

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
КРИМСЬКИЙ РЕСПУБЛІКАНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ
ІНСТИТУТ ФІЗИЧНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ТА МЕДИЧНОЇ
КЛІМАТОЛОГІЇ ІМ.І.М.СЄЧЕНОВА**

ШПОТА ОЛЕНА ЄВГЕНІВНА

УДК 616.233 – 002 – 08

**ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СЛИЗИСТОЇ ОБОЛОНКИ БРОНХІВ У
ХВОРИХ ХРОНІЧНИМИ НЕСПЕЦИФІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ
ЛЕГЕНЬ ІЗ СИНДРОМОМ НИЗЬКОГО ТРИЙОДТИРОНІНУ ТА ЇХ
ЛІКУВАННЯ**

14.01.27 – пульмонологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Ялта – 2004

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Одеському державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **АСМОЛОВ Олександр Константинович**, Одеський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри фтизіопульмонології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор ...

доктор медичних наук, професор ..., науково-дослідний інститут фізичних методів лікування та медичної кліматології ім.І.М.Сеченова, замісник директора з наукової роботи.

Провідна установа: Одеський державний медичний університет, кафедра фтизіопульмонології

Захист відбудеться « ____ » _____ 2004 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 53.610.01 при Кримському республіканському науково-дослідному інституту фізичних методів лікування та медичної кліматології ім.І.М.Сеченова (98603, м. Ялта, вул. Мухіна, 8).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Кримського республіканського науково-дослідного інститута фізичних методів лікування та медичної кліматології ім.І.М.Сеченова (98603, м. Ялта, вул. Мухіна, 8).

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2004 р.

Вчений секретар
спеціалізованої
вченої ради

О.Ф.П'янков

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Медичне значення вторинного хронічного бронхіту при гнійно-некротичних формах ХНЗЛ визначається, в першу чергу, своєю високою поширеністю; в структурі захворюваності в Україні вони входять до числа лідируючих причин за числом днів непрацездатності, причин інвалідності та смертності при відсутності своєчасного хірургічного лікування. Питома ж вага неспецифічних запальних захворювань легень серед усіх уперше зареєстрованих захворювань становить 26,1% (Фещенко Ю.І. і співавт., 1998; 2001; 2003).

Вчення про ХНЗЛ в останнє десятиліття істотно доповнилося новими науковими фактами, серед яких, на нашу думку, треба окремо виділити роль інфекції та дисбалансу основних гомеостатичних систем при вторинному характері хронічного бронхіту; значенні формування синдрому поліорганної недостатності у хворих перш за все гнійно-некротичними захворюваннями легень; подальшу розшифровку епідеміологічних аспектів і факторів ризику розвитку хронічних бронхолегневих захворювань, ролі оксидантних та антиоксидантних систем, мультифакторних механізмів обструкції бронхів тощо (Гавриленко Т.И., 1998; Дзюблік О.Я., 2002; Colice G.L., 1996, 2003). Розробка сучасних лікувальних програм безпосередньо пов'язана з розшифровкою нових аспектів патогенезу бронхіальної обструкції, патогенетичної ролі інфекційних асоціацій, переглядом проблеми вторинних імунодефіцитних станів (включаючи питання імуноекології) та ін. (Серов В.В. і співавт., 1995; Barnes P.J., 1995; Чучалин А.Г., 1998). Разом з тим, незважаючи на появу в останнє десятиліття нових ефективних лікарських засобів (перш за все антибактеріальних препаратів), актуальність питань, пов'язаних з лікуванням гнійних захворювань нижніх дихальних шляхів, не зменшується (Чучалин А.Г., 1998; 2003).

Таким чином, ХНЗЛ, включаючи гнійно-некротичні захворювання нижніх дихальних шляхів, являє собою актуальну проблему сучасної пульмонології, яка вимагає продовження пошуку нових ефективних шляхів

диференційованої терапії, регламентації показань до своєчасного хірургічного лікування, дійових профілактичних заходів.

З огляду на вищесказане, продовження наукового пошуку по вивченню патогенетичної ролі дисбалансу функціональної інтеграції ендокринної системи з іншими основними гомеостатичними системами при хронічних запальних захворюваннях легенів видається нам дуже перспективним напрямком, оскільки відкриває нові шляхи диференційованої терапії даної групи захворювань.

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

Дисертаційна робота є частиною державної проблеми з патології органів дихання, яка розробляється на кафедрі фтизіопульмонології Одеського державного медичного університету (державний реєстраційний № 0102U006361, шифр роботи 02/8)

Мета дослідження: дати наукове обґрунтування доцільності використання та оцінити клінічну ефективність замісної терапії гормонами щитоподібної залози в комплексному лікуванні вторинного хронічного бронхіту в хворих гнійно-некротичними формами хронічних неспецифічних захворювань легень у фазі загострення.

Задачі дослідження:

1. Вивчити особливості проліферативної активності, а також прокоагулянтних та фібринолітичних властивостей епітелію бронхів у хворих хронічним абсцесом легені, бронхоектатичною хворобою, кістозною хворобою легень, кістою легені та хронічним гнійним обструктивним бронхітом у фазі загострення хронічного бронхолегеневого захворювання і дати їм оцінку з позиції пато- і саногенезу.
2. Встановити вплив гормонів тироїдної лінії на активність репаративних процесів у бронхіальному епітелію у хворих гнійно-некротичними формами ХНЗЛ.
3. Вивчити особливості гормоноопосередкованої імунної регуляції проліферативних процесів у бронхіальному епітелію у хворих ХНЗЛ.

4. Дати патофізіологічне обґрунтування доцільності використання тироїдних гормонів для стимуляції репаративної регенерації бронхіального епітелію при загостренні вторинного бронхіту у хворих гнійно-некротичними формами ХНЗЛ, що протікають на фоні зниженого синтезу тироїдних гормонів.
5. Встановити клінічну ефективність застосування тироїдних гормонів для підвищення ефективності купірування загострення вторинного хронічного бронхіту у хворих гнійно-некротичними формами ХНЗЛ.

Об'єкт дослідження: патогенез імуноендокринного дисбалансу у хворих вторинним хронічним бронхітом.

Предмет дослідження: особливості ендокринного статусу (тироїдні гормони), імунної реактивності загострення вторинного хронічного бронхіту у хворих гнійно-некротичними формами ХНЗЛ і патогенетичне обґрунтування замісної терапії тироїдними гормонами для корекції виявлених змін.

Методи дослідження: В роботі використані методи загального клінічного обстеження хворих хронічним бронхітом, методи дослідження ендокринного потенціалу, імунної реактивності.

Наукова новизна одержаних результатів. Результати дослідження документують, що у хворих хронічним абсцесом легені, бронхоектатичною хворобою, кістозною хворобою легень, кістою легені та хронічним гнійним обструктивним бронхітом наявні виражений дисбаланс функціональної активності бронхіального епітелію. При цьому вираженість депресії репаративної регенерації бронхіального епітелію визначаються формою (нозологічною приналежністю) хронічного бронхолегеневого захворювання, а також рівнем секреції гормонів тироїдної лінії.

