

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО НЕКАМЕНЕВОГО ХОЛЕЦИСТИТУ

У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

Дана робота є фрагментом НДР «Механізми формування та особливості поліморбідності: клінічна, функціональна та біохімічна оцінка перебігу поєднаної патології внутрішніх органів, методи диференційованої корекції», № держ. реєстрації 0109U003913.

Вступ. Нашими попередніми дослідженнями встановлено, що особливостями впливу коморбідного ХОЗЛ на перебіг ХНХ є зниження скоротливої здатності жовчного міхура (ЖМ) під впливом тривалого призначення М-холінолітиків, метилксантинів з бронходилатуючою метою, а також підвищення насичення жовчі білірубіном та сприяння формування переважно пігментних або змішаних конкрементів у ЖМ внаслідок зниження пероксидної резистентності еритроцитів (ПРЕ), активацією оксидативного (ОС) та нітрозитивного стресу (НС) [5]. Таким чином, комплексна терапія, за даних умов, повинна включати препарати, які б впливали на зазначені ланки патогенезу з метою усунення загострень обох коморбідних захворювань та попередити їх прогресування.

Глобальна ініціатива з діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ нещодавно включила рофлуміласт (Даксас®) (Р) – інгібітор фосфодіестерази-4 (ФДЕ-4) у якості нового терапевтичного засобу до рекомендацій щодо ведення пацієнтів із ХОЗЛ із тяжким перебігом та середньої тяжкості [4, 6, 7, 9]. Новий клас лікарських засобів – інгібітори ФДЕ-4 – є нестероїдними протизапальними засобами, які ефективно контролюють активність запального процесу при ХОЗЛ [8, 9]. Дія Р, головним чином, спрямована на активність ФДЕ-4А, 4В та 4Д. Завдяки зазначеним властивостям Р швидко усуває ознаки запалення в бронхах, відновлює бронхіальну прохідність, потенціюючи дію бронходилататорів, сприяє розвитку тривалої ремісії ХОЗЛ [1, 3, 11].

Урсодезоксихолієва кислота (урсофальк) (УК) упродовж тривалого часу фігурує в протоколах ведення пацієнтів з ХНХ, що супроводжується біліарним сладжем та схильністю до конкрементоутворення [10]. Включення УК до комплексної терапії коморбідного перебігу ХНХ та ХОЗЛ є доцільним і патогенетично обґрунтованим.

З метою гальмування ОС та НС, стабілізації мембран епітелію бронхів, слизової оболонки ЖМ та еритроцитів, які найістотніше страждають від ОС, за умови дефіциту природних протиоксидантів, та

підлягають дочасному «постарінню» та пероксидному гемолізу із створенням додаткових умов до конкрементоутворення в ЖМ внаслідок підвищення плейохромії жовчі, доцільним, на нашу думку, було включення до комплексної терапії ХОЗЛ та ХНХ протиоксидантного препарату нуклеїнат (Н), який має здатність до стабілізації мембран еритроцитів, лейкоцитів, є стимулятором мієлопоєзу та імуномодулятором [2].

Мета дослідження – вивчити ефективність застосування рофлуміласту, урсодезоксихолієвої кислоти та нуклеїнату у хворих на ХОЗЛ із супровідним ХНХ щодо впливу на клінічний перебіг захворювань, спільні ланки патогенезу: інтенсивність ендотоксикозу, оксидативного та нітрозитивного стресу, стан чинників протиоксидантного захисту (ПОЗ), пероксидну резистентність еритроцитів та показники гомеостазу жовчі.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 40 хворих на ХОЗЛ II-III стадії, у фазі загострення із супровідним ХНХ у фазі загострення та 20 практично здорових осіб (ПЗО). Хворі контрольної групи (2 група) отримували беродуал (по 2 дози 2 інгаляції на добу, 1 доза аерозолу містить: фенотеролу гідробромід 50 мкг, іпратропію бромід 21 мкг), УК по 500 мг на ніч 30 днів, за умов інфекційного загострення ХОЗЛ – антибактеріальну терапію цефалоспорином упродовж 7 днів. 1 група (основна, 20 осіб) додатково отримувала рофлуміласт по 500 мкг 1 раз на добу, нуклеїнат по 500 мг 3 рази на день упродовж 30 днів.

