

Summary

MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Vasylenko Yu. V.

Key words: bronchial asthma, children, endothelial dysfunction.

Bronchial asthma (BA) is one of the urgent medical problems nowadays. Endothelial dysfunction is considered as one of the possible pathogenetic mechanisms of the BA formation. However, the issues referring the role of endothelial are still little known. We examined 69 children aged 6 to 17 years with persistent asthma and 15 healthy children. To detect endothelial dysfunction we determined the level of S-nitrosothiols in the blood serum, the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery and carried out a cuff test. In order to determine the causes of endothelial dysfunction we studied the levels of circulating immune complexes and the levels of vascular cell adhesion molecule-1 in blood serum. Statistical analysis was performed by using the statistical package "EXCELL FOR WINDOWS" and "STATISTICA 7.0. FOR WINDOWS". The findings obtained enabled to diagnose endothelial dysfunction in children with asthma. It was noted that the level of dysregulated vascular tone depended on the severity of the disease. We also defined a significant increase in vascular cell adhesion molecule-1 in blood serum, which contributed to the adhesion of biologically active substances, namely, circulating immune complexes, to the vascular endothelium, and, thereby triggered a cascade of pathological processes.

УДК 616.12 - 008.331.1 + 616.24-06] : 615

Вахненко А.В., Моїсєєва Н.В., Капустянська А.А., Ткаченко М.В.

ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ НА ФОНІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Використання в комплексній терапії хворих на НП, ускладнену ексудативним плевритом на тлі АГ, комбінації препаратів торасеміду пролонгованої дії та тивортину аспартату призводило до більш значимого покращання показників сатурації, біохімічних показників крові, а також прискорювало одужання хворих, що підтверджувалось позитивною динамікою при рентгенологічному дослідженні та в значній мірі покращувало всі параметри якості життя хворих і виражалось в значному зменшенні функціональних обмежень й у високій соціальній активності пацієнтів. Це дозволяло значно знижувати загальні затрати на лікування окремого хворого.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, ексудативний плеврит, артеріальна гіпертензія, L-аргінін, торасемід.

У клінічній практиці сьогодення лікарю достатньо часто доводиться стикатися з поєднанням у пацієнта хронічних захворювань серцево-судинної системи, таких як ішемічна хвороба серця (ІХС) або артеріальна гіпертензія (АГ) та гострого ураження органів дихальної системи: бронхіту чи пневмонії. У ситуації коморбідних станів перед лікарем особливо гостро постає питання підбору адекватної фармакологічної терапії.

На сьогодні хвороби органів дихання залишаються одними з найбільш поширених захворювань і завдають значних економічних збитків на державному рівні, посідаючи чільне місце за кількістю днів непрацездатності, інвалідизації населення та смертності [5]. Так від негоспітальної пневмонії (НП) у всьому світі щорічно вмирає близько двох мільйонів людей [7,9,10]. У європейських країнах кількість хворих на НП перевищує 4,2 млн. осіб на рік [8]. НП залишається вельми актуальною проблемою для лікарів, незважаючи на постійно зростаючу кількість антибактеріальних, муколітичних, імуномодуючих препаратів, зберігається значний відсоток розвитку ускладнень і летальних випадків, особливо у разі її поєднання із супутніми захворюваннями серцево-судинної системи. Крім цього за останні роки помітно змінився клінічний перебіг НП, і в першу чергу, це пов'язано зі збільшенням

кількості верифікованої вірусно-бактеріальної інфекції як можливого етіологічного чинника патології. Вивчення клінічного перебігу НП у хворих з серцево-судинної патологією, зокрема АГ, демонструє часте ускладнення ексудативним плевритом, що не тільки обтяжує перебіг хвороби, а і збільшує кількість ліжко-днів перебування на стаціонарному лікуванні та підвищує вартість лікування.

З іншого боку серцево-судинна патологія – ІХС, АГ – посідає одне з провідних місць у структурі захворюваності населення України [1] і високою ймовірністю тяжких ускладнень, які, як наслідок, приводять до інвалідизації пацієнтів та мають високу летальність. Ця проблема, крім медичного, має ще й виражений соціальний характер. Тому неважко передбачити, що перебіг НП у хворого на фоні ІХС, АГ буде мати більш тяжкий перебіг, при цьому будуть прогресувати ознаки застою, що потребує дуже виваженого призначення лікарських засобів.