Доведено, що прогресування вторинного хронічного бронхіту у хворих гнійно-некротичними формами ХНЗЛ характеризується формуванням ендокринного дисбалансу (синтез гормонів тироїдної лінії).

Встановлено, що синдром низького трийодтироніну у хворих ХНЗЛ є своєрідним “фактором обтяження” перебігу захворювання за рахунок

формування більш глибокого порушення репаративної регенерації бронхіального епітелію (включаючи прокоагулянтну та фібринолітичну активність клітин епітелію) і підсилення імунного дисбалансу.

У хворих гнійно-некротичними формами ХНЗЛ уперше встановлена залежність морфогенетичної активності лімфоцитів від ендокринного потенціалу крові (рівня тироїдних гормонів).

Доведена здатність фізіологічних концентрацій тироїдних гормонів потенціювати репаративну регенерацію бронхіального епітелію (включаючи лімфоцито-залежну стимуляцію), а також здійснювати імуномодулюючий ефект у хворих з гнійно-некротичними формами ХНЗЛ в умовах дефіциту синтезу ендогенного трийодтироніну, що дозволило обґрунтувати доцільність застосування замісної терапії тироїдними гормонами як стимуляторів проліферативної активності епітелію бронхів та екстраімунного імунокоректора у подібних хворих.

Новим є використання трийодтироніну як модулятора функціональної активності клітковинного імунітету та бронхіального епітелію (включаючи прокоагулянтну і фібринолітичну активність клітин) в комплексній терапії загострення ХБ у хворих з гнійно-некротичними формами ХНЗЛ в умовах формування у них синдрому низького трийодтироніну.

Практичне значення одержаних результатів. Результати дослідження розширюють розуміння патогенетичної сутності вторинного ХБ у хворих гнійно-некротичними формами ХНЗЛ за рахунок розшифровки особливостей дисбалансу імуноендокринної системи та гормоноопосередкованої імунозалежної регенерації бронхіального епітелію. Останнє, в свою чергу, свідчить про те, що комплексна оцінка ендокринного потенціалу вагома при виборі раціональної комплексної терапії у хворих гнійно-некротичними формами ХНЗЛ із загостренням ХБ.

Розроблений і впроваджений у клінічну практику метод стимуляції репаративної регенерації бронхіального епітелію, а також екстраімунної імуномодулюючої терапії у хворих гнійно-некротичними формами ХНЗЛ на

фоні зниженого синтезу ендogenous трийодтироніну, що полягає у застосовуванні курсу замісної терапії зазначеним гормоном.

Впровадження результатів роботи в практику. Результати роботи використовуються в практиці Одеського міського клінічного протитуберкульозного диспансеру, кафедри фтизіопульмонології Одеського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором виконано патентний пошук, результати якого висвітлені в розділі "Огляд літератури", що свідчить про відсутність аналогів наукових розробок. Основні публікації за темою дисертації носять пріоритетний характер. Автором самостійно проводився відбір хворих, їх комплексне обстеження, лікування і контроль за його ефективністю. Виконано також науковий аналіз одержаних результатів, їх математична обробка, сформульовані основні положення, висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів роботи. Матеріали дисертаційного дослідження доповідались на науково-практичній конференції "Актуальні проблеми клінічної пульмонології" (Київ, 23 січня 2003 р.), III з'їзду фтизіатрів та пульмонологів України (м. Київ)

Публікації. За темою дисертації опубліковано 6 робіт, у тому числі 6 в зареєстрованих ВАК України виданнях.

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена на 156 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, 7 розділів результатів власних досліджень, обговорення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 23 таблицями та 5 рисунками. Список літератури містить 245 робіт вітчизняних та зарубіжних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріал і методи дослідження. Об'єктом дослідження стали 112 хворих, що страждають хронічними неспецифічними захворюваннями легень (ХНЗЛ), які лікувалися в легенево-хірургічному центрі (ЛХЦ) та пульмонологічному

центрі Сімферопольського міського клінічного протитуберкульозного диспансеру і були розділені на 3 групи. В 1-у групу ввійшли 42 хворих ХНЗЛ (7 хворих на хронічний абсцес легені, 10 хворих бронхоектатичною хворобою, 2 хворих кістозною хворобою легень, 18 хворих хронічним гнійним бронхітом і 5 хворих з кістою легені) з фізіологічним рівнем секреції тироїдних гормонів, перебіг яких характеризувався наявністю вторинного хронічного бронхіту (ХБ); у 2-у – 38 хворих ХНЗЛ (9 хворих хронічним абсцесом легені, 9 хворих бронхоектатичною хворобою, 2 хворих кістозною хворобою легень, 13 хворих хронічним гнійним бронхітом і 5 хворих з кістою легені) з вторинним ХБ і зниженим рівнем секреції гормонів ЩЗ, до лікувального комплексу яких в передопераційному періоді не включалась замісна терапія трийодтироніном; до 3-ої групи – 32 хворих ХНЗЛ (4 хворих хронічним абсцесом легені, 5 хворих бронхоектатичною хворобою, 1 хворий кістозною хворобою легень, 17 хворих хронічним гнійним бронхітом і 5 хворих з кістою легені) з вторинним ХБ і зниженим рівнем секреції гормонів ЩЗ, до лікувального комплексу яких включалась замісна терапія трийодтироніном. Як засіб контролю використовувалась кров 24 здорових донорів.

Матеріалом дослідження служили кров і бронхоальвеолярні змиви (БАЗ), отримані при проведенні бронхоскопії, а також зразки слизистої оболонки бронхів, отриманих *intra operationem* з рецензованих ділянок бронхолегеневої тканини.

Діагноз устанавлювався на підставі даних комплексного клініко-рентгенологічного обстеження, з урахуванням показників функції зовнішнього дихання. Вимір та реєстрація параметрів зовнішнього дихання, що включають спірограму, пневмотахограму, потік-об'ємну діаграму з автоматичним розрахунком пульмонологічних показників, здійснювалися на комп'ютеризованому комплексі «ТОН-І» випуску Харківського науково-виробничого об'єднання ТОН. В усіх пацієнтів у період обстеження було загострення ХБ.