Вентиляційну функцію легень вивчали за допомогою комп'ютерного спірографа «Pneumoscope» фірми «Jaeger» (Німеччина) та «Spirosift 3000» фірми «Fukuda Denshi» (Японія). Ультрасонографічне дослідження (УСД) печінки, ЖМ виконане у 100% хворих на ультразвуковому сканері «AU-4 Idea» (Biomedica, Italy). Для оцінки скоротливої здатності ЖМ виконували динамічне УСД з визначенням розмірів ЖМ, об'єму ЖМ до та упродовж 180 хв після введення подразника (50 мл 25% розчину магнію сульфату), обчислювали коефіцієнт скорочення (КС) ЖМ. Жовч отримували за допомогою багатомоментного (шестифазового) дуоденального зондування одноразовим дуоденальним зондом №15 за методикою В. А. Максимова.

Показники у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супровідним хронічним некаменевим холециститом у динаміці лікування: 1 група (основна): беродуал, урсофальк, рофлуміласт, нуклеїнат; 2 група (контрольна) – беродуал, урсофальк, (M ± m)

Показники	ПЗО, n=30	Група 1, n=20		Група 2, n=20	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ОФВ ₁ , %	92,4±1,65	51,1±2,34*	67,2±1,07*/**	52,2±2,08*	59,5±1,29 */**/**
КС ЖМ, %	51,3±2,18	29,5±1,37 *	42,3±1,31 */**	28,9±1,33*	37,5±1,49 */**/**
Білірубін заг. у крові, мкмоль/л	19,2±1,15	28,5±1,28*	16,3±1,15**	28,5±1,28*	22,0±1,17**/**
Білірубін у жовчі, мкмоль/л	653,8±6,23	929,3±6,28*	671,8±4,18**	924,7±6,31*	852,3±8,31*/**/**
Холева кислота у жовчі, ммоль/л	19,4±0,15	16,3±0,27 *	19,0±0,15 **	16,2±0,25 *	17,8±0,19 */**/**
ХБК	3,0±0,02	1,8±0,05*	2,8±0,04 **	1,8±0,04*	2,1±0,05*/**/**
МА, мкмоль/л	2,22±0,009	3,94±0,063*	2,33±0,018 */**	3,94±0,037*	3,42±0,045 */**/**
ГВ, мкмоль/л	0,93±0,003	0,58±0,023*	0,89±0,029 */**	0,57±0,020*	0,64±0,013 */**/**
ВВЕС, у. о.	1,15±0,012	1,68±0,041*	1,23±0,033*/**	1,65±0,037*	1,45±0,064*/**/**
ІДЕ, у. о.	3,13±0,007	1,65±0,012*	3,02±0,017**	1,67±0,015*	1,96±0,019*/**/**
ПРЕ, у. о.	11,03±0,170	22,58±1,545*	12,15±0,735*/**	22,58±1,574*	18,37±1,521*/**/**

Примітка: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (P < 0,05); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (P < 0,05); *** – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування хворих основної групи (P < 0,05).

Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження проводився за допомогою методу варіаційної статистики з визначенням середньої величини (M), середньої похибки (m), з наступною оцінкою вірогідності відмінностей за допомогою критерію Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення.

Отримані результати дослідження в динаміці лікування та їх аналіз свідчать про те, що під впливом комплексної терапії покращання самопочуття, зменшення ознак загострення ХОЗЛ та ХНХ, істотне підвищення якості життя у пацієнтів 1-ї групи відмічалось у більш ранній термін.

УСД показники ЖМ у динаміці лікування мали відмінності у міжгруповому аспекті. Зокрема, на 30-й день лікування у хворих 1-ї групи розміри ЖМ не відрізнялись від нормативних із нормалізацією товщини стінки та її щільності (p < 0,05), у той час, як у 35,0% хворих 2-ї групи зберігався набряк, потовщення стінки і збільшені розміри ЖМ. Показник КС ЖМ у 1-й групі зріс у 1,4 раза (p < 0,05), а у 2-й групі – лише у 1,2 раза (p < 0,05).

