, який зріс до $9,12 \pm 0,29$ мкмоль/л ($p < 0,05$), при даних у групі контролю ($10,56 \pm 0,68$) мкмоль/л. На нашу думку, відновленню даного параметра сприяють обговорені нами вище антиоксидантний та протизапальний ефекти характерні для ліпіну - шляхом інгібування процесів перекисного окислення ліпідів та безпосереднім включенням фосфатидилхоліну в метаболізм сурфактанта, розвантажуючи таким чином альвеолярні макрофаги від функції катаболізму пошкоджених та відпрацьованих його структур (А.К. Загорулько, 2002).

Нами зафіксовано, що у пацієнтів, котрі у комплексному лікуванні отримували ліпін, після проведеного курсу лікування спостерігалось зменшення індексу прокоагуляційної активності плазми (до $11,25 \pm 0,48\%/хв.$, $p < 0,05$ відносно вихідних значень), проте залишалася достовірною відмінність даного параметра і з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$). Відзначена нами нормалізація показників максимальної згортальної активності ($103,06 \pm 4,39\%$, $p < 0,05$ відносно вихідних значень), індекса інактивації тромбоцитів ($1,96 \pm 0,17$, $p < 0,05$ відносно вихідних значень) та фібринолітичної активності ($1,24 \pm 0,12\%/хв.$, $p > 0,05$ стосовно контролю). Ми, як і інші автори (В.И.Черний и соавт., 1999; Е.С.Шмелькова, 2001), пояснюємо отриманий ефект характерним для дії ліпіну пригніченням притоку іонів кальцію в тромбоцити, блокадою фосфоліпази D та здатністю до інгібіції активності тромбіну в реакції зв'язування фібриногену.

Разом з тим, досліджувані нами параметри імунологічних показників, факторів локального епітеліального бар'єра слизових оболонок респіраторного тракту під впливом комплексного лікування з використанням ліпіну були, незважаючи на деяку позитивну динаміку, нижчими від нормальних значень, що обґрунтовує необхідність додаткової корекції патогенетичних ланок досліджуваної патології препаратом ербісол, враховуючи його фармакологічні властивості та широту терапевтичної дії. Тому 75 хворим (II-а підгрупа дослідження) на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом та 75 пацієнтам з IV-ої підгрупи дослідження на фоні вживання ліпіну нами в комплексну терапію включено призначення ербісолу, який є вітчизняним ендogenousним регенераторним біологічним імуномодулюючим препаратом.

Ербісол здатен потенціювати дію антибіотиків та зменшує їх токсичний вплив (А.Н. Николаенко та співавт., 1998). Протягом останніх років отримані численні свідчення зростання резистентності до антибіотиків головних респіраторних патогенів, причому за сукупними даними, отриманими в Alexander Project (1999-2001), досить часто вони є мультирезистентними, тобто стійкими до антибактеріальних препаратів трьох класів і більше (Р. Samus, 2001; Ю.І. Фещенко та співавт., 2003). Власне тому, на нашу думку, здатність ербісолу до потенціації антимікробної терапії має неабияку вагу для посилення етіотропної терапії негоспітальної пневмонії, а особливо в умовах пролонгації перебігу патологічного процесу. Ми особливо хочемо відзначити той факт, що первинним ефектом у механізмі дії ербісолу є активація макрофагів з наступною модуляцією стану клітинного імунітету та запуском репаративно-регенераторних процесів (А.Н. Николаенко та співавт., 1998).

Призначення в комплексному лікуванні хворих на негоспітальні пневмонії із затяжним перебігом препарату ербісол сприяло позитивному модулюючому впливу на субпопуляційний вміст лімфоцитів, інтерлейкінів, імуноглобулінів та лізоциму, порівняно із результатами лікування в I-ій та III-ій підгрупах дослідження. Так нами констатовано достовірне відновлення рівнів CD4+ (до $40,14 \pm 2,16\%$, $p < 0,05$), CD56+ (до $17,32 \pm 1,15\%$, $p < 0,05$), IPO47+ (HLA-DR+) (до $7,95 \pm 0,24\%$, $p < 0,05$), CD3+ (до $67,35 \pm 5,03\%$, $p < 0,05$) та CD150+ (до $3,78 \pm 0,22\%$, $p < 0,01$) на час повторного обстеження пацієнток II-ої підгрупи. Проте найбільш показовим був вплив медикаментозної корекції з використанням ербісолу на вміст Т-супресорних клітин та загальних В-лімфоцитів. Наслідком збільшення CD8+ клітин (до $32,68 \pm 2,56\%$, $p < 0,05$) є покращення розпізнавання мікробного HLA I

пептидного фрагмента, а наростання кількості CD24+лімфоцитів (до $15,08 \pm 1,54\%$, $p < 0,05$) свідчить про нормалізацію гуморальної ланки імунної відповіді. Дані зміни зумовлені здатністю ербісолу до активації макрофагів та підвищення чутливості рецепторів до сигнальних медіаторів. Нами спостерігалася більш виражена компенсація рівнів ряду з них на час завершення лікування хворих II-ої підгрупи дослідження. Зокрема, нами відзначено наближення до значень контрольної групи рівнів IL-1 β ($37,28 \pm 3,62$ пг/10⁶ клітин, $p < 0,05$), IFN- γ ($2,87 \pm 0,28$ пг/10⁶ клітин, $p < 0,01$), TNF α ($99,17 \pm 7,35$ пг/10⁶ клітин, $p < 0,05$), IL-6 ($15,92 \pm 1,69$ пг/10⁶ клітин, $p < 0,05$) у лімфоцитарному пулі та рівня IL-6 у бронхо-альвеолярному вмісті ($59,56 \pm 5,08$ пг/10⁶ клітин, $p < 0,05$). В той же час рівні IL-2 та IL-4 – практично набули значень близьких нормальним: ($152,35 \pm 7,23$) пг/10⁶ клітин та ($12,45 \pm 1,32$) пг/10⁶ клітин відповідно ($p < 0,05$). Отримані нами результати добре корелюють з дослідженнями низки авторів, які отримали схожі ефекти від застосування ербісолу при лікуванні запальних процесів слизових оболонок ротової порожнини (А.В. Борисенко и співавт., 1995).

