

УДК 616.233-002-007.27+616.24-002.5+616.36-002]-08

© Сидоренко Ю.В., 2009

ДИНАМІКА МОРФОЛОГІЧНИХ ТА ЦИТОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ БРОНХО-АЛЬВЕОЛЯРНОГО СЕКРЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, СПОЛУЧЕНЕ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ, НА ТЛІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ФЛУІМУЦИЛ АНТИБІОТИКУ ІТ, ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ ТА АЛЬФА-ЛІПОНУ Сидоренко Ю.В.

Луганський державний медичний університет

Сидоренко Ю.В. Динаміка морфологічних та цитохімічних показників бронхо-альвеолярного секрету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень при застосуванні флуїмуцил антибіотику ІТ, ехінацеї пурпурової та альфа-ліпону // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т.7, №1. – С. 85-90.

У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень, в бронхо-альвеолярному секреті виявлено збільшення цитозу за рахунок підвищення абсолютного числа клітин бронхіального епітелію, альвеолярних макрофагів (АМ), нейтрофілів (Нф) і лімфоцитів (Лф). Підвищення абсолютної кількості клітинних елементів супроводжувалося їх значною диспропорцією за рахунок значного зростання відносного змісту Нф на фоні істотного зменшення відсотка епітеліальних клітин і АМ і деякого підвищення Лф. Також зареєстровано зниження життєздатності епітеліоцитів в 1,3 рази і АМ в 1,5 рази, зниження НСТ-тесту і показника СЦК в середньому в 1,35 рази та фагоцитарної активності АМ. флуїмуцил антибіотику ІТ, ехінацеї пурпурової та альфа-ліпону.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, неалкогольний стеатогепатит, туберкульоз легень, бронхо-альвеолярний секрет, флуїмуцил антибіотик, альфа-ліпоева кислота, ехінацея пурпурова.

Сидоренко Ю.В. Динамика морфологических и цитохимических показателей бронхо-альвеолярного секрета у больных хроническим обструктивным заболеванием легких, сочетанным с неалкогольным стеатогепатитом на фоне туберкулеза легких при применении флуимуцил антибиотика ИТ, эхинацеи пурпурной и альфа-липона // Украинский морфологический альманах. – 2009. – Т.7, №1. – С. 85-90.

У больных хроническим обструктивным заболеванием легких, сочетанным с неалкогольным стеатогепатитом на фоне туберкулеза легких, в бронхо-альвеолярном секрете выявлено увеличение цитоза за счет повышения абсолютного числа клеток бронхального эпителия, АМ, Нф и Лф. Повышение абсолютного количества клеточных элементов сопровождалось их значительной диспропорцией за счет значительного роста относительного содержания Нф на фоне существенного уменьшения процента эпителиальных клеток и АМ и некоторого повышения Лф. Также зарегистрировано снижение жизнеспособности эпителиоцитов в 1,3 раза и АМ в 1,5 раза, снижение НСТ-теста и показателя СЦК в среднем в 1,35 раза и фагоцитарной активности АМ. Включение в лечебный комплекс комбинации флуимуцил-антибиотика ИТ, эхинацеи пурпурной и альфа-липона способствовало положительной динамике морфологических и цитохимических показателей БАС этих больных.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, неалкогольный стеатогепатит, туберкулез легких, бронхо-альвеолярный секрет, флуимуцил-антибиотик, эхинацея пурпурная, альфа-липоевая кислота.

Sidorenko J.V. Dynamics of morphological and cytochemical indexes of broncho-alveolar secret at patient with chronic obstructive pulmonary disease, combined with nonalcoholic steatohepatitis and pulmonary tuberculosis at application of fluimucil-antibiotic IT, extract of echinacea purpurea end alpha-lipon // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т.7, №1. – С. 85-90.

At patients with chronic obstructive pulmonary disease, combined with nonalcoholic steatohepatitis and pulmonary tuberculosis had the increase of absolute number of cages of bronchial epithelium, AM, Nf and Lf in broncho-alveolar secret. Including in the medical complex of these patients of fluimucil-antibiotic IT, extract of echinacea purpurea end alpha-lipon was instrumental in the positive dynamics of morphological and cytochemical indexes in BAS.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, nonalcoholic steatohepatitis, pulmonary tuberculosis, broncho-alveolar secret, fluimucil-antibiotic, alpha-lipon, echinacea purpurea.

Вступ. Розповсюдженість хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) за останні десятиріччя в Україні та більшості індустріально розвинених країнах світу істотно зростає, що приводить до підвищення втрати працездатності, знижує якість життя та збільшує показники інвалідації і смертності населення [13,19]. Лікувальні та профілактичні програми при ХОЗЛ в значній мірі залежать від супутньої патології на тлі якої воно перебігає [19]. Серед супутніх хвороб при ХОЗЛ особливе місце відводиться іншим легневим патологіям, одним з найбільш розповсюджених є туберкульозне ураження [4,12]. Відомо, що при тривалому перебігу ХОЗЛ поступово відбувається порушення функціонального стану печінки, що пов'язують з дією ендогенної метаболічної інтоксикації, інфекційних токсинів та продуктів ліпเปอร์оксидації, крім того на гепатоцити безпосередньо