За даними літератури, одну з провідних ролей у виникненні і прогресуванні ішемічної хвороби серця, артеріальній гіпертензії, відіграє дисфункція ендотелію судин [2]. Ендотелій судин є єдиним органом, регулюючим гемодинаміку і перфузію відповідно потребам кожного органу або тканини. Основним важелем впливу ендотелію

телію є виділення ряду біологічно активних речовин, а від адекватного функціонування ендотеліоцитів залежать тонус судин (загальний судинний опір, артеріальний тиск), атромбогенність судинної стінки, активність тромбоцитів і згортаючої системи крові, запального процесу, оксидантного опору, а також структурне збереження шарів судинної стінки і прояву атерогенезу. Порушення цих регуляторних впливів приводить до змін в органах і системах, які служать патогенетичною основою для багатьох патологічних процесів, зокрема таких як кардіоваскулярна патологія. Отже, зменшення пошкодження, корекція і підтримка адекватного функціонування ендотелію є одним з найбільш актуальних завдань сучасної терапії судинної патології. Одним з лікарських препаратів, які застосовуються в клінічній практиці для нормалізації функціонування ендотелію, є донатори NO, зокрема L-аргінін, застосування якого призводило до позитивного ефекту при дисфункції ендотелію [3].

Накопичення великого об'єму даних про патогенез серцево-судинної патології змінює і парадигми лікування цих пацієнтів. На сьогодні в основу фармакотерапії виправдане включення разом з ІАПФ, бета-блокаторами, блокаторами мінералокортикоїдних рецепторів, і навіть при незначних ознаках застою (гіпокінезу) підключення діуретичної терапії. Згідно рекомендацій Європейської асоціації кардіологів (2012 р.), діуретики можуть бути використані при необхідності для полегшення ознак і симптомів затримки рідини, незалежно від показника функціонального викиду лівого шлуночка, причому призначення петльових діуретиків переважніше, ніж тiazидних. Петльові діуретики силою своєї сечогінної дії перевершують інші групи сечогінних засобів, тому їх використання лежить в основі лікування застійних явищ та набрякового синдрому при хронічній серцевій недостатності. На сьогодні неодноразово доведено перевагу повільної інфузії сечогінного засобу перед болюсним внутрішньовенним введенням, для профілактики рикошет синдрому. Таким чином діуретик необхідно підбирати так, щоб його активність зберігалася впродовж максимально можливого періоду часу протягом доби. Такі фармакологічні характеристики має сучасний пролонгований петльовий діуретик торасемід.

У великій кількості сучасних наукових робіт є багато інформації про етіопатогенез та стратегії лікування НП, проте питанням диференційного підбору лікування ускладненої негоспітальної пневмонії у хворих з різною супутньою патологією не приділяється достатньої уваги. Саме тому нашу увагу привернула одна з проблем пульмонології – розвиток НП, ускладненої ексудативним плевритом у хворих з АГ.

Мета

Оптимізувати лікування хворих з АГ, у яких встановлено НП, ускладнену ексудативним плевритом.

Матеріал і методи

У дослідження було включено 43 пацієнти з НП на фоні АГ з наявністю вірусного враження віком від 46 до 65 років. Середній вік пацієнтів складав $52,5 \pm 4,5$ років. Верифікацію діагнозу НП та його формулювання проводили згідно з наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. – "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" [6], у всіх пацієнтів пневмонія ускладнювалась ексудативним плевритом, який був підтверджений рентгенологічним дослідженням. Верифікацію діагнозу артеріальної гіпертензії та його формулювання проводили згідно з наказом МОЗ України №54 від 14.02.2002 р. – "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Кардіологія" [6]. Діагноз ІХС підтверджували на підставі даних стандартної кардіологічної анкети ВООЗ (опитувальник Роуза) [4], характеру змін на електрокардіограмі в спокої та згідно з рекомендаціями VI Національного конгресу кардіологів України). Усі пацієнти були розподілені на три групи: I група (клінічна А) (17 чоловік) – зі стандартним комплексним лікуванням НП та супровідною АГ в яке входить призначення сечогінного засобу торасемід 5 мг 2 рази на добу per os; II група (клінічна В) (18 чоловік) – комплекс лікування складав призначення торасеміду пролонгованої дії в дозі 10 мг на добу; III група (клінічна С) (18 чоловік) – комплекс лікування включав торасемід пролонгованої дії по 10 мг per os на добу в комбінації з тивортином аспаратом 4,2%, який призначали внутрішньовенно по 100 мл 1 раз на добу протягом 10 днів. Контрольну групу порівняння склали 17 практично здорових осіб (ПЗО) без наявних ознак захворювань респіраторного тракту та іншої патології внутрішніх органів.