Нормалізація вмісту CD24+ (до $15,08 \pm 1,54\%$, $p < 0,05$) та CD150+ (до $3,78 \pm 0,22\%$, $p < 0,01$) і відновлення рівня IL-4 ($p < 0,05$) під впливом застосування ербісолу призводять до активації синтезу імуноглобулінів плазмоцитами, що, при аналізі на час завершення лікування пацієнтів II-ої підгрупи, відображається компенсацією значень рівнів IgG (до $14,02 \pm 0,45$ г/л, $p < 0,05$), IgA (до $2,56 \pm 0,12$ г/л, $p < 0,01$), IgM (до $1,53 \pm 0,09$ г/л, $p < 0,01$) у сироватці крові та sIgA (до $1,82 \pm 0,12$ г/л, $p < 0,05$) у бронхо-альвеолярному вмісті.

Виражене наростання величин лізоциму сироватки крові (до $8,60 \pm 0,24$ мг/мл, $p < 0,05$) та бронхо-альвеолярного вмісту (до $10,13 \pm 1,42$ мг/мл, $p < 0,05$), порівняно з аналогічними значеннями обстежених I-ої та III-ої підгруп, свідчить про відновлення під впливом ербісолу й функціональних ресурсів фагоцитуючих клітин.

За умови використання у комплексному лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом препарату ербісол (II-а підгрупа хворих) нами спостерігалася компенсація поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень (до $8,31 \pm 0,73$ мкмоль/л, $p < 0,05$), проти аналогічних показників у групі порівняння, але зафіксовані нами зміни були менш вираженими, ніж у хворих III-ої підгрупи дослідження. Вважаємо за необхідне зазначити, що найбільш ефективним стосовно відновлення поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень було поєднане призначення ербісолу та ліпіну в комплексній терапії хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом (IV-а підгрупа дослідження). Так до початку лікування рівень досліджуваного параметра у пацієнтів даної підгрупи дослідження становив ($5,24 \pm 0,49$) мкмоль/л, а при визначенні на момент завершення медикаментозної корекції він, набувши максимально позитивних значень, склав ($9,97 \pm 0,16$) мкмоль/л ($p < 0,05$).

Наведені дані власних досліджень свідчать, що комплексне лікування із застосуванням ліпіну мало більш виражений ефект щодо відновлення поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень порівняно і з базовою терапією ($p < 0,05$), і з використанням ербісолу у її складі ($p < 0,05$). В обидвох випадках не відбувалося чіткої нормалізації досліджуваного параметра. Одномоментне ж застосування ербісолу та ліпіну у комплексній терапії хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом сприяло набагато якіснішому

відновленню однієї з ключових функціональних ланок захисту та роботи легень – системі сурфактанта.

При використанні ербісолу у комплексному лікуванні затяжного перебігу негоспітальної пневмонії нами спостерігалась позитивна динаміка показників максимальної згортальної активності ($105,72 \pm 3,08\%$, $p < 0,05$ відносно вихідних значень), індекса інактивації тромбоцитів ($1,57 \pm 0,19$, $p < 0,05$ відносно вихідних значень) та фібринолітичної активності ($1,07 \pm 0,15$, $p > 0,05$ стосовно контролю). Проте вираженої різниці позитивно спрямованих змін згортальної системи, які б залежали від використання ліпіну чи ербісолу, нами не зафіксовано.

Разом з тим, у IV-ій підгрупі хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом, у лікуванні котрих використано одночасно і ліпін, і ербісол, після проведеного курсу лікування нами спостерігалася більш виражена позитивна динаміка показників системи гемостазу в напрямку зниження гіперкоагуляційного потенціалу: знизилася тромбопластин-тромбінова активність (до $11,85 \pm 0,36\%/хв.$, $p < 0,05$ відносно вихідних значень), подовжився час досягнення максимальної згортальної активності (до $8,42 \pm 0,10хв.$, $p < 0,05$ відносно вихідних значень). Названі параметри практично досягли контрольних значень. При цьому депресія гіперкоагуляційного потенціалу відбувалася паралельно із посиленням фібринолізу, що характеризується достовірним збільшенням фібринолітичної активності крові ($1,07 \pm 0,15$, $p < 0,05$ відносно вихідних значень), яка не відрізнялася від аналогічного показника у практично здорових осіб ($p > 0,05$). Комплексне лікування пацієнтів IV-ої підгрупи дослідження сприяло достовірному зниженню концентрації фібриногену до ($2,96 \pm 0,14$ г/л, $p < 0,05$ відносно вихідних значень) в крові, хоча даний показник і не досяг величини групи практично здорових осіб.

Описані вище зміни характеризують ефективність використання ербісолу в комплексному лікуванні хворих на негоспітальні пневмонії із затяжним перебігом. Проте максимально виражений ефект щодо нормалізації лімфоцитарних субпопуляцій, цитокінового каскаду, локального епітеліального бар'єра слизових оболонок респіраторно-вентиляційного тракту, згортальної та сурфактантної систем нами отримано при поєднаному використанні ербісолу та ліпіну в IV-ій підгрупі дослідження.