впливають різноманітні лікувальні засоби, які хворі приймають тривалий час [7]. Хронічна патологія печінки часто супроводжує туберкульозне ураження легень, погіршуючи прогнози щодо його вилікування, особливо при поєднаному перебігу з ХОЗЛ [3]. Тому вивчення ключових ланок патогенезу загострень ХОЗЛ, особливо при поєднанні з хронічною патологією печінки у вигляді неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на тлі ТЛ є перспективним напрямком клінічних досліджень з метою пошуку нових ефективних методів лікування цієї сполученої патології. Відомо, що порушення з боку місцевого імунітету в бронхо-альвеолярному просторі є однією з основних причин розвитку загострень ХОЗЛ та виникнення туберкульозного процесу [14,15,18]. В наших попередніх роботах вивчені особливості морфологічних та цитохімічних показників бронхоальвеолярного секрету

(БАС) у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, на тлі ТЛ, які характеризуються цитозом за рахунок підвищення абсолютного числа клітин бронхоальвеолярного епітелію, альвеолярних макрофагів, нейтрофілів (Нф) та лімфоцитів (Лф), на тлі значної диспропорції клітин за рахунок значного зростання відсотку АМ і епітеліальних клітин та деякого підвищення Лф [11]. В плані корекції виявлених зсувів показників місцевого імунітету нашу увагу привернула комбінація флуїмуцил антибіотику ІТ, ехінацеї пурпурової та альфа-ліпону. Раніше нами було доведено позитивний вплив даної комбінації препаратів на системні імунологічні показники, зокрема на стан інтерфероногенезу у пацієнтів зі сполученою патологією бронхолегене [10]. Тому вважаємо доцільним вивчення впливу комбінації флуїмуцил антибіотику ІТ, ехінацеї пурпурової та альфа-ліпону на морфологічні та цитохімічні показники бронхоальвеолярного секрету (БАС) у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, на тлі ТЛ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконується відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Лутанського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР "Вивчення ефективності імунорегулюючих та метаболічно активних препаратів при лікуванні ХОЗЛ, поєданого з хронічною патологією гепатобіліарної системи, у хворих на туберкульоз легень" (№ держреєстрації 0104U0052765).

Метою дослідження стало вивчення динаміки морфологічних та цитохімічних показників БАС: цитозу, життєздатності і функціональної активності бронхо-альвеолярних клітин у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, на тлі ТЛ при застосуванні флуїмуцил антибіотику ІТ, ехінацеї пурпурової та альфа-ліпону.

Матеріали і методи дослідження. Під нашим спостереженням в умовах протитуберкульозного стаціонару знаходилось 83 хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ на тлі ТЛ. Вік хворих, які знаходилися під наглядом, складав від 20 до 59 років, серед них було 59 (71,1%) чоловіків та 24 (28,9%) жінок. Діагноз ХОЗЛ та ступінь тяжкості його перебігу виставлявся згідно з наказом МОЗ України на основі анамнестичних та рентгенологічних даних і результатів спірографії. І стадія ХОБЛ реєструвалася у 22 пацієнтів (26,5%), II - у 53 (69,9%) і III - у 8 (9,6%) обстежених хворих. Патологія печінки неалкогольного та невірусного генезу у вигляді НАСГ діагностувалася за допомогою клініко-лабораторного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження хворих. У всіх хворих, що знаходилися під спостереженням, визначали наявність в крові маркерів вірусів гепатитів В та С - HBsAg та HBeAg - радіоімунним методом, анти-HBc, анти-HBe на анти-HCV за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). З дослідження виключалися ті особи, в яких виявляли позитивні результати даних тестів, та крім цього, які зловживали алкогольними напоями, з приводу чого вони знаходилися на диспансерному обліку у лікаря-нарколога.

За даними комплексного клінічно-мікробіологічного, рентгенологічного та інструментального дослідження у всіх пацієнтів встановлено діагноз вперше діагностованого ТЛ та віднесено до I категорії диспансерного спостереження.

Дослідження чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів проводили після отримання культури мікобактерій методом абсолютних концентрацій на середовищі Льювенштейна-Єнсена. Визначали стійкість виділених штамів МБТ до стрептоміцину, ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу, канаміцину. У 44,6 % обстежених нами хворих на ТЛ були виділені МБТ, стійкі до двох або більше протитуберкульозних препаратів (полі- та мультрезистентні).

Усім хворим, які були під наглядом, при вступі до стаціонару додатково до загальноклінічного та рентген-лабораторного дослідження було проведено бронхоскопічне обстеження з метою виявлення патології трахео-бронхального дерева та забору БАС в умовах бронхоскопічного кабінету фібробронхоскопом „ЛОМО” С.-Петербург, РФ.

До того ж проводили дослідження БАС, вивчаючи кількість клітин (бронхіального епітелію, альвеолярних макрофагів - АМ, нейтрофілних гранулоцитів - Нф, лімфоцитів - Лф), їх відносний вміст, життєздатність епітеліоцитів та АМ та функціональний стан АМ [16]. При вивченні фагоцитарної активності АМ (ФААМ) підраховували наступні показники: фагоцитарне число (ФЧ) - кількість поглинутих бактеріальних клітин на 1 макрофаг, фагоцитарний індекс (ФІ) - відсоток макрофагів, які приймають участь у фагоцитарній реакції [6]. Цитохімічні показники функціональної активності АМ вивчали в тесті з нітросинім тетразолієм, при цьому визначали кількість НСТ-позитивних АМ (%) та розраховували середній цитохімічний коефіцієнт (СЦК) по L. Karlow (1955) [8].