У хворих досліджували загальний та біохімічний аналіз крові, проводили рентгенологічне обстеження органів грудної клітки, визначали рівень сатурації кисню в капілярній крові транскутанним методом за допомогою пульсоксиметра CMS50B Pulse Oximeter.

Усі дослідження проводилися за єдиною схемою: на момент надходження хворого до клініки на 7-у та 15-у добу з моменту початку лікування. Для вивчення динаміки показників якості життя у хворих з НП на різних етапах лікування застосовували версію загального опитувальника MOS SF-36 (MOS SF Item Short Form Health Survey). З метою оцінки впливу терапії, що проводиться, на якість життя хворих з НП крім опитувальника MOS SF-36 проводили тести глобальної оцінки стану і якості лікування хворим і лікарем. Результати тесту оцінювали по бальній системі. Хворі самостійно заповнювали опитувальника SF-36: до початку лікування у момент надходження в стаціонар, наприкінці стаціонарного лікування (через 14-16 днів), через 1 місяць.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері за

допомогою стандартного пакету функцій «MS Excell» і «Statistica for Windows. Release 6.0».

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз початкових результатів досліджень показав, що у всіх хворих спостерігалися значні порушення сатурації, лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, порушення лейкоцитарної формули, при проведенні рентгенологічного дослідження встановлені ознаки ексудативного плевриту, при біохімічних дослідженнях виявлено незначне підвищення вмісту натрію та креатиніну в крові.

Після проведеного 5-добового лікування у хворих різних клінічних груп відмічалася позитивна динаміка клінічної симптоматики зі зменшенням інтенсивності задишки та кашлю, зменшення гнійності та об'єму харкотиння, нормалізацією температури тіла, покращенням загального самопочуття, зникнення болю в грудній клітці, нормалізація сну. Позитивна клінічна динаміка супроводжувалась покращенням показників фізичного функціонування (PF).

Аналіз динаміки показників у хворих різних клінічних груп показав, що рівень сатурації в групі А покращився до $94,67 \pm 0,82$, але не мав достовірного значення в порівнянні з показником до лікування $92,11 \pm 0,23$, при цьому зберігав достовірне відхилення від норми $98,53 \pm 0,12$. Рівень сатурації в клінічній групі В також демонстрував позитивний зсув до $95,21 \pm 0,51$ ($p \geq 0,05$), що мало достовірний показник у порівнянні з показником до лікування, при цьому не досяг показника норми та зберігав також достовірне відхилення. Лише в клінічній групі С показник сатурації досяг $97,83 \pm 0,34$, що майже співпадало з показником норми $98,53 \pm 0,12$ та мав достовірне відхилення від результату показника до лікування $92,11 \pm 0,23$. Проведення рентгенологічного дослідження виявило появу позитивної динаміки в клінічній групі А на 10-ту добу в середньому $12,88 \pm 0,33$, в клінічній групі В на 7-му добу, що в 1,1 рази прискорювало одужання, в середньому $9,83 \pm 0,35$, а в клінічній групі С перевищував показник групи А майже у 2 рази і складав 5-6 діб в середньому $5,37 \pm 0,36$ та мав достовірне відхилення. Аналіз динаміки змін показників сатурації та отримання позитивної картини в легенях наче демонструють перевагу призначення комбінованої терапії торасеміду пролонгованої дії та тивортину при НП, ускладненій плевритом у поєднанні з АГ, що прискорює одужання хворих. Треба відмітити, що усі ці зміни відбувалися на фоні нормалізації показників загального аналізу крові, в усіх клінічних групах нормалізувалась кількість лейкоцитів, ШОЕ, але ж достовірних відхилень серед цих показників не спостерігалось. При проведенні біохімічного аналізу крові статистично значимих відхилень також не спостерігалось, зокрема вмісту Na, у хворих до лікування спостерігалась натрійемія до $148,20 \pm 0,26$ і мав достовірне відхилення від норми, що було скоріш за все зв'язане з прийомом сечогінних засобів різних фармакологічних груп до госпіталізації. Відстеження цього показника показало, що в