Показники ФЗД у динаміці лікування у хворих на ХОЗЛ із супровідним ХНХ також вказують на вищу ефективність запропонованої терапії. Зокрема, показник ОФВ₁ після лікування у хворих 1-ї групи зріс на 31,5% (p < 0,05), у той час, як у хворих 2-ї групи – на 14,0% (p < 0,05) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (p < 0,05).

Враховуючи той факт, що до терапії хворих 1-ї групи було включено препарат протиоксидантної дії Н [4] – динамічні показники інтенсивності ПОЛ та ОМБ вірогідно відрізнялися від вихідних у всі терміни спостереження (табл.).

Так, вміст МА у плазмі крові після лікування у 1-й групі зменшився в 1,7 раза (p < 0,05), у той час, як у 2-й групі – у 1,2 раза (p < 0,05) із наявністю вірогідної різниці між групами (p < 0,05). В 1-й групі встановлено також більш інтенсивне зниження вмісту ІПЗ, ДК та КСТ (p < 0,05) із нормалізацією показників після лікування, на відміну від 2-ї групи, де нормалізації показника так і не досягли (табл.). Протиоксидантні властивості Н зумовлені його здатністю нормалізувати активність факторів ПОЗ. Динамічні показники вмісту в еритроцитах ГВ у хворих 1-ї групи вірогідно зросли – у 1,5 раза (p < 0,05), у той час, як зміни вмісту в еритроцитах ГВ у пацієнтів 2-ї групи були невірогідні і лише мали тенденцію до зростання (p > 0,05).

Протиоксидантний вплив комплексу засобів УК та Н у 1-й групі хворих реалізувався досягненням мембранастабілізуючого ефекту, що ми оцінили за зниженням ступеня БОС, а також шляхом дослідження в динаміці лікування пружно-в'язкісних функцій еритроцитів та їх готовності до пероксидного гемолізу. Зокрема, у хворих 1-ї групи показник ВВЕС після лікування знизився на 26,8% (p < 0,05) проти 12,1% у 2-й групі (p < 0,05), істотно знижений до лікування ІДЕ – після лікування зріс у 1,8 раза (p < 0,05) проти 1,2 раза у 2-й групі (p < 0,05). Знижена ПРЕ у 1-й групі після лікування зросла у 1,9 раза (p < 0,05) проти 1,2 раза у 2-й групі (p < 0,05), що свідчить про істотне зниження інтенсивності ОС в еритроцитах внаслідок впливу УК та Н із реалізацією вірогідного мембранастабілізуючого ефекту.

Аналіз біохімічного дослідження крові та жовчі на вміст білірубину після лікування вказує на його істотне зниження у хворих 1-ї групи – відповідно у 1,7 раза у крові (p < 0,05) та на 27,7% (p < 0,05) у жовчі. У

хворих 2-ї групи завдяки впливу УК білірубін у жовчі знизився на 7,8% ($p < 0,05$), а вміст білірубину у крові знизився на 13,0% ($p < 0,05$) (табл.). Обчислення ХБК вказує на істотне зростання даного коефіцієнта після лікування хворих 1-ї групи (у 1,6 раза ($p < 0,05$) із нормалізацією на рівні ПЗО – проти незначного зростання (у 1,2 раза у хворих 2-ї групи) ($p < 0,05$) (табл.).

Висновки.

1. Застосування рофлуміласту із беродуалом у комплексі з урсодезоксихолієвою кислотою та нуклеїнатом у хворих на ХОЗЛ та ХНХ у фазі загострення сприяло швидшому, ніж за традиційної терапії (на 6-7 днів) усуненню симптомів загострення обох коморбідних захворювань, вищому зростанню швидкісних показників функції зовнішнього дихання з більш ефективним відновленням зворотності бронхіальної прохідності, усуненням клінічних та сонографічних симптомів запалення жовчного міхура та вірогідним підвищенням його скоротливої здатності.

2. Комплексна терапія хворих на ХОЗЛ II-III стадії із ХНХ у фазі загострення, сприяла зниженню інтенсивності оксидативного стресу, відновленню активності компонентів протиоксидантного захисту та природної системи детоксикації.