Визначали: рівень ТТГ у сироватці крові обчислювали з використанням

тест-системи для кількісного імуноферментного аналізу тиротропіну в сироватці чи плазмі крові людини фірми “ДИАплюс” (Москва); рівень загального Т4 и загального Т3 в сироватці крові з використанням тест-системи для кількісного одностадійного конкурентного твердофазового імуноферментного аналізу на напівавтоматичному фотометрі “CORMAY MULTI”. Проводилось визначення поглинання незв'язаної форми тироксину лімфоцитами (модифікована методика Трофімова В.І. і співавт. (1989); додатково нами досліджувався показник ПТЛ у варіантах “навантажувальних тестів” з преінкубацією клітин з тималіном в наступній серії умовно пронумерованих експериментів: експеримент 1: суспензія мононуклеарів → визначення ПТЛ; експеримент 2: суспензія мононуклеарів → інкубація клітин з 0,02 мл 0,01% розчину тималіну в середовищі 199 → відмивання клітин → визначення ПТЛ. Для визначення біологічної активності тималіну нами використана модифікація методу Морозова В.Г. і Хавінсона В.Х. (1989) в серії експериментів: експеримент 3: суспензія мононуклеарів (отриманих при постановці експерименту 1; використовувалася доза 80×10^6) → визначення Еа-РУЛ; експеримент 4: суспензія мононуклеарів → інкубація клітин з 0,5% розчином трипсину (у співвідношенні 10:1) → відмивання клітин → визначення Еа-РУЛ; експеримент 5: суспензія мононуклеарів → інкубація клітин з 0,5% розчином трипсину (в співвідношенні 10:1) → відмивання клітин → інкубація клітин з 0,02 мл 0,01% розчину тималіну в середовищі 199 → відмивання клітин → визначення Еа-РУЛ; експеримент 6: суспензія мононуклеарів → інкубація клітин з 0,5% розчином трипсину (у співвідношенні 10:1) → відмивання клітин → інкубація клітин з 25 мкг/100 мл L-тироксину (хімічної компанії SIGMA, США) в середовищі 199 → відмивання клітин → інкубація клітин з 0,02 мл 0,01% розчину тималіну в середовищі 199 → відмивання клітин → визначення Еа-РУЛ. Проводилось визначення фібринолітичної активності лейкоцитів крові (Пуртов А.В. и соавт. (1990) в серії експериментів: експеримент 7: суспензія мононуклеарів → визначення показника L;

експеримент 8: суспензія мононуклеарів → інкубація клітин з 0,02 мл 0,01% розчину тималіну в середовищі 199 → відмивання клітин → визначення показника L; експеримент 9: суспензія мононуклеарів → інкубація клітин с 25 мкг/100 мл L-тироксину (хімічної компанії SIGMA, США) в середовищі 199 → відмивання клітин → інкубація клітин з 0,02 мл 0,01% розчину тималіну в середовищі 199 → відмивання клітин → визначення показника L. Використана реакція розеткоутворення (А.И. Кусельман, 1987) для виявлення рецепторів на лімфоцитах до тромбіну, активаторам плазміногену тканинного і кров'яного типів (А.М. Братчик, 1993). Метод культивування бронхіального епітелію (Лурия Е.А. (1972) в серії експериментів: експеримент 10: культивування бронхіального епітелію в термостаті при 37°C протягом трьох діб → визначення проліферативного індексу (ПІ), який відбивав процент мітозів, на 300 епітеліальних клітин; експеримент 11: культивування в тих же умовах, але з додаванням (препарати вводилися в культуральне середовище на початку експерименту, а також на другу добу культивування) 1,0 мг/мл тималіну → визначення ПІ; експеримент 12: культивування з додаванням в культуральне середовище 1,0 мг/мл тималіну + 25 мкг/100 мл L-тироксину в середовищі 199 → визначення ПІ. Після завершення культивування епітеліальних клітин бронхів у дослідах 10–12 проводилось дослідження фібринолітичної (активаторної) активності культурального середовища за методом Astrup T., Mullertz S. (1952) і часу рекальцифікації за Bergerhof H., Roca L. (1954). Дослідження гормоноопосередкованої лімфоїдної регуляції проліферативної спроможності бронхіального епітелію в серії дослідів: експеримент 10(Л): суспензія аутологічних мононуклеарних клітин у дозі 80×10^6 (контроль – в камері Горяєва) → в культуральне середовище на початку культивування; експеримент 11(Л): суспензія мононуклеарів → преінкубація лімфоцитів з 0,02 мл 0,01% розчину тималіну в середовищі 199 протягом 30 хв. у термостаті при 37°C → відмивання клітин → в культуральне середовище; експеримент 12(Л): суспензія мононуклеарів → преінкубація клітин з 25 мкг/100 мл L-тироксину в

середовищі 199 → відмивання клітин → інкубація клітин з 0,02 мл 0,01% розчину тималіну в середовищі 199 → відмивання клітин → в культуральне середовище. Визначення субпопуляцій лімфоцитів за диференційованими антигенами з використанням методу мембранної імуофлюоресценції із застосуванням гібридомних моноклональних антитіл до лейкоцитарних диференційованих антигенів та антигенів активації серії LT підприємства “Сорбент” (Інститут імунології РАМН, Москва). Додатково нами досліджувалися показники CD4+ и CD8+, а також розраховувався ІРІ у варіантах “навантажувальних тестів” в наступній серії умовно пронумерованих дослідів: експеримент 16: суспензія мононуклеарів → інкубації клітин с 0,05 мл тканинного екстракту (отриманий за методикою Скипетрова В.П. и соавт. (1986)) → визначення CD; експеримент 17: суспензія мононуклеарів → інкубації клітин з 0,05 мл тканинного екстракту → інкубації клітин з 0,02 мл 0,01% розчину тималіну в середовищі 199 → визначення CD; експеримент 18: суспензія мононуклеарів → інкубації клітин з 0,05 мл тканинного екстракту → інкубації клітин з 25 мкг/100 мл L-тироксину в середовищі 199 → відмивання клітин → інкубації клітин з 0,02 мл 0,01% розчину тималіну в середовищі 199 → визначення CD.

Результати власних досліджень та їх обговорення. Нами встановлено, що у хворих 1-ої, 2-ої та 3-ої груп рівень тиротропного гормону гіпофіза і вміст загального тироксину в сироватці крові не виходять за межі діапазону фізіологічних коливань цього показника. Вміст загального трийодтироніну у хворих 1-ої групи істотно не відрізняється від відповідного показника в групі здорових осіб, а у хворих 2-ої та 3-ої груп – знижений в 1,2 разу ($p < 0,01$, $p_1 < 0,05$). Слід підкреслити, що саме рівень T_3 став своєрідною "точкою відліку" при формуванні груп порівняння в нашій роботі.

Вміст загального тироксину в тканинних екстрактах слизистої оболонки бронхів у хворих 2-ої та 3-ої груп, у порівнянні з хворими 1-ої групи, статистично достовірно знижений на 26,1-21,2 % ($p < 0,05$). Можна припустити,

що при фізіологічному рівні вмісту загального T_4 в периферичному кровотоці у хворих 2-ої та 3-ої груп наявний дисбаланс метаболізму тироїдних гормонів на рівні тканин, що характеризується або порушенням механізмів "доставки" T_4 в тканини, або його підвищеним споживанням *in loco morbi*, з утворенням великої кількості гормонально неактивного реверсивного T_3 , який не виявляється тест-системою для визначення загального T_3 . Підтвердженням цієї думки служить зареєстрована нами відсутність T_3 (в діапазоні чутливості тест-системи) в екстрактах тканин слизової оболонки бронхів у хворих 2-ої та 3-ої груп.