клінічній групі А він дещо збільшився до $153,45 \pm 0,62$ ($p \geq 0,05$), в клінічній групі В він склав $152,12 \pm 0,43$ і також мав достовірне відхилення від показника до лікування, проте зберігав достовірне відхилення і від норми, і тільки в клінічній групі С цей показник досяг показника норми $141,12 \pm 0,86$ та мав достовірне відхилення від показника до лікування. Крім цього у всіх клінічних групах відмічалась нормалізація показників АТ, причому зміни не носили достовірних розбіжностей, але в клінічній групі В та С показники АТ відновлювалися до цільових цифр плавніше, зі збереженням природного добового ритму АТ, і не мали зигзагоподібної картини як в групі А.

Проведення оцінки динаміки показників якості життя у хворих клінічних груп показало: у клінічній групі С було отримане достовірне покращання всіх параметрів якості життя хворих. Причому більшою мірою на фоні терапії тивортином у поєднанні з торасемідом пролонгованої дії (група С) покращувалися показники життєвої активності (VT) і фізичного функціонування (PF), а також загальний стан здоров'я (GH), всі дані були достовірними, і тільки в клінічній групі А ці показники не мали достовірного значення. У менш вираженій мірі в процесі лікування позитивна динаміка стосувалась цих результатів, в клінічній групі В, хоча показник фізичного функціонування (PF) також мав достовірні значення. Хворі клінічних груп В та С відзначали покращання показника соціального функціонування (SF), причому цей показник мав достовірне значення. Усі отримані дані сприятливо позначалися не лише на якості життя хворих, але і на встановленні комплаєнсу.

Висновки

Використання в комплексному лікуванні хворих на НП, ускладнену ексудативним плевритом на тлі АГ, комбінації препаратів торасеміду пролонгованої дії та тивортину аспартату призводило до більш значимого покращання показників сатурації, біохімічних показників крові, а також прискорювало одужання хворих, що підтверджувалось позитивною динамікою при рентгенологічному дослідженні та в значній мірі покращувало всі параметри якості життя хворих і виражалось в значному зменшенні функціональних обмежень й у високій соціальній активності пацієнтів. І незважаючи на більш високу вартість цих препаратів у співставленні з традиційним лікуванням, загальні затрати на лікування окремого хворого значно знижувались.

Слід відмітити, що результати проведених досліджень підтверджують перспективність застосування комбінації лікарських засобів, які впливають на різні ланки патогенезу при коморбідних станах у хворих, що дозволить лікарю в клінічній практиці не тільки індивідуалізувати лікування кожного хворого, а і знизити фінансові затрати на лікування та встановити високий рівень комплаєнсу.

Література

1. Бабушкина А.В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией / А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. - 2010. - №1(75). - С.24-30.
2. Зиньковский М.Ф. Оксид азота и легочная гипертензия / М.Ф. Зиньковский // Здоровье Украины. - 2008. - №13-14. - С. 62.
3. Коноплева Л.Ф. Оценка эффективности применения L-аргинина при легочной артериальной гипертензии различного генеза / Л.Ф. Коноплева, Л.В. Кушнир // Укр. мед. часопис. - 2013. - №1(93). - С.115-119.
4. Маянский А.Н. Современная эволюция идеи И.Н.Мечникова о внутрисосудистом воспалении / А.Н. Маянский // Иммунология. - 1995. - №4. - С. 8-11.
5. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". - 21 с.
6. Наказ МОЗ України № 54 від 14.02.2002 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Кардіологія". - 29 с.
7. Фещенко Ю.І. Негоспітальна пневмонія у дорослих: етіологія. Патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації) / Ю.І. Фещенко [та ін.] // Укр. хіміотерапев. ж. - 2001. - № 3. - С.58-64.
8. Шуба Н.М. Современные подходы к лечению негоспитальных пневмоний у больных с факторами риска: материалы III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, Київ, 25-28 травня 2003 р. / Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова // Укр. пульмонолог. ж. - 2003. - №2. - С.43-49.
9. Fernandes-Alnemri T. Apoptosis / T.Fernandes-Alnemri [et al.] // Scientist. - 1997. - Vol.1, №24. - P.33-44.
10. Holt P.G. Alveolar macrophages / P.G. Holt // J. Immunol. - 1999. - Vol.27, №2. - P.189-198.