3. Відновлення оксидантно-протиоксидантного балансу під впливом протизапальної, стимулюючої мієлопоезу та антиоксидантної терапії сприяло покращенню пружно-в'язкісних властивостей еритроцитів, зниженню їх готовності до пероксидних впливів, усуненню їх передчасного «постаріння» та дочасного лізису із вивільненням жовчних пігментів та зниженню загрози пігментного конкрементоутворення (зниження літогенності жовчі), а також покращення кисневотранспортувальної функції еритроцитів з усуненням наслідків гіпоксії у хворих із середньотяжким та тяжким перебігом ХОЗЛ та ХНХ.

Перспектива подальших досліджень полягає у подальшому дослідженні впливу рофлуміласту із беродуалом у комплексі з урсодезоксихолієвою кислотою та нуклеїнатом на інші патогенетичні ланки та механізми взаємообтяження ХОЗЛ та ХНХ.

Література

1. Контроль над ХОЗЛ – возможен ли он сегодня? Круглый стол с ведущими пульмонологами Украины // Здоров'я України. – 2011. – №2. – С. 10-11.
2. Опыт применения Нуклеината в лечении часто и длительно болеющих пациентов / Ж. Д. Семидоцкая, И. А. Чернякова, Т. В. Бездетко [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 16 (222). – С. 10-11.
3. Перцева Т. А. Противовоспалительная терапия больных ХОЗЛ – результаты клинических исследований / Т. А. Перцева // Укр. пульмон. журн. – 2011. – №2. – С. 17.
4. Солошенко О. Даксас: новые горизонты в лечении ХОЗЛ / О. Солошенко // Аптека. – 2011. – № 12 (783). – С. 7-8.
5. Хухліна О. С. Інтенсивність оксидативного та нітрозитивного стресу у хворих на хронічний некаменевий холецистит залежно від форми супровідної вегето-судинної дистонії / О. С. Хухліна, А. А. Антонів // Науковий вісник Ужгородського нац. університету. – 2009. – №3. – С. 32-33.
6. Яшина Л. А. Рофлумиласт: терапия ХОЗЛ на максимальной глубине / Л. А. Яшина, А. Я. Дзюблик, Т. А. Перцева // Здоров'я України. – 2011. – №2 (14). – С. 12-13.
7. Fabbri L. M. Roflumilast improves lung function in patients with moderately severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators / L. M. Fabbri // The Lancet. – 2009. – Vol. 374. – P. 695-703.
8. Field S. K. Roflumilast, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, for COPD patients with a history of exacerbations / S. K. Field // Clinical Med. Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine. – 2011. – Vol. 5. – P. 57-70.
9. Halpin D. M. G. ABCD of the phosphodiesterase family: interaction and differential activity in COPD / D. M. G. Halpin // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2008. – Vol. 3, №4. – P. 543-561.
10. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis / S. Tomida, M. Abei, T. Yamaguchi [et al.] // Hepatology. – 1999. – Vol. 30, №1. – P. 6-13.
11. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis / E. J. Mills, E. Druyts, I. Ghement, M. A. Puhan // Clin. Epidemiol. – 2011. – Vol. 3. – P. 107-129.

УДК 616. 233 – 002: 616. 366 – 002] – 085: 615. 23

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО НЕКАМЕНЕВОГО ХОЛЕЦИСТИТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Дудка Т. В., Хухліна О. С., Дудка І. В.

Резюме. У статті викладено особливості коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного некаменевого холециститу. Проаналізовано результати застосування комплексу лікарських засобів, що включає: рофлуміласт, урсодезоксихолієву кислоту та нуклеїнат; їх вплив на основні патогенетичні ланки розвитку даних захворювань – гальмування системного запалення при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного некаменевого холециститу, усунення обструкції бронхів та гіпоксії, підсилення протиоксидантного захисту із зниженням літогенності жовчі.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний некаменевий холецистит, оксидативний та нітрозитивний стрес, протиоксидантний захист, рофлуміласт, урсодезоксихолієва кислота, нуклеїнат.