Установлено, що у хворих 2-ої та 3-ої груп системний дефіцит T_3 поєднується зі зниженням концентрації T_3 і T_4 в тканинах слизової оболонки бронхів. Таким чином, у хворих ХНЗЛ поняття "синдром низького трийодтироніну" виходить за рамки кількісної оцінки вмісту тироїдних гормонів у периферичному кровотоці і включає порушення місцевого (тканини бронхів) ендокринного балансу.

Нами також встановлено, що показник ПТЛ у хворих 1-ої групи не виходить за межі діапазону його фізіологічних коливань і не змінюється під впливом преінкубації клітин з тималіном. У хворих 2-ої та 3-ої груп при надходженні в стаціонар (експеримент 1) досліджуваній показник знижений відповідно на 46,0 % і 48,8 % ($p < 0,01$), а під впливом фактора тимусу (експеримент 2) статистично значимо зростає на 34,3-37,0 % ($p_1 < 0,02$).

Таким чином, нами зареєстровано біологічне явище, що полягає в здатності мононуклеарних лейкоцитів поглинати з інкубаційного середовища не зв'язаний з білком тироксин. При цьому процес споживання не зв'язаної з білком форми тироксину є тимус-залежним: в інкубаційній експериментальній моделі з преінкубацією клітин з тималіном показник ПТЛ статистично значно зростає. Ці факти дозволяють припустити можливість формування своєрідного "контуру саморегуляції" системного дефіциту трийодтироніну: зниження ПТЛ клітинами при збереженому системному рівні T_4 → зниження дейодування T_4 в тканинах (де й виявляється ефекторна "місія" лейкоцитів) і утворення T_3 →

зниження системного рівня T_3 .

Результати дослідження Т-клітинного імунітету свідчать, що у хворих 1-ої, 2-ої і 3-ої груп при надходженні в стаціонар наявне істотне зниження експресії Т-лімфоцитами поверхневих Еа-рецепторів (в 2,7–3,0 разу, $p < 0,001$). Таким чином, особливістю патогенезу гнійно-некротичних форм ХНЗЛ є виражене зниження функціональної активності Т-клітинного ланцюга імунітету.

В біологічній експериментальній моделі з тималіном (експеримент 5) під впливом тимічного фактора наявне відновлення рецепторного поля лімфоцитів: вміст Еа-РУЛ у хворих 1-ої, 2-ої та 3-ої груп зростає відповідно на 40,0 % ($p_4 < 0,001$), 20,0 % ($p_4 < 0,01$) і 19,0 % ($p_4 < 0,01$). При цьому в експерименті 5 у хворих ХНЗЛ, що протікають на фоні зниженого синтезу T_3 вміст Еа-РУЛ статистично значно нижче, ніж у хворих 1-ої групи, що свідчить про знижену біологічну активність чинників тимусу при дефіциті ендogenous трийодтироніну. Уведення в "навантажувальний" експеримент етапу інкубації клітин з людським тироксином (експеримент 6) супроводжується потенціюванням тималін-залежної активації Т-клітинної ланки імунітету: вміст Еа-РУЛ у хворих 2-ої та 3-ої груп достовірно зростає (в порівнянні з експериментом 5) відповідно на 41,7 % ($p_5 < 0,001$) та 40,0 % ($p_5 < 0,001$). У хворих же 1-ої групи істотної динаміки дослідженого показника під впливом T_4 нами не виявлено.

Таким чином, у хворих з гнійно-некротичними формами ХНЗЛ і синдромом низького трийодтироніну наявні тироксин-опосередкована стимуляція тимус-залежної функціональної активності Т-клітинного імунітету. Останнє, на нашу думку, можна розцінити як патофізіологічне обґрунтування доцільності використання замісної терапії тироїдними гормонами для опосередкованої (через фактори тимусу) активації клітинного імунітету.

Нами виявлені істотні відмінності у впливі лейкоцитів на фібринолітичну активність аутологічної плазми у здорових та хворих осіб. Так, якщо в групі здорових людей додавання лейкоцитів до еуглобулінового згустку прискорює лізис останнього на $22,9 \pm 1,3$ %, то у хворих 2-ої та 3-ої груп, навпаки, -

лейкоцити сповільнюють лізис еуглобулінового згустку (знак "-") відповідно на $3,0 \pm 0,1 \%$ ($p < 0,001$) і $2,8 \pm 0,1 \%$ ($p < 0,001$). У хворих 1-ої групи лейкоцити хоча й зберігають потенціуючу фібринолітичну активність лейкоцитів дію (знак "+"), але досліджений показник в 4,2 разу ($p < 0,001$) нижче фізіологічного рівня його коливань.

Нами також встановлено, що під впливом тималіну (експеримент 8) у хворих як 2-ої, так і 3-ої груп лейкоцити відновлюють здатність потенціувати фібринолітичну активність: у хворих 2-ої групи показник L зростає до $+5,1 \pm 0,2 \%$, у хворих 3-ої групи – до $4,9 \pm 0,2 \%$ ($p_3 < 0,001$). В експерименті 9 під дією гормону ЩЗ досліджений показник у хворих ХНЗЛ достовірно зростає в групах хворих з низьким системним рівнем T_3 : у хворих 2-ої групи на $66,7 \%$ ($p_4 < 0,001$), у хворих 3-ої групи – на $57,1 \%$ ($p_4 < 0,001$).

У хворих 1-ої, 2-ої та 3-ої груп при надходженні в стаціонар (експеримент 7) вміст E_{TP} -РУЛ підвищено відповідно до $7,5 \pm 0,3 \%$, $7,7 \pm 0,3 \%$ і $8,0 \pm 0,4 \%$ ($p < 0,001$) й істотно знижується (в порівнянні з експериментом 7) в навантажувальних інкубаційних тестах з тималіном в експерименті 8 (відповідно на $24,0 \%$, $32,5 \%$ і $25,0 \%$, $p_3 < 0,001$). Тироксин (експеримент 9) істотно не впливає на досліджений показник у хворих ХНЗЛ як з фізіологічним рівнем T_3 (1-а група), так і зниженим його вмістом (2-а та 3-я групи хворих).

При надходженні в стаціонар (експеримент 7) у хворих 1-ої, 2-ої та 3-ої груп виявлене зниження вмісту лімфоцитів, експресуючі рецептори до сечового активатора плазміногена (відповідно на $60,5 \%$, $66,2 \%$ і $68,2 \%$, $p < 0,001$). При цьому досліджений показник у хворих із синдромом низького трийодтироніну (2-а та 3-я групи) достовірно нижчий, ніж у хворих з фізіологічним рівнем T_3 в системному кровотоці (1-а група).