References

1. Babushkina A.V. Jefferktivnost' peroral'nogo primenenija L-arginina u pacientov s jendotelial'noj disfunkciej / A.V. Babushkina // Ukr. med. chasopis. - 2010. - №1(75). - S.24-30.
2. Zin'kovskij M.F. Oksid azota i legochnaja gipertenzija / M.F. Zin'kovskij // Zdorov'e Ukrainy. - 2008. - №13-14. - S. 62.
3. Konopleva L.F. Ocenka jefferktivnosti primenenija L-arginina pri legochnoj arterial'noj gipertenzii razlichnogo r'neza / L.F. Konopleva, L.V. Kushnir // Ukr. med. chasopis. - 2013. - №1(93). - S.115-119.
4. Majanskij A.N. Sovremennaja jevolucija idei I.N.Mechnikova o vnutrisosudistom vospalenii / A.N. Majanskij // Immunologija. - 1995. - №4. - S. 8-11.
5. Nakaz MOZ Ukraїni №128 vid 19.03.2007 "Pro zatverdzhennja klinichnih protokoliv nadannja medichnoi dopomogi za special'nistju "Kardiologija". - 21 s.
6. Nakaz MOZ Ukraїni № 54 vid 14.02.2002 "Pro zatverdzhennja klinichnih protokoliv nadannja medichnoi dopomogi za special'nistju "Kardiologija". - 29 s.
7. Feshhenko Ju.I. Negospital'na pnevmonija u doroslih: etiologija. Patogenez, klasifikacija, diagnostika, antibakterial'na terapija (metodichni rekomendacii) / Ju.I. Feshhenko [ta in.] // Ukr. himioterapev. zh. - 2001. - № 3. - S.58-64.
8. Shuba N.M. Sovremennye podhody k lecheniju negospital'nyh pnevmonij u bol'nyh s faktorami riska: materialy III z'їzdu ftiziatriv i pul'monologiv Ukraїni, Kiїv, 25-28 travnja 2003 r. / N.M. Shuba, T.D. Voronova // Ukr. pul'monol. zh. - 2003. - №2. - S.43-49.
9. Fernandes-Alnemri T. Apoptosis / T.Fernandes-Alnemri [et al.] // Scientist. - 1997. - Vol.1, №24. - P.33-44.
10. Holt P.G. Alveolar macrophages / P.G. Holt // J. Immunol. - 1999. - Vol.27, №2. - P.189-198.

Реферат

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОЙ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Вахненко А.В., Моисеева Н.В., Капустянская А.А., Ткаченко М.В.

Ключевые слова: негоспитальная пневмония, экссудативный плеврит, артериальная гипертензия, L-аргинин, торасемид.

Применение в комплексной терапии больных на НП осложненную экссудативным плевритом на фоне АГ комбинацией препаратов торасемида пролонгированного действия и тивортин аспартата приводило к более значимым изменениям показателей сатурации, биохимических показателей крови, а также ускоряло выздоровление больных и подтверждалось позитивной динамикой при рентгенологических исследованиях, в значительной мере улучшало все параметры качества жизни больных, что выражалось в значительном уменьшении функциональных ограничений и высокой социальной активности пациентов. Это позволяло значительно снижать затраты на лечение отдельного больного.

Summary

WAYS TO OPTIMIZE THE TREATMENT OF COMPLICATED COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN PATIENT WITH CONCOMITANT ARTERIAL HYPE TENSION

Vakhnenko A.V., Moiseev N.V., Kapustianska A.A., Tkachenko M.V.

Key words: community-acquired pneumonia, exudative pleurisy, arterial hypertension, L-arginine, torasemide.

Torasemide aspartate and torasemide of prolonged action used as components of integrated therapy of community-acquired pneumonia complicated with exudative pleurisy and essential hypertension resulted in more significant changes in saturation indices, blood biochemical indices, and enhances patients' recovery and has been proven by radiographs. This therapy also improves all parameters of patients' quality of life that was reflected by decreasing functional limitations and increasing in patients' social activity. This enables to reduce treatment costs.