Окремо хочемо відзначити, що максимальне скорочення термінів госпіталізації (на $6,58 \pm 1,95$ дні, $p < 0,05$) нами відмічене серед хворих четвертої підгрупи дослідження, котрі у комплексному лікуванні затяжного перебігу негоспітальної пневмонії отримували ербісол та ліпін. Такий ефект в лікуванні вказаних хворих пояснюємо потенціюванням дії ербісолу та ліпіну як між собою, так і з медикаментозними засобами базової терапії (особливо етіотропними препаратами).

Окремо хочемо виділити найголовніші механізми дії ербісолу та ліпіну в комплексному лікуванні хворих із затяжним перебігом негоспітальної пневмонії. Відновлення вказаними медикаментозними середниками до значень норми величин рівнів IFN- γ запобігає стимуляції так званих "непрофесійних фагоцитів" - фібробластів та епітеліальних клітин, що гальмує зростання адгезивної здатності мембран неуражених клітин і прискорення їх подальшої альтерації (Ф.Л.Ершов, 1996; W.Gombert et al., 1996), що сприяє розриву патологічного кола пролонгації запального процесу у легенях. Ефект зменшення надмірних кількостей TNF α при використанні запропонованих нами схем терапії, сприяє опосередкованому ІІ-1

інгібуванню проліферації основних клітин сполучної тканини, а також зменшенню адгезивної здатності лімфоцитів стосовно ендотелію судин і реактивації фагоцитарної активності фібробластів (Н.М.Шуба і співав., 2003; С. Watson et al., 1996), внаслідок чого розмикається ще одне замкнуте коло прогресування зтяжного перебігу негоспітальної пневмонії. Окрім цього, хочемо наголосити, що блокування кожного із вказаних механізмів, через інактивацию фібробластів, буде запобігати розвитку та прогресуванню склеротичних процесів у легеневій тканині.

Підсумовуючи отримані дані хочемо відмітити, що запропоновані та апробовані нами програми лікування мають виражений терапевтичний вплив на головні патогенетичні ланки формування та прогресування пролонгації запалення легень. 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, а проведений комплекс досліджень дав нам змогу дійти наступних висновків і запропонувати практичні рекомендації.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі клінічних, морфологічних та імунологічних досліджень, вивчення бар'єрної функції слизових оболонок дихальних шляхів, сурфактанта легень та згортальної системи крові дано нове вирішення актуальної проблеми в пульмонології – удосконалення діагностики, лікування хворих на негоспітальну пневмонію із зтяжним перебігом та профілактики розвитку склеротичних змін легеневої тканини шляхом включення в комплекс лікування вітчизняних препаратів ліпін та ербісол.

1. Зтяжний перебіг негоспітальної пневмонії, порівняно із звичайним, супроводжується дисфункцією імунної відповіді, що проявляється депресією рівнів Т-лімфоцитів хелперів (на 24,7%, $p < 0,05$), активованих Т- (47,2%, $p < 0,01$) і В-лімфоцитів (на 27,4%, $p < 0,05$), збільшенням Т-супресорів (на 24,5%, $p < 0,01$); зменшенням рівнів ІЛ-2 (на 44,2%, $p < 0,05$), ІЛ-4 (на 33,0%, $p < 0,05$), ІFN- γ (на 26,3%, $p < 0,05$), при збільшенні показників ІЛ-1 β (24,9%, $p < 0,05$), TNF- α (39,5%, $p < 0,05$) та ІЛ-6 (до $80,22 \pm 12,28$ пг/10⁶ клітин, $p < 0,05$); дефіцитом імуноглобулінів класів М (на 22,1%, $p < 0,05$), G (на 36,5%, $p < 0,05$) та наростанням титрів ІgA (на 20,4%, $p < 0,01$) в сироватці крові.

2. Розвиток та прогресування зтяжного перебігу негоспітальної пневмонії, порівняно із звичайним, супроводжується депресією поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень (до $5,02 \pm 0,16$ мкмоль/л, $p < 0,05$), різкими збільшенням рівня ІЛ-6 (до $173,56 \pm 13,71$ пг/мл, ($p < 0,01$) у бронхо-альвеолярному вмісті та CD95+(Fas/APO-I) (на 94,3%, $p < 0,05$), як маркера активізації механізмів апоптозу лімфоцитів периферійної крові.

3. Маніфестними ознаками пролонгації перебігу негоспітальної пневмонії є розлади локального захисного бар'єру слизових оболонок дихальних шляхів, що проявляються достовірним дефіцитом секреторного імуноглобуліну А (на 38,2%, $p < 0,02$) та лізоциму (на 51,6%, $p < 0,05$) в бронхо-альвеолярному вмісті, порівняно із значеннями у практично здорових осіб.

4. Розвиток зтяжного перебігу негоспітальної пневмонії, порівняно із звичайним, супроводжується посиленням процесів гіперкоагуляції і пригніченням фібринолізу, що проявляється вірогідним збільшенням вмісту фібриногену (до

5,08±0,21г/л, $p<0,05$), зростанням тромбопластинтромбінової та прокоагуляційної активності плазми крові (на 13,1%, $p<0,05$).

5. Ступінь вираженості вказаних порушень імунної відповіді, локального неспецифічного захисту слизових оболонок дихальних шляхів та згортальної системи крові у хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом наростає при збільшенні тяжкості патології.

6. Негоспітальна пневмонія із затяжним перебігом, при наростанні тяжкості патології, характеризується морфологічно прогресуючим склерозом сполучної тканини легень, поглибленням блоку гемомікроциркуляторного русла, глибоким арегеногенним порушенням стінки альвеол із розвитком дистрофії та некрозу, різкою проліферацією макрофагів та інфільтрацією ними стінки альвеол, інтерстицію та сполучної тканини.

7. При традиційній терапії хворих на затяжний перебіг негоспітальної пневмонії поряд із відносною стабілізацією клініко-лабораторних показників ($p<0,05$), зберігаються стійкі розлади імунної відповіді та локального бар'єру слизових оболонок дихальних шляхів, систем гемокоагуляції та сурфактанта легень.