Для вивчення впливу лікувального комплексу з включенням флуїмуцил-антибіотику ІТ в комбінації з альфа-ліпоном та фітозасобом з ехінацеї пурпурової на динаміку морфологічних та цитохімічних показників, усіх хворих були поділено методом випадкової вибірки на 2 групи: основну, в якій пацієнти (42 особи) додатково отримували дану комбінацію препаратів, та зіставлення, до складу якої входили хворі (41 особа), що лікувалися загальноприйнятими препаратами. Обидві групи були рандомізовані за віком, статтю пацієнтів, тяжкістю перебігу ХОЗЛ та НАСГ та клінічними формами туберкульозного процесу в легенях.

Пацієнти обох груп отримували в комплексі загальноприйнятого лікування сполученої патології бронхо-легеневої системи та печінки в якості бронходилататорів - комбімент або беродуал по 2 інгаляційні дози 3 рази на добу протягом 2-3 місяців, для лікування НАСГ використовували есенціале Н та препарати роторопіши п'ятнистої - карсіл або силібор та стандартну хімотерапію ТЛ згідно діючих наказів МОЗ України, що складалася із 4-5 препаратів (ізоніазид, стрептоміцин, рифампіцин, етамбутол і/або піразинамід) і продовжувалась до визначення антибіотикочутливості. Після цього хворим корегувалась хімотерапія згідно профілю антибіотикорезистентності. Пацієнти основної групи додатково з отримували курс внутрішньо-бронхоеального введення препарату флуїмуцил-антибіотик ІТ N 10 по 500 мг на добу. Внутрішньо-бронхоеальне введення проводилося 3 рази на тиждень (в середньому протягом 1 місяця). Одночасно цим хворим призначали внутрішньо альфа-ліпон по 0,9 г (3 таблетки) одноразово вранці протягом 2-3 місяців та фітозасіб з ехінацеї пурпурової - 40% екстракт рідкий спиртовий (виробництва

ВАТ "Лубнифарм") по 30 крапель 3 рази на добу протягом того ж періоду. Курс флауімуцил-антибіотику ІГ та фітозасобу з ехінацеї пурпурової за показанням повторювали.

Флауімуцил-антибіотик ІГ (тіамфенікол гліцинат ацетилацетатеїн) – це сучасний комбінований препарат, до складу якого входить N-ацетилацетатеїн та тіамфенікол. Ацетилацетатеїн володіє вираженою муколітичною, антиоксидантною та детоксикаційною дією, посилює фагоцитарну активність мононуклеарів [18]. Тіамфенікол представляє собою антибіотик широкого спектру дії, до якого чутливі більшість патогенних мікроорганізмів дихальних шляхів, причому унікальність цього засобу полягає в тому, що це єдиний відомий антибіотик, який можна застосовувати внутрішньобронхально. Муколітичні властивості ацетилацетатеїну полегшують проникнення тіамфеніколу в нижні дихальні шляхи та внутрішньопросвітний слиз, що недоступно для антибіотиків, які вводяться іншим шляхом [13].

Альфа-ліпон містить у своєму складі в якості лінової речовини α -ліпоєву кислоту, яка синтезується в організмі й виступає як коензим в окислювальному декарбоксілюванні α -кетокислот у циклі Кребса [1]. Порушення обміну α -ліпоєвої кислоти в результаті інтоксикації чи накопичення деяких метаболітів (наприклад, кетонів тіл) приводить до порушення аеробного гліколізу. У ході окислювально-відновних реакцій обидві форми α -ліпоєвої кислоти (окисна й відновна) переходять у гідроксильні й пероксильні радикали, хлорноватисту кислоту, зв'язують йони заліза й міді. α -Ліпоєва кислота приймає участь у регуляції вуглеводного й ліпідного обміну (сприяє зниженню вмісту глюкози в крові й накопиченню глікогену в печінці, впливає на обмін холестерину), покращує функцію печінки (гепатопротекторна, антиоксидантна й дезінтоксикаційна дія). При введенні α -ліпоєвої кислоти як лікувального засобу вона здібна поновлювати інші антиоксиданти [17]. Альфа-ліпон випускається ВАТ «Київський вітамінний завод», затверджений Наказом МОЗ України № 499 від 20.07.06 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/4766/01/01).

Екстракт ехінацеї пурпурової володіє імуномодулюючими, антиоксидантними та гепатопротекторними властивостями, що сприяє прискоренню процесів репаративної регенерації пошкоджених тканин бронхолегеневої системи та водночас печінки [2]. Цей засіб випускається ВАТ «Лубнифарм», затверджений Наказом МОЗ України № 485 від 21.08.08 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/6079/02/01).

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof і Statistica, при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях [5].

Отримані результати та їх обговорення. Клінічна картина ХОЗЛ, сполученого з НАСГ, на тлі ТЛ характеризувалася наявністю чіткого виражених інтоксикаційного та астено-невротичного си-

ндромів. При цьому, практично всі обстежені пацієнти мали скарги з боку бронхо-легеневої системи: кашель з виділенням слизового або слизово-гнійного харкотиння, рідко – сухий, задішка змішаного експіраторно-інспіраторного характеру, іноді неінтенсивний постійний біль у міжлопатковій ділянці та/або латеральних відділах грудної клітки. Зі скарг, що мали безпосереднє відношення до патології печінки мали місце помірна тяжкість у правому підреб'ї, іноді гіркота у роті. У всіх хворих мала місце помірно виражена гепатомегалія, у переважній більшості випадків визначалась чутливість або помірна болочистість печінкового краю при пальпації.