В експериментальній моделі з преінкубацією клітин з тималіном (експеримент 8) вміст E_Y -РУЛ зростає на $58,1 \%$ ($p_3 < 0,001$) у хворих 1-ої групи, на $67,9 \%$ ($p_3 < 0,001$) у хворих 2-ої групи і на $64,0 \%$ ($p_3 < 0,001$) у хворих 3-ої групи. В експерименті 9 достовірної динаміки (в порівнянні з експериментом 8) вміст E_Y -РУЛ у хворих 1-ої групи не виявлено, а у хворих 2-

ої та 3-ої груп виявлено потенціюючий вплив тироксину на експресію лімфоцитами поверхневих E_{γ} -рецепторів: показник достовірно зростає відповідно на 11,2 % ($p_4 < 0,01$) і 17,1 % ($p_4 < 0,001$).

У здорових осіб рецептори до тканинного активатора плазміногена експресують $20,8 \pm 0,5$ % лімфоцитів, а у хворих ХНЗЛ (експеримент 7) цей показник знижений на 50,5–47,1 % ($p < 0,001$). Нами також виявлена тималін-опосередкована активація експресії E_{TA} -рецепторів лімфоцитами: в експерименті 8 показник підвищується у хворих 1-ої, 2-ої та 3-ої груп відповідно на 43,8 % ($p_3 < 0,001$), 34,0 % ($p_3 < 0,001$) і 21,8 % ($p_3 < 0,001$). Достовірного впливу тироксину на тималін-залежну стимуляцію E_{TA} -розеткоутворення (експеримент 9) у хворих 1-ої групи нами не виявлено. Встановлено також, що у хворих ХНЗЛ із синдромом низького трийодтироніну тироїдний гормон потенціює біологічну активність фактора тимусу: вміст E_{TA} -РУЛ у зазначеному експерименті зростає у хворих 2-ої і 3-ої груп (на 15,2–16,4 %, $p_4 < 0,01$).

При вивченні процесів репаративної регенерації тканин бронхів нами встановлено, що у хворих ХНЗЛ при надходженні в стаціонар (експеримент 10) ПІ знижений на 58,4-56,5 % ($p < 0,001$), а під впливом тималіну (експеримент 11) зростає на 48,3-40,7 % ($p_1 < 0,001$). В експерименті 12 (тималін+тироксин) виявлена здатність тироїдного гормону потенціювати тималін-залежну проліферативну активність: показник зростає у хворих 1-ої, 2-ої та 3-ої груп відповідно на 28,0 % ($p_2 < 0,001$), 28,1 % ($p_2 < 0,01$) і 25,6 % ($p_2 < 0,01$). Таким чином, наявність гнійно-деструктивних процесів в бронхолегеневій тканині є істотним “фактором обтяження” порушень репаративної регенерації бронхіального епітелію у хворих вторинним ХБ. Слід підкреслити, що вихідний (до постановки експериментів) рівень T_3 у хворих ХНЗЛ не впливає як на реалізацію тималін-залежної стимуляції ПАЕ, так і на прорегенераторну активність тироїдного гормону.

У хворих ХНЗЛ виявлене підвищення регіонарного коагуляційного потенціалу, що перешкоджає завершенню запального процесу в слизистій

оболонці бронхів і є основою для хронізації захворювання і розвитку пневмосклеротичних змін. Так, ВР культурального середовища (дослід 10(ВР)) у хворих ХНЗЛ укорочено на 27,5-38,5 % ($p < 0,001$), а під впливом тималіну (дослід 11(ВР)) достовірно зростає на 14,5-19,5 % ($p_1 < 0,05$). У досліді 12(ВР) істотного впливу тироксину на тималін-залежну прокоагулянтну активність епітеліальних клітин у хворих 1-ої групи не виявлено, а у хворих 2-ої та 3-ої груп досліджений показник зростає на 12,5-12,4 % ($p_2 < 0,05$).

Гіперкоагуляційні зрушення на рівні тканин бронхів у хворих ХНЗЛ сполучаються зі зміною місцевого протеолітичного потенціалу. Так, у хворих 1-ої, 2-ої і 3-ої груп при надходженні в стаціонар (дослід 10(ФА)) має місце підвищення активаторної активності культурального середовища відповідно на 69,0 %, 50,3 % і 55,0 % ($p < 0,001$).

Тималін здійснює потенціюючий вплив на фібринолітичну активність культурального середовища тільки в хворих 1-ої групи: у досліді 11(ФА) аналізований показник зростає на 11,9 %, $p_1 < 0,05$. Достовірна динаміка ФА культурального середовища під впливом тироксину виявлена в хворих усіх груп, що свідчить про модулюючий вплив тироїдного гормону на функціональну активність клітин бронхіального епітелію. Таким чином, у цілому гормони ЩЗ приводять до формування тимус-опосередкованого “збалансованого” зрушення в системі коагуляція/фібриноліз в бік переваги фібринолізу. Останній, виконуючи “шомпольну” функцію, буде сприяти ефективній реканалізації бронхів і лізису депозитів фібрину.

Введення суспензії аутологічних моноклеарів у культуральне середовище (експеримент 10(Л)) у хворих 1-ої, 2-ої і 3-ої груп не здійснює статистично значимого впливу на ПІ епітелію бронхів. Цей факт вказує на морфогенетичну пасивність лімфоцитів у подібних хворих, що можна пояснити інертністю клітин після реалізації їхньої дії – запуску процесів синтезу ДНК (Бабаєва А.Г. и соавт., 1991). Під впливом преінкубації лімфоцитів з тималіном (експеримент 11(Л)) досліджений показник зростає відповідно до $14,1 \pm 0,6$ (p и $p_1 < 0,001$), $10,8 \pm 0,5$ (p и $p_1 < 0,05$) і $11,7 \pm 0,6$ ($p < 0,01$, $p_1 < 0,05$). В

інкубаційній моделі з тироксином (експеримент 12(Л)) гормон потенціює тималін-опосередковану стимуляцію проліферативної активності епітеліальних клітин тільки в хворих 2-ої і 3-ої груп: показник зростає відповідно на 18,5 % (p и $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,02$) і 14,5 % (p и $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,05$).

Таким чином, процеси репаративної регенерації бронхіального епітелію (включаючи його прокоагулянтний і фібринолітичний потенціал) у хворих гнійно-некротичними формами ХНЗЛ і вторинним ХБ, що протікає на фоні зниженого синтезу ендogenous трийодтироніну, знаходяться під контролем тимічних факторів (тимус-індукована проліферація), гормонів ЩЗ (тироїд-опосередкована проліферація), а також клітковинного імунітету (лімфоцитарно-опосередкований гормонозалежний пластичний ефект).

У периферичному кровотоці вміст лімфоцитів, експресуючих поверхневі ідентифікаційні маркери $CD4^+$ у хворих 1-ої, 2-ої і 3-ої груп, знижено на 33,3–43,7 % ($p < 0,001$). При цьому в хворих ХНЗЛ зі зниженим рівнем трийодтироніну (2-а і 3-я групи) при надходженні в стаціонар досліджений показник статистично значимо нижчий, ніж у хворих з фізіологічним рівнем секреції тироїдного гормону.