УДК 616. 233 – 002: 616. 366 – 002] – 085: 615. 23

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО НЕКАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Дудка Т. В., Хухлина О. С., Дудка И. В.

Резюме. В статье изложены особенности коморбидного течения хронического обструктивного заболевания легких и хронического некалькулезного холецистита. Проанализированы результаты применения комплекса лекарственных средств, который включает: рофлумиласт, урсодезоксихолиевую кислоту и нуклеинат; их воздействие на основные патогенетические звенья развития данных заболеваний – торможение системного воспаления при обострении хронического обструктивного заболевания легких и хронического некалькулезного холецистита, устранение обструкции бронхов и гипоксии, усиление противооксидантной защиты со снижением литогенности желчи.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевания легких, хронический некалькулезный холецистит, противооксидантна защита, рофлумиласт, урсодезоксихолиева кислота, нуклеинат.

UDC 616. 233 – 002: 616. 366 – 002] – 085: 615. 23

Features Treatment of Chronic Non-Stone Cholecystitis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Dudka T. V., Huhlina O. S., Dudka I. V.

Summary. Global Initiative for diagnosis, treatment and prevention of COPD has recently included roflumilast (R) – an inhibitor of phosphodiesterase-4 (PDE-4) as a new therapeutic agent to the recommendations for the management of patients suffering from COPD with severe and moderate course.

Objective. To investigate the efficacy of roflumilast, ursodeoxycholic and ribonucleic acids in patients with COPD with an accompanying chronic non-stone cholecystitis.

Materials and methods. The study involved 40 patients with COPD stage II-III, in the acute phase with an accompanying CNC in the acute phase and 20 practically healthy individuals (PHI). Patients of the control group (group 2) received berodual, UA500 mg overnight for 30 days, under the conditions of infective exacerbation of COPD – antibiotic therapy. Group 1 (study, 20 people) received roflumilast 500 mg additionally once a day, nucleinas 500 mg 3 times daily for 30 days.

Results and discussion. The results obtained in the study of the dynamics of treatment and their analysis indicate that exposure to complex therapy, amelioration, reducing the signs of exacerbation of COPD and CNC, a significant improvement of quality of life in patients of group 1 were noticed sooner. Figures of external respiration functions (FER) in dynamics of treatment in patients with COPD with an accompanying CNC show higher efficiency of the proposed therapy too. In particular, the rate of forced expiration for the first second after treatment in patients of group 1 increased by 31.5% ($p < 0.05$), while patients in group 2 – by 14.0% ($p < 0.05$) probable presence of intergroup differences ($p < 0.05$).

Taking into consideration the fact that the treatment of patients of group 1 included antioxidant preparation H – dynamic performance and the intensity of lipid peroxidation were significantly different from baseline in all periods of observation. For instance, the content of MA (malonic aldehyde) in plasma after treatment in group 1 decreased by 1.7 times ($p < 0.05$), while in group 2 – 1.2 times ($p < 0.05$) with significant difference between groups ($p < 0.05$).

Biochemical analysis of blood and bile for bilirubin after treatment indicates its significant reduction in patients of group 1 – by 1.7 times in blood ($p < 0.05$) and 27.7% ($p < 0.05$) in bile. In patients of group 2, due to the influence of the UA, bilirubin in bile decreased by 7.8% ($p < 0.05$), and the content of bilirubin in blood decreased by 13.0% ($p < 0.05$).

Conclusions. The use of roflumilast in combination with berodual, ursodeoxycholic and ribonucleic acids in patients with COPD and in acute CNC promoted faster, than under conventional therapy (6-7 days), elimination of symptoms of both acute comorbid conditions.

Combined therapy of patients with COPD stage II-III of the CNC in the acute phase, which included inhalation therapy with berodual, ursodeoxycholic acid, roflumilast and nucleinas helped to reduce the intensity of oxidative stress, endotoxemia, renewed the activity of the components with antioxidant protection and natural detoxification system.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic non-stone cholecystitis, oxidative and nitrose stress, antioxidant protection, roflumilast, ursodeoxycholic acid, nucleinate.

Рецензент – проф. Потяженко М. М.

Стаття надійшла 12.07.2013 р.