8. Комплексна терапія з включенням вітчизняного препарату ліпін покращує клінічний перебіг захворювання, супроводжується деяким відновленням поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень (до 8,31±0,73 мкмоль/л, $p<0,05$), лізоциму (до 9,82±1,23 мг/мл, $p<0,01$) і секреторного імуноглобуліну А (до 1,67±0,14 г/л, $p<0,05$) в бронхо-альвеолярному вмісті та нормалізацією гемокоагуляції та фібринолізу на фоні помірного імуномодуючого ефекту.

9. Включення до комплексної терапії препарату ербісол сприяє більш швидкому розрішенню негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом ($p<0,05$), достовірному відновленню показників системного імунітету (субпопуляції лімфоцитів, імуноглобуліни, інтерлейкіни), вмісту поверхнево-активної фракції сурфактанта легень (до 9,12±0,29 мкмоль/л, $p<0,05$), хоча не супроводжується компенсацією розладів згортальної системи крові та бар'єрних факторів слизових оболонок органів дихання (лізоцим, секреторний імуноглобулін А).

10. Поєднане застосування ліпіну та ербісолу в комплексному лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом є найбільш ефективним, бо сприяє швидшому регресу клініко-лабораторної симптоматики (на 6,58 ± 1,95 дні, $p<0,05$), порівняно із хворими котрі лікувалися за базовими схемами; відновлює субпопуляційний вміст лімфоцитів периферійної крові; збільшує функціональні можливості клітин фагоцитарного ряду; спектр інтерлейкінів та рівень IFN- γ (до 3,04±0,48 пг/10⁶ клітин, $p<0,01$); стабілізує бар'єрні фактори (лізоцим (до 11,83±1,25 мг/мл, $p<0,05$), секреторний імуноглобулін А (до 1,95±0,21 г/л, $p<0,02$)) слизових оболонок дихальних шляхів, зменшує гіперкоагуляційний потенціал крові, підвищує фібринолітичну активність плазми, відновлює вміст поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень (до 9,97±0,16 мкмоль/л, $p<0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Допоміжними діагностичними критеріями виявлення ризику розвитку, прогресування тяжкості та ефективності медикаментозної корекції затяжного перебігу негоспітальної пневмонії можуть служити наступні показники: лізоцим, ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІFN- γ у сироватці крові, секреторний імуноглобулін А та лізоцим у бронхо-альвеолярному вмісті.

2. Критеріями активності запального процесу та проміненними ознаками пролонгації перебігу негоспітальної пневмонії можуть слугувати: збільшення в 3-4 рази ($p < 0,05$) рівня ІЛ-6 у бронхо-альвеолярному вмісті; у 2-2,5 рази ($p < 0,05$) експресії Fas/APO-I (CD95+лімфоцитів) маркера апоптозу лімфоцитів периферійної крові, а також зменшення поверхнево-активної фракції системи сурфактанта (на 50,2%, $p < 0,05$) порівняно із даними у практично здорових осіб.

3. При розробці та проведенні терапевтичних заходів у хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом треба опиратись на визначення рівня лімфоцитарних субпопуляцій периферійної крові, інтерлейкінів, факторів неспецифічного захисту, вмісту поверхнево-активної фракції сурфактанта легень, щоб поряд із клінічною компенсацією досягнути більш повного відновлення імунологічної резистентності, захисного бар'єру слизових оболонок дихальних шляхів та антиателектатичного фактора.

4. Хворим на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом з метою нормалізації зрушень імунної відповіді, гемокоагуляції та фібринолізу, функції системи сурфактанта легень, посилення ефективності протимікробних засобів та профілактики пневмосклерозу до комплексної терапії слід включати вітчизняні препарати ербісол (по 2,0 мл дом'язево 1 раз на добу – 10 днів; а відтак продовжити 4 дні 2 рази на добу по 2,0 мл) та ліпін (по 0,5 грами 2 рази на добу довенно, курсом 7 днів).

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Островський М.М. Показники імуноглобуліну А, його секреторного компоненту та лізоциму у бронхіальному секреті хворих на пневмонію з подовженим перебігом на фоні комплексного лікування з використанням ербісолу // Галицький лікарський вісник. - 2001. – № 1. - С.73-75.

2. Островський М.М. До стану рівнів лізоциму сироватки крові та бронхіального секрету в процесі комплексного лікування хворих на пневмонію із подовженим перебігом з використанням ербісолу // Науковий вісник Ужгородського університету. - 2001. – Випуск 13. – С.97-99.

3. Островський М.М. Деякі аспекти застосування нового ендогенного регенераторного імуномодулюючого середника – препарату ербісол у комплексному лікуванні пневмоній із подовженим перебігом // Галицький лікарський вісник. - 2001. – № 2. - С.50-52.

4. Островський М.М. Система сурфактанту легень та зміни її активності при пневмоніях з подовженим перебігом // Укр. мед. альманах. - 2001 - №1. - С.132-134.

5. Островський М.М. Порівняльний аналіз рівнів лізоциму сироватки крові та бронхіального секрету в процесі комплексного лікування хворих на затяжні пневмонії з включенням ліпіну // Галицький лікарський вісник - 2001. - № 3. - С.82-83.

6. Нейко Є.М., Островський М.М. Динаміка активності системи сурфактанту легень в процесі комплексного лікування хворих на затяжні пневмонії з

використанням ербісолу // Проблеми екології та медицини. - 2001. - №3-4.- Том 5. -С. 28-30. Участь М.М.Островського у написанні статті є основною і полягає у виборі теми, проведенні огляду літератури, опрацюванні даних, написанні статті, узагальненні результатів дослідження. Співавтор академік АМН України, проф. Нейко Є.М. брав участь у формулюванні висновків дослідження.