При введенні тканинних екстрактів у реакцію визначення Т-хелперів/індукторів, проведеному з кров'ю здорових донорів (експеримент 16), нами встановлено, що слизиста оболонка бронхів у хворих 1-3-ої груп має властивості пригнічувати експресію поверхневих рецепторів $CD4^+$ (або блокувати їх): досліджений показник знижується на 24,0–31,9 % ($p < 0,001$). Зазначені факти дозволяють припустити, що *in loco morbi* внаслідок зазначеної здатності тканин бронхів у хворих ХНЗЛ формується своєрідний "внутрішній контур" самопідтримки патологічного процесу за рахунок формування імунного дисбалансу.

В експериментальній моделі з преінкубацією клітин з фактором тимусу (експеримент 17) показник $CD4^+$ у хворих 1-й і 3-й групи повертається в діапазон його фізіологічних коливань, а в хворих 2-й групи залишається достовірно нижчим (на 14,6 %, $p_1 < 0,05$) у порівнянні з хворими 1-ої групи.

Таким чином, у хворих 2-ої групи виявлена функціональна тимічна недостатність, що характеризується зниженням здатності скасовувати модифікацію рецепторного поля Т-лімфоцитів (по експресії CD4⁺).

Особливого інтересу, на нашу думку, заслуговують результати вітрального досвіду з тироксином (експеримент 18): під впливом тироїдного гормону показник CD4⁺ у хворих 2-ої групи повертається до фізіологічного рівня. Можна припустити, що дія гормону ЩЗ пов'язана з підвищенням чутливості (відповідальності) лімфоцитів на тимічні гормональні стимули.

У концентрації 1:5000 тканинні екстракти зберігають свою інгібуючу експресію поверхневих клітинних ідентифікаційних маркерів дію лише в хворих 2-й групи: показник CD4⁺ в експерименті 16 знижений на 18,6 % ($p < 0,02$). При цьому здатність тимічного фактора скасовувати модифікацію рецепторного поля Т-лімфоцитів (в експерименті з преінкубацією клітин з екстрактами в розведенні 1:5000) у хворих 2-ої групи зберігається: досліджений показник в експерименті 17 повертається до фізіологічного рівня. Істотного впливу тироксину (експеримент 18) на досліджений показник (при розведенні 1:5000) у хворих 1-3-ої груп нами не виявлено.

Таким чином, у патогенезі вторинного ХБ у хворих з гнійно-некротичними формами ХНЗЛ, що протікають на фоні зниженого системного рівня Т₃, має місце формування і "зовнішнього контуру" самопідтримки патологічного процесу за рахунок інгібуючого функціональну активність Т-лімфоцитів впливу тканинних факторів, що містяться в слизистій оболонці бронхів.

У загальному кровотоці показник CD8⁺ у хворих 1-ої, 2-ої і 3-ої груп знижений відповідно на 24,2 % ($p < 0,01$), 28,4 % ($p < 0,001$) і 32,7 % ($p < 0,001$). Нами також встановлено, що основною "точкою дотику" імуноактивних факторів, що містяться в тканинних екстрактах, є імунорегуляторна популяція Т-хелперів/індукторів, але не Т-супресорів/кілерів: у навантажувальних експериментальних моделях статистично значимого впливу на досліджений показник ні тканинні екстракти, ні тималін і тироксин не здійснюють. Таким чином, сумарний імуноактивний вплив тканинних факторів спрямований на

формування відносного (гіпер)супресорного варіанту імунного дисбалансу.

ІРІ в хворих 1-ої, 2-ої і 3-ої груп (при вивченні системного імунного потенціалу) до початку лікування знижений на 13,2-19,3 % ($p < 0,01$), що можна розглядати як несприятливу ознаку, яка вказує на тяжкість перебігу процесу. Преінкубація лімфоцитів здорових донорів із тканинними екстрактами слизової оболонки бронхів (отриманих *intra operationem*) хворих 1-ої, 2-ої і 3-ої груп призводить до істотного зниження ІРІ: відповідно на 21,2 %, 19,8 % і 23,6 % ($p < 0,001$). У хворих 1-ої і 2-ої груп під впливом преінкубації клітин з фактором тимусу (експеримент 17) ІРІ повертається в діапазон його фізіологічних коливань, а в хворих 2-ої групи залишається статистично значимо зниженим. В експериментальній моделі з преінкубацією лімфоцитів з людським тироксином (експеримент 18) у розведенні екстрактів 1:10 у хворих ХНЗЛ із вторинним хронічним бронхітом, що протікає на фоні зниженого рівня ендогенного T_3 , які не одержували замісну терапію трийодтироніном (2-а група) ІРІ повертається до норми, а в хворих 1-ої і 3-ої груп істотно не змінюється.

Зазначені факти дозволяють констатувати наявність у хворих гнійно-некротичними формами ХНЗЛ із синдромом низького трийодтироніну існування тироїд-опосередкованої системи контролю функціональної активності Т-клітковинного імунітету.

Здатність тканинних екстрактів хворих 2-ої групи до зниження значень T_x/T_c в експерименті 16 (у порівнянні з хворими 1-ої і 3-ої груп) зберігається й у розведенні екстрактів 1:5000. При цьому, потрапляючи в системний кровотік (що й моделюється розведенням 1:5000), імуноактивні тканинні фактори в хворих 2-ої групи не здатні інгібувати тимус-залежні процеси скасування модифікації рецепторного поля лімфоцитів: в зазначеному розведенні в експерименті 17 ІРІ в хворих 2-й і 3-й груп повертається до норми. Істотного впливу T_4 на досліджений показник у хворих 1-3-ої груп у розведенні екстрактів 1:5000 нами не виявлено.

У периферичному кровотоці в хворих 1-3-ої груп показник ВР на першому етапі обстеження (до початку лікування) істотно не змінюється. У

навантажувальних експериментальних моделях встановлено, що екстракти слизової оболонки бронхів у хворих ХНЗЛ містять фактори з прокоагулянтною активністю: у розведенні 1:10 ВР знижується в хворих 1-ої, 2-ої і 3-ої груп відповідно на 31,7 %, 43,1 % і 28,7 % ($p < 0,001$). При цьому прокоагулянтна активність екстрактів у хворих 2-ої групи статистично значно вища, ніж у хворих 1-й і 3-й груп. Гіперкоагуляційний вплив екстрактів у хворих 2-ої групи зберігається до розведення 1:5000 включно.

Відповідно до отриманих нами даних, у висхідному розведенні (1:10) екстракти хворих 1-ої, 2-ої і 3-ої груп містять фібринолітичні активні фактори, що підвищують досліджений показник на 35,9-22,5 % ($p < 0,001$), а в розведенні 1:5000 – втрачають здатність впливати на досліджений показник. У периферичному ж кровотоці в хворих 1-3-ої груп активаторна активність крові не виходить за межі фізіологічного діапазону. Разом з тим у хворих 2-ої і 3-ої груп у порівнянні з хворими 1-ої групи досліджений показник статистично достовірно нижчий.