До початку лікування у переважній більшості обстежених пацієнтів були виявлені істотні зміни в системі місцевого захисту бронхолегеневого апарату, а саме кількісних показників, метаболічної та функціональної активності клітин бронхо-альвеолярного простору. Результати морфологічного та цитохімічного дослідження БАС у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, на тлі ТЛ, наведені в табл.1.

Дійсно, до початку лікування у пацієнтів обох груп, при цитологічному дослідженні БАС виявлялося підвищення загального вмісту клітин. Так, в основній групі цитоз становив $23,62 \pm 0,95 \times 10^5$ /мл, що в середньому в 7,2 рази більше ніж показник практично здорових осіб ($3,29 \pm 0,25 \times 10^5$ /мл, $P < 0,01$), в групі зіставлення загальна кількість клітин БАС складала $23,54 \pm 0,81 \times 10^5$ /мл, що також перевищувало показник норми в середньому в 7,15 рази ($P < 0,01$). Встановлено, що збільшення цитозу у обстежених пацієнтів обох груп відбувалося за рахунок підвищення абсолютного числа клітин бронхіального епітелію, АМ, Нф та Лф. Дійсно, кількість клітин бронхіального епітелію у хворих, що знаходилися під спостереженням, була вищою відносно нормального показника в середньому в 4,4 рази (при нормі $1,61 \pm 0,13 \times 10^5$ /мл; $P < 0,01$) і складала в основній групі $7,09 \pm 0,59 \times 10^5$ /мл та групі зіставлення $7,08 \pm 0,51 \times 10^5$ /мл. Абсолютна кількість АМ також була збільшеною в обох групах в середньому в 2,5 рази (норма $1,36 \pm 0,11 \times 10^5$ /мл, $P < 0,05$) до $3,4 \pm 0,17 \times 10^5$ /мл та $3,43 \pm 0,18 \times 10^5$ /мл відповідно по групах (основна та зіставлення). Подібні зміни спостерігалися і з боку абсолютної кількості Нф, причому підвищення абсолютного показника в обох групах хворих, що знаходилися під спостереженням було найбільш вираженим ніж інших клітин. Справді, у пацієнтів основної групи кількість Нф підвищилась в середньому в 246 рази (при нормі $0,04 \pm 0,005 \times 10^5$ /мл; $P < 0,001$) до рівня $9,83 \pm 0,32 \times 10^5$ /мл; та в групі зіставлення в 244 рази ($P < 0,001$), складаючи $9,76 \pm 0,61 \times 10^5$ /мл. Також був підвищений вміст Лф в бронхо-альвеолярному просторі у переважній більшості хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, на тлі ТЛ: в основній групі в середньому в 11,8 рази відносно норми (при нормі $0,28 \pm 0,04 \times 10^5$ /мл; $P < 0,001$), складаючи $3,3 \pm 0,14 \times 10^5$ /мл, та в 11,7 рази ($P < 0,001$) в групі зіставлення, досягаючи $3,27 \pm 0,12 \times 10^5$ /мл. Слід зауважити, що підвищення абсолютної кількості клітинних елементів БАС супроводжувалося їх значною диспропорцією в обох групах, за рахунок значного зростання відсотку епітеліальних клітин та АМ і деякого підвищення Лф. Дійсно, у обстежених пацієнтів в БАС констатовано суттєве підвищення відсоткової частки Нф відносно показника норми в середньому в

34,1 рази (норма $1,22 \pm 0,11\%$, $P < 0,001$) до рівня $41,61 \pm 1,45\%$ в основній групі та в 37 рази в групі зіставлення ($P < 0,001$), складаючи $41,48 \pm 1,39\%$. До того ж відсоток АМ у обстежених хворих був нижчим в середньому в 2,9 рази ніж в нормі (при нормі $41,33 \pm 1,89\%$; $P < 0,05$) і становив $14,41 \pm 1,28\%$ в основній групі; у пацієнтів групи зіставлення – в 2,8 рази, складаючи $14,58 \pm 1,36\%$. Аналогічна тенденція спостерігалась і з боку відносно-го вмісту бронхіального епітелію в БАС: цей пока-

зник був меншим за нормальний рівень в середньому в 1,6 рази (при нормі $48,81 \pm 2,54\%$; $P < 0,05$) і дорівнював в основній групі $30,02 \pm 1,23\%$ та в групі зіставлення $30,02 \pm 1,23\%$. Що стосується частки Лф в бронхо-альвеолярному просторі пацієнтів, які знаходилися під спостереженням, то цей показник дорівнював в основній групі $13,96 \pm 0,87\%$ та групі зіставлення - $13,86 \pm 0,85\%$, що перевищувало норму в середньому в 1,6 рази (при нормі $8,64 \pm 0,47\%$, $P < 0,05$).