7. Островський М.М. Вплив застосування ліпіну на динаміку вмісту інтерлейкінів 1 та 2 при комплексному лікуванні затяжних пневмоній // Ліки-людині – 2001.- Том XVI.- №1-2.- С.397-400

8. Островський М.М. Динаміка вмісту інтерлейкінів - 1,2 при традиційному лікуванні пневмоній із затяжним перебігом // Науковий вісник Ужгородського університету. - 2001. – Випуск 16. – С.132-134.

9. Островський М.М. Вплив використання ербісолу на динаміку вмісту інтерлейкінів 1 та 2 при комплексному лікуванні затяжних пневмоній // Галицький лікарський вісник - 2001.– № 4. - С.85-86.

10. Островський М.М. Стан показників лізоциму сироватки крові та бронхіального секрету при затяжних пневмоніях різних ступенів тяжкості // Галицький лікарський вісник - 2002.– № 2. - С.63-64.

11. Островський М.М. Використання ліпіну у комплексній терапії затяжних пневмоній і його вплив на динаміку імуноглобулінів сироватки крові // Укр. мед. альманах.- 2002. - №2.- С.79-82.

12. Островський М.М., Орнат С.Я. Вплив базових схем терапії затяжного перебігу пневмоній на систему інтерлейкінів 1 та 2// Галицький лікарський вісник - 2002.– № 4. - С.53-55. Здобувачем самостійно обрана тема статті, її ідея та завдання, проведені дослідження, статистична обробка результатів, узагальнено результати дослідження. Д.мед.н. С.Я.Орнат допомагав на етапі оцінки отриманих даних.

13. Нейко Є.М., Островський М.М., Орнат С.Я. Деякі імунологічні критерії звичайного та затяжного перебігу пневмоній // Укр. пульмон. журн. - 2002.- №2.-С.32-34. Участь М.М.Островського у написанні статті є визначальною і полягає у виборі теми, виконанні методик дослідження, статистичній обробці даних, підготовці матеріалів до друку. Співавтори взяли участь формулюванні висновків дослідження.

14. Островський М.М. Вплив препарату ербісол на окремі показники системи імунітету при затяжних пневмоніях // Галицький лікарський вісник - 2003.– № 1. - С.83-85.

15. Островський М.М. Стан імуноглобулінів класів М та А сироватки крові як можливий імунологічний критерій затяжного перебігу пневмоній // Укр. медичний альманах.- 2002.- №5.- С.100-101.

16. Островський М.М. Комплексна терапія затяжного перебігу пневмоній з використанням вітчизняного препарату ербісол // Науковий вісник Ужгородського університету. - 2003. – Випуск 19. – С.155-158.

17. Островський М.М. Сурфактантна система легень при затяжних пневмоніях та шляхи оптимізації її медикаментозної корекції // Галицький лікарський вісник - 2003.– № 3. - С.61-65.

18. Островський М.М. Моніторинг інтерлейкінового профілю при комплексному лікуванні затяжного перебігу пневмоній з використанням ліпіну та

ербісолу // Вісник Вінницького державного медичного університету.- 2003.- Том 7.- №2/1.- С.546-549.

19. Островський М.М. Особливості клінічної симптоматики та стану згортальної системи крові у хворих на негоспітальну пневмонію різних ступенів тяжкості // Галицький лікарський вісник - 2003.- № 4. - С.62-66.

20. Лещина Л.В., Орнат С.Я., Островський М.М. Значення імунологічного моніторингу у прогнозуванні затяжного перебігу пневмоній, ускладненого порушеннями психічної діяльності // Архів клінічної медицини.- 2003.- №1.- С.52-54. Здобувачеві належить головний фрагмент з результатами дослідження імунної відповіді при затяжному перебігу негоспітальної пневмонії. Співавтори: Лещина Л.В. виконала фрагмент по оцінці порушень психічної діяльності пацієнтів; проф. Орнат С.Я. приймав участь у коректуванні висновків статті.

21. Островський М.М. Стан згортальної системи крові у хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом у процесі комплексного лікування з використанням ліпіну та ербісолу // Архів клінічної медицини.- 2003.- №2.- С.28-31.

22. Дельцова О.І., Островський М.М. Морфологічна характеристика легень у хворих на негоспітальну пневмонію із звичайним та затяжним перебігом різних форм тяжкості // Галицький лікарський вісник - 2004.- № 1. - С.45-48. Здобувачем самостійно опрацьована література з даної проблеми, проведений опис та аналіз матеріалу для публікації. Співавтор проф. Дельцова О.І. консультувала оцінку морфологічних результатів.

23. Островський М.М. Роль систем сурфактанту легень та інтерлейкінів в процесі формування затяжного перебігу пневмоній //Укр. пульмон. журн.-2004.-№2.-С.23-25.

24. Нейко Є.М., Александрук О.Д., Островський М.М. Фізіологія цитокінів //Галицький лікарський вісник. 2000.- № 4. – С. 153-158. Участь здобувача у підготовці статті є провідною, ним визначено ідею статті, проведено огляд літератури. Співавтори: Александрук О.Д. приймав участь у формулюванні висновків; академік АМН України, проф. Нейко Є.М. приймав участь у коректуванні змісту статті.

25. Нейко Є.М., Островський М.М., Вацик М.М., Островська О.М., Федоров С.В. Головні принципи використання імуномодулюючої терапії //Галицький лікарський вісник.- 2002.- № 1. – С. 139-144. Участь здобувача у підготовці статті є провідною, ним визначено ідею статті, проведено огляд літератури. Співавтори: Вацик М.М. та Островська О.М. приймали участь у формулюванні висновків; академік АМН України, проф. Нейко Є.М. та доцент, к.мед.н Федоров С.В. приймали участь у коректуванні статті.