Таким чином, дефіцит ендogenous T_3 у хворих з гнійно-некротичними формами ХНЗЛ сприяє формуванню дисбалансу в системі гемокоагуляція/фібриноліз у бік переваги гіперкоагуляційних зрушень перш за все на регіонарному (тканини бронхів) рівні. Замісна терапія T_3 (у хворих 3-ої групи) здійснює достовірний вплив (у бік зниження) тільки на місцевий прокоагулянтний потенціал слизової оболонки бронхів.

При дослідженні клінічної ефективності включення замісної гормональної терапії в комплексну терапію загострення ХБ у хворих ХНЗЛ із фоновим дефіцитом ендogenous T_3 нами встановлено, що в хворих 2-ої групи на другому етапі дослідження (при виписці зі стаціонару; ліотиронін у лікуванні не застосовувався) статистично значимої динаміки показників ПАЕ, ВР культурального середовища, ФА культурального середовища, а також лімфоїдної регуляції ПАЕ не виявлено. У хворих же 3-ої групи під впливом курсу терапії ліотироніном виявлено статистично достовірне зростання ПАЕ (на 22,6%, $p < 0,01$, $p_1 < 0,02$), прокоагулянтної і ФА епітеліальних клітин

(відповідно на 22,3% ($p < 0,02$, $p_1 < 0,05$) і 21,9% ($p < 0,001$, $p_1 < 0,01$), а також лімфоїдної регуляції ПАЕ (на 25,8%, $p < 0,01$, $p_1 < 0,02$).

У 2-ій і 3-ій групах зменшення кашлю і задишки відзначено відповідно в 51,6% і 82,1% випадків, полегшення відділення мокротиння і/чи зниження її добового обсягу – у 58,1% і 89,3% випадків.

ВИСНОВКИ

У дослідженні розкриті тироїд-залежні механізми порушення функціональної інтеграції імунної та ендокринної (гормони тироїдної лінії) систем як суттєвого чинника патогенезу загострення вторинних форм хронічного бронхіту. Розроблено та впроваджено в клінічну практику метод тироїд-замісної терапії в подібних хворих.

1. У хворих гнійно-некротичними формами ХНЗЛ із синдромом низького трийодтироніну доведене існування контролю гормонів щитоподібної залози над функціонуванням клітковинного імунітету, що залежить від характеру і вираженості імунного дисбалансу.
2. Встановлені існування системи тироїд-залежного імунного нагляду за процесами репаративної регенерації і залежність її функціонування від характеру і вираженості імунного дисбалансу.
3. Доведено, що особливістю патогенезу ХНЗЛ, що протікає на фоні дефіциту ендогенного T_3 , є особлива форма імунно-ендокринного дисбалансу, що характеризується, окрім відносно (гіпер)супресорного варіанту імунодефіциту і порушенням тироксин-залежної функціональної активності лімфоцитів.
4. При загостренні вторинного ХБ у хворих гнійно-деструктивними формами ХНЗЛ має місце дисбаланс функціональної інтеграції імунної системи і системи гемостазу, що характеризується порушенням фібринолітичної активності лейкоцитів, а також експресії поверхневих рецепторів до тромбіну й активаторів плазміногену сечового і тканинного типів.
5. Доведена здатність гормонів ЩЗ здійснювати прямий чи тимус-

опосередований модулюючий вплив на функціональну інтеграцію імунної системи і системи гемостазу, що полягає в експресії лімфоцитами рецепторів до активаторів плазміногену і тромбіну, а також фібринолітичної активності імуноцитів.

6. Виявлена здатність лімфоцитів поглинати тироксин, і доведена залежність цього процесу в хворих ХНЗЛ від активності факторів тимусу.
7. У хворих ХНЗЛ з дефіцитом ендogenous T_3 виявлена гормоно (тималін- і тироїд-) залежна морфогенетична активність лімфоцитів, і доведено, що використання тироїдних гормонів у подібних хворих сприяє стимуляції лімфоцитарної активації проліферативних процесів у бронхіальному епітелію.
8. Дано патофізіологічне обґрунтування використання замісної терапії гормонами ЩЗ для корекції гормоно (тималін- і тироїд-) залежної функціональної активності лімфоцитів (включаючи фібринолітичну і прокоагулянтну) у хворих ХНЗЛ із синдромом низького трийодтироніну.
9. Доведена клінічна ефективність використання замісної терапії трийодтироніном як екстраімунного (включаючи тироїд- і тималін-залежні ефекти) імунокоректора в хворих ХНЗЛ із синдромом низького трийодтироніну.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При виборі раціонального лікування (що включає імуномодельючу терапію) хворих ХНЗЛ, рекомендується проводити комплексну оцінку імунного та ендокринного (гормони ЩЗ) потенціалів.
2. Для корекції функціональної активності клітковинного імунітету, стимуляції репаративної регенерації бронхіального епітелію в хворих гнійно-некротичними формами ХНЗЛ, що протікають на фоні зниженого синтезу ендogenous T_3 , рекомендується проводити курс ліотироніну по 25 мкг 2 разів на день курсом 7-10 днів.

СПИСОК ДРУКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Асмолів О.К., Шпота О.Є. Вплив тироксину на біологічну активність тималіну у хворих на гнійно-деструктивні форми хронічних неспецифічних захворювань легень і синдром низького трийодтироніну. // Одеський медичний журнал. – 2003. - № 3. – С. 26-28.
2. Асмолів О.К., Шпота О.Є. Вплив тироксину на фібринолітичну активність лейкоцитів у хворих на гнійно-деструктивні форми хронічних неспецифічних захворювань легень і синдром низького трийодтироніну. // Одеський медичний журнал. – 2003. - № 5. – С. 40-42.
3. Асмолів О.К., Шпота О.Є. Роль гормонів щитовидної залози і факторів тимусу у регуляції функціональної інтеграції систем імунітету та гемостазу хворих на деструктивні форми хронічних неспецифічних захворювань легень. // Одеський медичний журнал. – 2004. - № 2. – С. 40-42.
4. Асмолів А.К., Шпота Е.Е. Эндокринные нарушения и дисбаланс в системе иммунитета при хронических неспецифических заболеваниях легких // // Матер. наукових праць III з'їзду фтизіатрів та пульмонологів України. – К. – 2003. – С.186.
5. Шпота Е.Е. Прокоагулянтная и фибринолитическая активность бронхиального эпителия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и синдромом низкого трийодтиронина // Врачебная практика. – 2003. - № 1. – С. 24 – 27.

АННОТАЦІЯ

Шпота О.Є. Функціональні зміни слизової оболонки бронхів у хворих хронічними неспецифічними захворюваннями легень із синдромом низького трийодтироніну та їх лікування. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія. Кримський республіканський науково-дослідний інститут фізичних методів лікування і медичної кліматології ім. І.М. Сеченова МОЗ України, Ялта, 2004.