Таблиця 1. Морфологічні та цитохімічні показники БАС у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, на тлі ТЛ до початку лікування ($M \pm m$)

Показники	Практично здорові особи	Групи хворих		P
		основна (n=42)	Зіставлення (n=41)	
Кількість клітин (* 10^5 /мл)	$3,29 \pm 0,25$	$23,62 \pm 0,95^{**}$	$23,54 \pm 0,81^{**}$	$>0,1$
Бронхіальний епітелій: - абс. число (* 10^5 /мл)	$1,61 \pm 0,13$	$7,09 \pm 0,53^{**}$	$7,08 \pm 0,51^{**}$	$>0,1$
- відносний вміст (%)	$48,81 \pm 1,5$	$30,02 \pm 1,23^*$	$30,08 \pm 1,27^*$	$>0,1$
Життєздатність епітеліоцитів (%)	$51,0 \pm 1,8$	$38,76 \pm 1,14^*$	$39,98 \pm 1,22^*$	$>0,1$
АМ:				
- абсолютне число (* 10^5 /мл)	$1,36 \pm 0,11$	$3,4 \pm 0,17^*$	$3,43 \pm 0,18^*$	$>0,1$
- відносний вміст (%)	$41,33 \pm 1,89$	$14,41 \pm 1,28^*$	$14,58 \pm 1,36^*$	$>0,1$
- життєздатність (%)	$88,3 \pm 4,2$	$59,87 \pm 1,94^*$	$61,01 \pm 1,87^*$	$>0,1$
- НСТ- позитивні (%)	$30,0 \pm 2,1$	$21,26 \pm 0,9^*$	$22,34 \pm 0,7^*$	$>0,1$
-СЦК(бал)	$2,12 \pm 0,15$	$1,58 \pm 0,11^*$	$1,62 \pm 0,12^*$	$>0,1$
- ФІ %	$47,5 \pm 1,7$	$30,08 \pm 1,8^*$	$31,14 \pm 1,92^*$	$>0,1$
- ФЧ (ум. од.)	$8,85 \pm 0,15$	$4,81 \pm 0,2^*$	$4,92 \pm 0,12^*$	$>0,1$
Нейтрофіли: - абсолютне число (* 10^5 /мл)	$0,04 \pm 0,005$	$9,83 \pm 0,55^{***}$	$9,76 \pm 0,61^{***}$	$>0,1$
- відносний вміст (%)	$1,22 \pm 0,11$	$41,61 \pm 1,45^{***}$	$41,48 \pm 1,39^{***}$	$>0,1$
Лімфоцити: - абсолютне число (* 10^5 /мл)	$0,28 \pm 0,04$	$3,3 \pm 0,14^{***}$	$3,27 \pm 0,12^{***}$	$>0,1$
- відносний вміст (%)	$8,64 \pm 0,47$	$13,96 \pm 0,87^*$	$13,86 \pm 0,85^*$	$>0,1$

Примітка: в табл.1-2 Р підраховано між аналогічними показниками в основній групі і групі зіставлення; ймовірність різниці показників досліджуваних груп відносно норми * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$.

Таким чином очевидно, що збільшення абсолютного числа клітин у БАС при ХОЗЛ, сполученому з НАСГ, на тлі ТЛ було пов'язано з вираженою міграцією в бронхо-альвеолярний простір формених елементів крові, переважно Нф та Лф.

При дослідженні функціональної активності клітинних елементів БАС у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, на тлі ТЛ, до початку лікування так само виявили суттєві негативні зсуви. Дійсно, у порівнянні з практично здоровими особами в обстежених пацієнтів було зареєстроване зниження життєздатності епітеліоцитів і АМ. Так, життєздатність бронхіального епітелію у хворих була нижчою від нормального показника в середньому в 1,3 рази (при нормі $51,0 \pm 2,3\%$; $P < 0,05$) і становила в основній групі $38,76 \pm 1,14\%$ та групі зіставлення $39,98 \pm 1,22\%$. Подібні тенденції спостерігались з боку показника життєздатності АМ, який був нижчим за норму в основній групі в середньому в 1,47 рази (при нормі $88,3 \pm 4,2\%$, $P < 0,05$) і складав $59,87 \pm 1,94\%$, та в групі зіставлення в 1,45 рази ($P < 0,05$), дорівнюючи $61,01 \pm 1,87\%$.

Цитохімічне дослідження констатувало, що при ХОЗЛ, сполученому з НАСГ, на тлі ТЛ у БАС був зниженим відсоток АМ, здатних відновлювати нітросиній тетразолій (НСТ-тест) в середньому в 1,3-1,4 рази (при нормі $30,0 \pm 2,1\%$, $P < 0,05$) до рівня $21,26 \pm 0,7\%$ в основній групі та $22,34 \pm 0,87\%$ в групі зіставлення. У обстежених хворих також було зареєстровано зниження інтенсивності відновлення НСТ за показником СЦК: у пацієнтів основної групи СЦК зменшувався в середньому в 1,4 рази, складаючи $1,58 \pm 0,11$ балів (при нормі $2,12 \pm 0,15$, $P < 0,05$), цей же показник в групі зіставлення становив $1,62 \pm 0,12$, що в середньому в 1,3 рази перевищувало показник практично здорових осіб ($P < 0,05$).

При дослідженні показників ФААМ виявлено пригнічення поглинальної активності цих клітин у вигляді зменшення як ФІ, так і ФЧ в обох досліджуваних групах пацієнтів з ХОЗЛ, сполученим з НАСГ, на тлі ТЛ. Так, в основній групі ФІ досяг $30,08 \pm 1,8\%$, що нижче за норму в середньому в 1,6 рази (у практично здорових осіб - $47,5 \pm 2,7\%$; $P < 0,05$), і ФЧ було зниженим в 1,8 рази до $4,81 \pm 0,2$ ум.од. (при нормі $8,85 \pm 0,85$ ум.од.; $P < 0,05$). В групі зіставлення пригнічення ФААМ носило аналогічний характер: ФІ ($31,14 \pm 1,82\%$) був меншим за норму в 1,5 рази ($P < 0,05$) і ФЧ також було меншим від норми в середньому в 1,8 рази ($P < 0,05$), дорівнюючи $4,92 \pm 0,28$ ум.од.