26. Островський М.М., Нейко Є.М., Орнат С.Я. Спосіб лікування затяжних пневмоній // Промислова власність. Офіційний бюллетень.- 2002.- №9. - С.2.2. Рішення про видачу деклараційного патенту на винахід Патент 49572 А Україна, А61К31/00. Здобувач визначив ідею винаходу та провів аналіз літературних джерел, самостійно провів дослідження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення результатів роботи, оформив патент. Академік АМН України Нейко Є.М. здійснював загальне керівництво роботою. Професор Орнат С.Я. приймав участь на етапі узагальнення даних.

27. Нейко Є.М., Середюк Н.М., Орнат С.Я., Островський М.М. Пневмонія. Етіологія. Патогенез. Клініка. Нова класифікація. Технології базисної антибактеріальної терапії // Навчально-методичний посібник. – Київ. – 2001. – 42с. Здобувачем проведений збір та аналіз матеріалу, присвяченого лікуванню та діагностиці пневмоній; підготовлено посібник до друку.

28. S.Fedorov, M.Ostrovskiy, Z. Zozulyak The influence of different populations on the serum level of interferon-alfa in human// Congress Book 5th World Wide IMSYDC: 12-14 April 2000, -Katowice, Poland - 2000.- P.56 Здобувачем проведено збір, обробку та аналіз і статистичне опрацювання матеріалу. Співавтори приймали участь у підготовці демонстраційного матеріалу та матеріалів до друку.

29. Островський М.М., Орнат С.Я. Стан субпопуляції Т- і В-лімфоцитів у пацієнтів із подовженим перебігом пневмоній на фоні комплексного лікування з використанням ербісолу та ліпіну // Проблеми екології та медицини. – 2000. - № 4-6. – С.22. Участь здобувача у написанні роботи є визначальною, ним самостійно зібраний матеріал, проведено огляд літератури із теми наукової роботи, проведено статистичну обробку даних, зроблені узагальнення та висновки. Співавтор приймав участь в коректуванні.

30. Островський М.М. Стан системи сурфактанту легень та її активність при пневмоніях з подовженим перебігом // Матеріали республіканської науково-практичної конференції з міжнародною участю „Досягнення та перспективи розвитку у клініці внутрішніх хворіб”. - Харків. – 2001.- С.32

31. Максимів В.В., Федоров С.В., Островський М.М. Рівень сироваткового інтерлейкіну-1 бета у хворих на гостру пневмонію // Матеріали республіканської наукової конференції молодих вчених “Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века”. – Харків. – 2000. – С. 40-41. Здобувачем обрана тема роботи, її ідея та завдання, проведені дослідження. Співавтор Максимів В.В. приймав участь на етапі статистичної обробки даних. К.мед.н. Федоров С.В. допомагав на етапі узагальнення даних.

32. Островський М.М., Орнат С.Я., Федоров С.В., Максимів В.В. Імунологічний моніторинг хворих із затяжним перебігом гострих пневмоній на фоні комплексного лікування з використанням ербісолу // Матеріали республіканської наукової конференції молодих вчених “Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века”. – Харків. – 2000. – С. 50. Участь М.М.Островського у написанні роботи є визначальною і полягає у виборі теми, виконанні методик дослідження, статистичній обробці даних, підготовці матеріалів до друку. Професор Орнат С.Я. та к.мед.н. Федоров С.В. допомагали на етапі узагальнення даних. Співавтор Максимів В.В. приймав участь на етапі підготовки демонстраційного матеріалу доповіді.

33. Орнат С.Я., Островський М.М., Заячук В.М., Волосянко Б.М. Динаміка клініко-лабораторних та рентгенологічних показників у хворих на затяжну пневмонію в процесі лікування макролідами // Матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю „Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов”.- Харків. - 2002.- С.133-134. Здобувачем обрана тема роботи, її ідея та завдання, проведені дослідження. Професор Орнат С.Я. допомагав на етапі узагальнення даних. Співавтор Волосянко Б.М. приймав участь на етапі статистичної обробки даних.

К.мед.н. Заячук В.М. допомагав на етапі підготовки демонстраційного забезпечення доповіді.

34. Островський Н.Н., Федоров С.В. О некоторых иммунологических критериях затяжного течения пневмоний // Тези доповідей VI науково-практичної та звітно-виборної конференції Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації.- Київ.- 2002.- С.57. Участь здобувача у написанні роботи є визначальною, ним самостійно зібраний матеріал, проведено огляд літератури із теми наукової роботи, проведено статистичну обробку даних, зроблені узагальнення та висновки. Співавтор приймав участь в підготовці тез до друку.

35. Островський М.М. Рівні імуноглобулінів А та М та можливість їх використання для прогнозування затяжного перебігу пневмоній // Тези доповідей IV міждисциплінарної науково-практичної конференції „Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій”.- Імунологія та алергологія.- 2002.- №3.- С.50.

36. Островський М.М., Федоров С.В. Вплив використання ліпіну на стан системи сурфактанту легень при пневмоніях з подовженим перебігом //Українські медичні вісті. – 2001. -Т4.-№1.-С.79-80. Участь здобувача у написанні роботи є визначальною, ним самостійно зібраний матеріал, проведено огляд літератури із теми наукової роботи, проведено статистичну обробку даних, зроблені узагальнення та висновки. Співавтор к.мед.н. Федоров С.В. приймав участь в підготовці тез до друку.

37. Островський М.М., Орнат С.Я., Федоров С.В., Глушко Н.Л. Рівні загального та секреторного імуноглобуліну А в бронхіальному секреті хворих на затяжні пневмонії //Матеріали I науково-практичної конференції "Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика та лікування TORCH-інфекцій".- Київ.- Імунологія та алергологія.- 2001. - №4.- С.38-39. Участь здобувача у написанні роботи є визначальною, ним самостійно зібраний матеріал, проведено огляд літератури із теми наукової роботи, проведено статистичну обробку даних, зроблені узагальнення та висновки. Співавтор професор Орнат С.Я. допомагав на етапі оцінки отриманих результатів. К.мед.н. Федоров С.В. та Глушко Н.Л. приймали участь в підготовці тез до друку.