Дисертація присвячена проблемі корекції ендокринного (тироїдні гормони) та імунного дисбалансу у хворих на вторичний ХБ. Дано комплексну оцінку особливостей функціональної інтеграції тироїдних гормонів, факторів тимусу і клітинного імунітету при прогресуванні ХБ, виявлено наявність ендокринного (гормони ЩЗ) дисбалансу у хворих на ХБ. Результати дослідження документують, що у хворих на гнойно-некротичні форми ХНЗЛ та синдромом низького трийодтироніну має місце тироксин-опосередкована стимуляція тимус-залежної функціональної активності Т-клітинного імунітету.

Дано наукове обґрунтування доцільності використання тироїд-замісної терапії у комплексному лікуванні вторинного хронічного бронхіту у хворих на гнойно-некротичні форми хронічних неспецифічних захворювань легень в фазі загострення.

Ключові слова: хронічний бронхіт, слизова оболонка бронхів, імунітет, ендокринна система,.

АННОТАЦІЯ

ШПОТА Е.Е. Функциональные изменения слизистой оболочки бронхов у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких с синдромом низкого трийодтиронина. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология. Крымский республиканский

научно-исследовательский институт физических методов лечения и медицинской климатологии им. И.М. Сеченова МЗ Украины, Ялта, 2002.

Диссертация посвящена проблеме коррекции эндокринного (тироидные гормоны) и иммунного дисбаланса у больных с вторичным хроническим бронхитом. Для решения поставленных задач было обследовано 112 больных, страдающих хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), лечившихся в легочно-хирургическом центре (ЛХЦ) и пульмонологическом центре Симферопольского городского клинического противотуберкулезного диспансера и разделенных на 3 группы. В 1-ю группу вошли 42 больных ХНЗЛ (7 больных хроническим абсцессом легкого, 10 больных бронхоэктатической болезнью, 2 больных кистозной болезнью легких, 18 больных хроническим гнойным бронхитом и 5 больных с кистой легкого) с физиологическим уровнем секреции тироидных гормонов, течение которых характеризовалось наличием вторичного хронического бронхита (ХБ); во 2-ю – 38 больных ХНЗЛ (9 больных хроническим абсцессом легкого, 9 больных бронхоэктатической болезнью, 2 больных кистозной болезнью легких, 13 больных хроническим гнойным бронхитом и 5 больных с кистой легкого) с вторичным ХБ и сниженным уровнем секреции гормонов ЩЖ, в лечебный комплекс которым в предоперационном периоде не включалась заместительная терапия трийодтиронином; в 3-ю группу – 32 больных ХНЗЛ (4 больных хроническим абсцессом легкого, 5 больных бронхоэктатической болезнью, 1 больной кистозной болезнью легких, 17 больных хроническим гнойным бронхитом и 5 больных с кистой легкого) с вторичным ХБ и сниженным уровнем секреции гормонов ЩЖ, в лечебный комплекс которым включалась заместительная терапия трийодтиронином. В качестве контроля использовалась кровь 24 здоровых доноров. Результаты исследования документируют, что у больных с гнойно-некротическими формами ХНЗЛ и синдромом низкого трийодтиронина имеет место тироксин-опосредованная стимуляция тимус-зависимой функциональной активности Т-клеточного иммунитета. Дана комплексная оценка особенностей функциональной интеграции тироидных гормонов,

факторов тимуса и клеточного иммунитета при прогрессировании хронического бронхита, выявлено наличие эндокринного (гормоны ЩЖ) дисбаланса у больных хроническим бронхитом. Также установлено, что больных гнойно-деструктивными формами ХНЗЛ при обострении вторичного ХБ имеет место дисбаланс функциональной интеграции иммунной системы и системы гемостаза, характеризующийся нарушением фибринолитической активности лейкоцитов, а также экспрессии поверхностных рецепторов к тромбину и активаторам плазминогена мочевого и тканевого типов. Обнаружено, что гормон ЩЖ у больных ХНЗЛ является прямым или тимус-опосредованным модулятором функциональной активности лимфоцитов, характеризующейся экспрессией рецепторов к активаторам плазминогена и тромбину, активаторной активностью клеток. Установлено, что процессы репаративной регенерации бронхиального эпителия (включая его прокоагулянтный и фибринолитический потенциал) у больных гнойно-некротическими формами ХНЗЛ и вторичным ХБ, протекающим на фоне сниженного синтеза эндогенного трийодтиронина находятся под контролем тимических факторов (тимус-индуцированная пролиферация), гормонов ЩЖ (тироид-опосредованная пролиферация), а также клеточного иммунитета (лимфоцитарно-опосредованный гормонозависимый пластический эффект). Проведенные нами исследования позволяют констатировать наличие у больных гнойно-некротическими формами ХНЗЛ с синдромом низкого трийодтиронина существование тироид-опосредованной системы контроля функциональной активности Т-клеточного иммунитета. Результаты витральных экспериментов позволили дать патофизиологическое обоснование использования заместительной терапии гормонами ЩЖ для коррекции гормоно (тималин- и тироид-)зависимой функциональной активности лимфоцитов (включая фибринолитическую и прокоагулянтную) у больных ХНЗЛ с синдромом низкого трийодтиронина. Дано научное обоснование целесообразности использования заместительной терапии гормонами щитовидной железы в комплексном лечении вторичного хронического бронхита у больных гнойно-

некротическими формами хронических неспецифических заболеваний легких в фазе обострения.

Ключевые слова: хронический бронхит, слизистая оболочка бронхов, иммунитет, эндокринная система

ANNOTATION

Shpota E.E. The functional changing of bronchi mucosa in patients with chronic obstructive pulmonary disease and low triiodothyronin syndrome and their treatment.– Manuscript.

The thesis for competition for scientific degree of Candidate of Medical Science, specialty 14.01.27 – pulmonology. Sechenov Crimea Republican Scientific-Research Institute of Physical Methods of Treatment and Medical Climatology, Yalta, 2004.

The thesis are devoted to problem of correction endocrine (thyroid hormones) and immune offbalance in patients with chronic bronchitis. An integrated appreciation of thyroid hormones, thymus factor, cellular immunity peculiarity functional integration with chronic bronchitis progression was given, availability of endocrine (thyroid hormones) disbalance in patients with chronic bronchitis was established. The results of research document that thyroxin -intermediate stimulation of thymus-dependence functional activity of T-cell-bound immunity takes place in patients with purulent destruction forms of chronic obstructive pulmonary diseases.

Science reasons expediency use of substitution thyroid therapy in complex treatment of the chronic bronchitis in patients with purulent destruction forms of chronic obstructive pulmonary diseases was given during intensification

Key words: chronic bronchitis, bronchi mucosa, immunity, endocrine systeme.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БАЗ – бронхоальвеолярні змиви

Еа-РУЛ – реакція активного розеткоутворення лімфоцитів

ПТЛ – поглинання тироксину лімфоцитами

ТТГ – тиреотропний гормон

T₃ – трийодтиронін

T₄ – тироксин

ХБ – хронічний бронхит

ЩЗ – щитовидна залоза