Таким чином, до початку проведення лікування у пацієнтів з ХОЗЛ, сполученим з НАСГ, на тлі ТЛ були встановлені порушення кількісних показників, метаболічної і функціональної активності клітин бронхо-альвеолярного простору. При цьому патологічні процеси у бронхо-альвеолярному просторі хворих обох обстежених групи були однотиповими, що є необхідною умовою для проведення подальшого дослідження.

Під впливом комплексної терапії з включенням комбінації препаратів флуїмуцил-антибіотику ІГ, ехінацеї пурпурової та альфа-ліпону у хворих основної групи відмічена виражена позитивна динаміка та навіть практично повна нормалізація низки вивчених морфологічних та цитохімічних показників, що свідчить про високу ефективність проведеного лікування (табл.2).

З таблиці 2 видно, що динаміка відновлення цитоморфологічних показників була найбільш вираженою у пацієнтів основної групи. Справді, загальна кількість клітин під впливом лікування з включенням комбінації флуїмуцил-антибіотику ІГ, ехінацеї пурпурової та альфа-ліпону суттєво знизилася

відносно вихідного показника в середньому в 3,4 рази ($P < 0,05$) та складала $6,82 \pm 0,28 \times 10^5 / \text{мл}$, що однак було в середньому в 2,1 рази вище ніж у практично здорових осіб ($P < 0,05$). Під впливом проведеного лікування відбулось статистично вірогідне зниження абсолютної кількості клітинних елементів у БАС хворих основної групи, але залишилась вище норми кількість клітин бронхіального епітелію ($3,11 \pm 0,23 \times 10^5 / \text{мл}$) в середньому в 1,9 рази ($P < 0,05$), АМ ($2,97 \pm 0,15 \times 10^5 / \text{мл}$) – в 2,2 рази ($P < 0,05$), Нф ($0,14 \pm 0,05 \times 10^5 / \text{мл}$) – в 3,5 рази ($P < 0,05$), Лф ($0,61 \pm 0,04 \times 10^5 / \text{мл}$) – в 2,2 рази ($P < 0,05$). На цьому фоні у пацієнтів основної групи спостерігалась тенденція до нормалізації відсоткового співвідношення між вищевказаними клітинами. Так, середнє значення відсоткової кількості клітин бронхіального епітелію, АМ та Лф знаходилось в межах норми ($P > 0,05$). В цей період обстеження в групі зіставлення спостерігали також позитивну динаміку кількісних показників БАС, але во-

ни залишалися суттєво більшими як за показник норми, так і показник основної групи. Цитоз БАС у пацієнтів, що отримували лише стандартну терапію становив $18,27 \pm 0,44 \times 10^5 / \text{мл}$, що в середньому перевищувало показник норми в 5,5 рази ($P < 0,01$) та показник основної групи в 2,7 рази ($P < 0,05$). Абсолютна кількість бронхіального епітелію у цих пацієнтів ($6,88 \pm 0,34 \times 10^5 / \text{мл}$) в середньому в 4,27 ($P < 0,01$) рази перевищувала показник норми та в 1,2 рази показник основної групи ($P < 0,05$), АМ ($5,87 \pm 0,14 \times 10^5 / \text{мл}$) – в 4,3 ($P < 0,01$) та 2 ($P < 0,05$) рази, Нф ($3,7 \pm 0,28 \times 10^5 / \text{мл}$) – в 92,5 ($P < 0,001$) та 26,4 ($P < 0,001$) рази, Лф ($1,82 \pm 0,04 \times 10^5 / \text{мл}$) – в 6,5 ($P < 0,05$) та 3 ($P < 0,05$) рази відповідно. Звертає увагу збереження диспропорції між пулами клітин БАС в цей період обстеження у хворих групи зіставлення відносний вміст Нф ($20,24 \pm 1,22\%$) залишався суттєво вищим на тлі зменшеного відсотку епітеліальних клітин ($37,65 \pm 1,34\%$) та АМ ($32,14 \pm 1,27\%$) і деякого підвищення Лф ($9,97 \pm 0,68\%$).