38. Островський М.М., Орнат С.Я., Федоров С.В., Глушко Н.Л. Оцінка рівнів лізоциму сироватки крові та бронхіального секрету при затяжних пневмоніях // Матеріали III Української конференції молодих вчених, присвяченої пам'яті академіка В.В.Фролькіса.- Київ.- 2002.- С.179. Участь здобувача у написанні роботи є визначальною, ним самостійно зібраний матеріал, проведено огляд літератури із теми наукової роботи, проведено статистичну обробку даних, зроблені узагальнення та висновки. Співавтори професор Орнат С.Я. та к.мед.н. Федоров С.В. допомагали на етапі оцінки отриманих результатів. Співавтор к.мед.н. Глушко Н.Л. приймали участь в підготовці тез до друку.

39. Островський М.М., Федоров С.В. До питання рівня імуноглобуліну класу G та можливості його використання у якості критерію прогнозування пролонгації пневмоній // Тези доповідей IV Української конференції молодих вчених, присвяченої пам'яті академіка В.В.Фролькіса.- Київ.- 2003.- С.183. Участь здобувача у написанні роботи є визначальною, ним самостійно зібраний матеріал, проведено огляд літератури із теми наукової роботи, проведено статистичну

обробку даних, зроблені узагальнення та висновки. Співавтор приймав участь в підготовці тез до друку.

40. Островський М.М., Калініченко Ю.М. Система інтерлейкінів та її оцінка в процесах пролонгації пневмонії //Матеріали I Всеукраїнської науково-практичної конференції "Аутоімунні захворювання: імунопатогенез, імунодіagnostика, імунотерапія".- Київ.- Імунологія та алергологія.- 2003.- №1.-С.21. Участь здобувача у написанні роботи є визначальною, ним самостійно зібраний матеріал, проведено огляд літератури із теми наукової роботи, проведено статистичну обробку даних, зроблені узагальнення та висновки. Співавтор приймав участь в підготовці тез до друку.

41. Островський М.М. Інтерлейкіновий профіль та його корекція при комплексному лікуванні затяжних пневмоній //Матеріали III зїзду фтизіатрів і пульмонологів України.- Укр. пульмон. журн.- 2003.- №2.- С.290.

42. Островський М.М. Деякі особливості оптимізації комплексної терапії затяжних пневмоній шляхом використання фосфатидилхоліну //Матеріали III зїзду фтизіатрів і пульмонологів України.- Укр. пульмон. журн.- 2003.- №2.- С.290-291.

43. Заячук В.М., Островський М.М., Орнат С.Я., Яцента І.І. Труднощі діагностики найважливіших бронхо-легеневих захворювань //Матеріали III зїзду фтизіатрів і пульмонологів України.- Укр. пульмон. журн.- 2003.- №2.- С.183. Участь здобувача у написанні фрагменту роботи присвяченому інфільтративним процесам у легенях є визначальною, ним самостійно проаналізований матеріал, проведено огляд літератури із теми наукової роботи, зроблені узагальнення та висновки. Співавтори приймали участь в підготовці та оформленні тез до друку.

44. Островський М.М. Особливості ролі імунної та сурфактантної системи легень в процесі формування затяжних пневмоній //Матеріали III зїзду фтизіатрів і пульмонологів України.- Укр. пульмон. журн.- 2003.- №2.- С.291.

45. Островський М.М. Морфологічні особливості легень при негоспітальній пневмонії із звичайним та затяжним перебігом // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю „Сучасні методи діагностики і лікування в клініці внутрішніх хвороб”.- Вісник Вінницького національного медичного університету.- 2004.- №8(1).- С.73.

АНОТАЦІЯ

Островський М.М. Клініко-патогенетична характеристика та шляхи оптимізації лікування хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27- пульмонологія. – Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України, Київ, 2005.

У дисертації наведені синдромологічні особливості перебігу негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом. Визначені зміни в імунній відповіді, захисному бар'єрі слизових оболонок респіраторного тракту, системах сурфактанта легень та гемокоагуляції і фібринолізу в залежності від перебігу та ступеня тяжкості негоспітальної пневмонії. Висвітлені патогістологічні зміни тканини легень в залежності від варіантів перебігу негоспітальної пневмонії. Розглянуті питання покращення терапевтичної ефективності патогенетичного лікування хворих із затяжним перебігом негоспітальної пневмонії з диференційованим призначенням лікування з включенням ербісолу та ліпіну. Показана його висока ефективність у

нормалізації процесів кооперації лімфоцитарних субпопуляцій, системи інтерлейкінів, ендогенних інтерферонів, сурфактанта легень, системи гемокоагуляції та фібринолізу, локальному захисті слизових оболонок респіраторного тракту хворих, зниженні тривалості лікування та можливості профілактики ускладнень.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія із затяжним перебігом, клініка, діагностика, особливості патогенезу, ербісол, ліпін.

SUMMARY

Ostrovskiy M.M. The clinical and pathogenesis characteristics and methods of optimization treatment of no hospital pneumonia with the prolonged course – Manuscript.

Dissertation on competition of the Doctor of Medical Sciences degree in the speciality 14.01.27- pulmonology. – Institute of Tuberculosis and Pulmonology n. a. F.G.Yanovsky AMS Ukraine, Kyiv, 2005.