Таблиця 2. Морфологічні та цитохімічні показники БАС у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, на тлі ТА після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники	Практично здорові особи	Групи хворих		P
		основна (n=48)	зіставлення (n=50)	
Кількість клітин (* $10^5 / \text{мл}$)	$3,29 \pm 0,25$	$6,82 \pm 0,28^*$	$18,27 \pm 0,44^{**}$	$< 0,05$
Бронхіальний епітелій:				
- абсолютне число (* $10^5 / \text{мл}$)	$1,61 \pm 0,13$	$3,11 \pm 0,13^*$	$6,88 \pm 0,34^{**}$	$< 0,05$
- відносний вміст (%)	$48,81 \pm 2,54$	$45,56 \pm 1,87$	$37,65 \pm 1,34^*$	$< 0,05$
Життєздатність епітеліоцитів (%)	$51,0 \pm 2,3$	$49,85 \pm 1,44$	$32,72 \pm 1,1^{**}$	$< 0,01$
АМ:				
- абсолютне число (* $10^5 / \text{мл}$)	$1,36 \pm 0,11$	$2,97 \pm 0,11^*$	$5,87 \pm 0,14^*$	$< 0,05$
- відносний вміст (%)	$41,33 \pm 1,89$	$43,54 \pm 1,64$	$32,14 \pm 1,27^*$	$< 0,05$
- життєздатність (%)	$88,3 \pm 4,2$	$87,86 \pm 1,36$	$51,8 \pm 1,4^{**}$	$< 0,01$
- НСТ- позитивні (%)	$30,0 \pm 2,1$	$29,94 \pm 1,1$	$26,32 \pm 0,9^*$	$< 0,05$
- СПК (бал)	$2,12 \pm 0,15$	$2,1 \pm 0,12$	$1,86 \pm 0,11^*$	$< 0,05$
- ФІ %	$47,5 \pm 2,7$	$46,2 \pm 1,4$	$39,84 \pm 1,27^*$	$< 0,05$
- ФЧ (ум. од.)	$8,85 \pm 0,85$	$8,79 \pm 0,25$	$7,31 \pm 0,16^*$	$< 0,05$
Нейтрофіли:				
- абсолютне число (* $10^5 / \text{мл}$)	$0,04 \pm 0,005$	$0,14 \pm 0,016^*$	$3,7 \pm 0,28^{***}$	$< 0,05$
- відносний вміст (%)	$1,22 \pm 0,11$	$2,01 \pm 0,12^*$	$20,24 \pm 1,22^{***}$	$< 0,05$
Лімфоцити:				
- абсолютне число (* $10^5 / \text{мл}$)	$0,28 \pm 0,04$	$0,61 \pm 0,04^*$	$1,82 \pm 0,11^{**}$	$< 0,05$
- відносний вміст (%)	$8,64 \pm 0,47$	$8,89 \pm 0,53$	$9,97 \pm 0,68^*$	$< 0,05$

Про ефективність комбінації флуїмуцил-антибіотику ІГ, ехінацеї пурпурової та альфа-ліпону свідчали результати цитохімічного дослідження БАС: показники життєдіяльності епітеліоцитів та АМ, а також НСТ-тест та індекс СПК у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, на тлі ТА, основної групи після завершення лікування досягли верхньої межі норми і практично не відрізнялись від показників практично здорових осіб. Подібна картина спостерігалась і стосовно функціональної активності АМ, зокрема ФІ та ФЧ достовірно не відрізнялись від показників норми ($P > 0,05$).

В той же час в групі зіставлення показники життєздатності клітин бронхіального епітелію та АМ децю покращилися, але залишалися суттєво вищими за показники норми та основної групи, що, ймовірно, обумовлено токсичним ефектом протитуберкульозних препаратів, про що згадується в літературі. Так, життєздатність епітеліоцитів в ході загальноприйнятого лікування зменшилась відносно вихідного показника в середньому в 1,2 рази ($P < 0,05$) та складала $32,72 \pm 1,1\%$, що було в 1,6 рази нижче показника норми ($P < 0,01$) та в 1,5 рази показника основної групи ($P < 0,01$); життєздатність АМ також зменшилась в середньому в 1,2 рази ($P < 0,05$) відносно початкового рівня і досягла $51,8 \pm 1,4\%$, і це було нижче норми та показника

основної групи в середньому в 1,7 рази ($P < 0,01$). ФААМ у пацієнтів групи зіставлення знала також позитивних змін, але повноцінного відновлення показників не відбулося і вони вірогідно відрізнялись від норми та даних основної групи. Справді, під впливом загальноприйнятого лікування ФІ підвищився відносно вихідного значення в середньому в 1,3 рази і досяг $39,84 \pm 1,27\%$, що було все-таки нижче за норму в 1,2 рази ($P < 0,05$) та 1,15 рази значення в основній групі ($P < 0,05$). ФЧ в ході терапії підвищилось в 1,5 рази до $7,31 \pm 0,16$ ум.од., але залишалось вірогідно меншим стосовно показника норми та показника основної групи в середньому в 1,2 рази ($P < 0,05$).

Застосування лікувального комплексу з включенням комбінації флуїмуцил-антибіотику ІГ, ехінацеї пурпурової та альфа-ліпону сприяло вираженій позитивній клінічній динаміці поєднаної патології бронхолегеневої системи та печінки. При цьому патологічні симптоми, що характеризують стан печінки, під впливом комплексного лікування з включенням запропонованої комбінації препаратів у більшості хворих зазнали зворотного розвитку, у низки пацієнтів хоча і зберігалися скарги та об'єктивні дані виявлені до початку лікування, але вони не прогресували під час тривалого лікування гепатотоксичними протитуберкульозни-

ми засобами. Включення флуїмуцил-антибіотику ІТ, ехінацеї пурпурової та альфа-ліпону до комплексу лікувальних заходів обстежених пацієнтів сприяло підвищенню кінцевої ефективності лікування ТЛ, в тому числі скороченню термінів знебацелення в 1,3 рази та рубцюванню порожнин розпаду в 1,49 рази у порівнянні з хворими, що лікувалися лише загальноприйнятими засобами.

Отже, виходячи з отриманих даних, вважаємо патогенетично доцільним та перспективним в клінічному плані застосування у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, на тлі ТЛ комбінації флуїмуцил-антибіотику ІТ, ехінацеї пурпурової та альфа-ліпону в комплексі загальноприйнятої терапії.

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ, поєднане з НАСГ на тлі ТЛ, у бронхо-альвеолярному секреті (БАС) виявлено збільшення цитозу за рахунок підвищення абсолютного числа клітин бронхіального епітелію, АМ, Нф та Лф. Підвищення абсолютної кількості клітинних елементів супроводжувалося їх значною диспропорцією за рахунок значного зростання відносного вмісту Нф на тлі суттєвого зменшення відсотку епітеліальних клітин та АМ і деякого підвищення Лф.

2. При ХОЗЛ, поєднаному з НАСГ на тлі ТЛ, зареєстровано зниження життєздатності епітеліоцитів в 1,3 рази та АМ в 1,5 рази в БАС. Крім того знизився процент АМ здатних відновлювати нітросиній тетразолій (НСТ-тест) та показник СЦК в середньому в 1,35 рази. Одночасно виявлені значні порушення фагоцитарної активності АМ в БАС, зокрема ФІ був меншим за норму в 1,6 рази, ФЧ - в середньому в 1,8 рази від норми.

3. Під впливом комплексної терапії з включенням комбінації препаратів флуїмуцил-антибіотику ІТ у хворих основної групи відмічена виражена позитивна динаміка та навіть практично повна нормалізація вивчених морфологічних та цитохімічних показників, що свідчить про високу ефективність проведеного лікування.

4. Вважаємо патогенетично доцільним та клінічно перспективним включення до комплексного лікування хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, на тлі ТЛ, комбінації флуїмуцил-антибіотику ІТ, ехінацеї пурпурової та альфа-ліпону.

5. В подальшому можна вважати доцільним проаналізувати вплив даної комбінації на інші показники місцевого імунітету, зокрема цитокиновий профіль БАС.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Альфа-ліпон: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 20.07.2006 р. Наказом МОЗ України № 499.
2. Гарник Т.П., Фролов В.М., Пересадин Н.А. Эхинацея пурпурная как лекарственное растение и перспективы применения новых лекарственных препаратов из этого растения // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2007. - Вып. 1-2 (76-77). - С.19-39.
3. Гришук Л.А. Частота і структура порушень гепатобілярної системи у хворих на туберкульоз легень // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 4. – С. 55-57.
4. Кужко М.М., Гусарова А.Ю. Динаміка деяких показників місцевого захисту у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень в поєднанні з ХОЗЛ під впливом патогенетичної терапії // Актуальні питання медичної науки та практики. – Запоріжжя, 2007. – Вып.71, Т. 2, Кн. 1. – С.17-23.

5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
6. Маянский А.Н., Сидорова Л.Д., Цырендоржиев Д.Д. О подходах к функциональной характеристике альвеолярных макрофагов в клинике // Бюл. СО АМН СССР, 1986. – №6. – С.42-47.
7. Миронова Г.Е., Кривошапкина З.Н., Величковский Б.Т. Изменение функционального состояния печени в течении хронического обструктивного бронхита // Вестник РАМН. – 2004. – № 3. – С. 13-16.
8. Нагоев Б. С., Шубич М.Г. Значение теста восстановления нитросинего тетразола для изучения функциональной активности лейкоцитов// Лабораторное дело. – 1981. - № 4. - С.195-198.
9. Перминова И.В. Особенности клиники и течения современного диссеминированного туберкулеза легких, оптимизация его лечения посредством использования магнитолазеротерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб, 2006. – 23 с.
10. Сидоренко Ю.В. Стан системи інтерферону у хворих на ХОЗЛ, сполучене з неалкогольним стеатогепатитом, на тлі туберкульозу легень при комплексному лікуванні з включенням фітозасобу з ехінацеї пурпурової в комбінації з флуїмуцил-антибіотиком ІТ та альфа-ліпоном // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2007. - Вып. 1-2 (76-77). – С.212-225.
11. Сидоренко Ю.В. Морфологічні та цитохімічні показники бронхо-альвеолярного секрету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень // Український морфологічний альманах. – 2008. – Т.6, №4. – С.82-87.
12. Тамашкина Г.Н. Частота и характер поражения бронхиальной системы у больных туберкулезом органов дыхания в современных условиях // Проблемы туберкулеза. – 1999. - №6. – С.26-30.
13. Феценко Ю. И., Яшина Л. А., Н. Г. Горovenko и др. Эффективность и безопасность современного антибактериального и противовоспалительного препарата – флуимуцила-антибиотика-ИТ в ингаляционном применении в лечении хронического обструктивного бронхита//Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 3. – С.48-55.
14. Чернушенко Е.Ф. Актуальные вопросы иммунологии туберкулеза легких// Журнал практичного лікаря. - 2006. - № 3. – С. 8-14.
15. Шестерина М. В. , Ким А.Ч., Селицкая Р.А., Грачева М.П. Состояние местной иммунной защиты легких при туберкулезе. // Проблемы туберкулеза. – 1985. - №6. - С. 63-65.
16. Шестерина М.В., Сорокина Т.А., Гарвей Н.Н. Характеристика неспецифических эндобронхитов по данным бронхоскопического и цитологического исследований // Лабораторное дело. – 1980. - №10. – С.621-623.
17. Arivazhagan P., Panneerselvam S. Effect DL-alpha-lipoic acid on tissue nucleic acid contents in aged rats// Pharmacol. Res. — 2000, Sep. — V. 42 № 3. — P. 223-226.
18. Houben EN., Nguyen L, Pieters J. Interaction of pathogenic mycobacteria with the host immune system // Curr. Opin. Microbiol. –2006. –№ 9(1). –P.76-85.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COLD). Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention: NHLBI / WHO Updated 2007. – 28 p.

Надійшла 13.12.2008 р.
Рецензент: проф. В.І.Лузін