In dissertation the syndromes peculiarities of no hospital pneumonia with the prolonged course are given. The changes in immune response, protective barrier of mucous membranes of respiratory-ventilation tract, systems of lung surfactant and hemocirculation and fibrinolysis depending on the course and degree of severity of no hospital pneumonia are given too. The pathohistologic changes of lung tissue depending on the variants of no hospital pneumonia are shown. The questions dealing with the progress of therapeutic efficacy of pathogenesis treatment in patients with the prolonged course of no hospital pneumonia and with the prescribed differentiated treatment inducing erbisol and lipin are described. His high efficiency is shown in normalization of the cooperation process of lymphocytes subpopulation, systems of interleukins, endogen interferon's, lung surfactant, the system of hemocirculation and fibrinolysis, local protection of mucous membranes of respiratory-ventilation tract in patients, the lowering of treatment duration and the possibilities of complications of prophylaxis.

Key words: no hospital pneumonia with prolonged course, clinic, diagnostics, pathogenesis, erbisol, lipin.

АННОТАЦИЯ

Островський Н.Н. Клинико-патогенетическая характеристика и пути оптимизации лечения больных на негоспитальную пневмонию с затяжным течением – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.27 - пульмонология. – Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г.Яновского АМН Украины, Киев, 2005.

Обследовано 350 больных негоспитальной пневмонией. Особенности клинико-иммунологических аспектов изучались у 292 больных с затяжным течением негоспитальной пневмонии и 58 больных без пролонгации негоспитальной пневмонии. С целью изучения эффективности использования предложенных нами программ лечения затяжного течения негоспитальной пневмонии обследованные были разделены на группы в зависимости от назначенной схемы лечения с использованием эрбисола и липина. Контрольная группа составляла 28 практически здоровых лиц. Объектом морфологического исследования служил аутопсийный материал легочной ткани 20 умерших, которые

болели негоспитальной пневмонией с обычным (10 случаев) и затяжным (10 случаев) течением.

Методы исследования: общеклиническое исследование больных – с целью диагностики негоспитальной пневмонии с затяжным течением; лабораторное, иммуноферментное, иммунофлюоресцентное исследование уровней интерлейкинов, субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, лизоцима – с целью оценки состояния иммунного ответа и локального защитного барьера слизистых оболочек респираторного тракта, оценка состояния систем сурфактанта легких, гемкоагуляции и фибринолиза, патогистологическое, исследование аутопсийного материала легочной ткани – с целью уточнения отдельных звеньев патогенеза.

В диссертационной работе на основании клинических, биохимических, морфологических и иммунологических исследований приведено новое решение актуальной проблемы в пульмонологической практике – усовершенствование диагностики и лечения больных негоспитальной пневмонией с затяжным течением и профилактики склеротических изменений легочной ткани путем включения в комплекс лечения отечественных препаратов липин и эрбисол.

Синдромологические особенности затяжного течения негоспитальной пневмонии 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 при одновременном увеличении Т-супрессоров, на фоне усиления процессов апоптоза лимфоцитов периферической крови; уменьшением уровней ИЛ-2, ИЛ-4, IFN- γ , при увеличении показателей ИЛ-1 β , TNF- α и ИЛ-6; дефицитом иммуноглобулинов классов М, G и sIgA на фоне нарастания титров IgA.

Особенного внимания заслуживает тот факт, что развитие затяжного течения негоспитальной пневмонии сопровождается особенно резким увеличением ИЛ-6 в бронхо-альвеолярном содержимом. Ярким свидетельством наличия затяжного течения негоспитальной пневмонии является резкая депрессия локального защитного барьера слизистых оболочек респираторного тракта, которая проявляется дефицитом поверхностно-активной фракции системы сурфактанта легких, sIgA и лизоцима в бронхоальвеолярном содержимом. Указанные изменения нарастают при увеличении тяжести негоспитальной пневмонии с затяжным течением.

Представлены патогистологические данные, которые свидетельствуют о том, что негоспитальная пневмония с затяжным течением, при нарастании тяжести патологии, характеризуется морфологически прогрессирующим склерозом соединительной ткани легких, углублением блока гемомикроциркуляторного русла, глубоким регенераторным нарушением стенки альвеол с развитием дистрофии и некроза, резкой пролиферацией макрофагов и инфильтрацией ими стенки альвеол, интерстиция и соединительной ткани.

Исследованиями установлено, что традиционное лечение больных негоспитальной пневмонией с затяжным течением наряду с относительной стабилизацией клинико-лабораторных показателей, сопровождается торпидными

к применяемой терапии расстройствами иммунного ответа, локального барьера слизистых оболочек дыхательных путей, систем гемкоагуляции и сурфактанта легких. Исходя из этого, разработаны и апробированы методы патогенетического лечения заболевания с дифференцированным назначением лечебных комплексов с включением эрбисола и липина.

Совместное применение липина и эрбисола в комплексном лечении больных негоспитальной пневмонией с затяжным течением является наиболее эффективным, ибо способствует более быстрому регрессу клинико-лабораторной симптоматики; возобновляет субпопуляционный спектр лимфоцитов периферической крови, увеличивает функциональные возможности клеток фагоцитарного ряда, интерлейкинов и уровень интерферонов; стабилизирует барьерные факторы слизистых оболочек дыхательных путей, уменьшает гиперкоагуляционный потенциал крови, повышает фибринолитическую активность плазмы, возобновляет содержание поверхностно-активной фракции системы сурфактанта легких.

В процессе подведения итогов работы разработаны практические рекомендации относительно улучшения диагностических критериев процесса пролонгации негоспитальной пневмонии и дифференцированного применения эрбисола и липина в комплексном лечении этой патологии, показана их эффективность в нормализации патогенетических процессов, снижении длительности лечения и возможности профилактики осложнений.

Ключевые слова: негоспитальная пневмония с затяжным течением, клиника, диагностика, особенности патогенеза, эрбисол, липин.