

identifying the phenomenon of inadequate production of serum erythropoietin (sEPO) in pregnant women with anemia, the inclusion of recombinant erythropoietin (rEPO) into therapeutic complex for pregnant women with anemia was proposed for the first time. The influence of the applied treatment on the indices of conditions of newborns after application

of traditional treatment and inclusion of rEPO was observed.

Key words: *treatment of anemia in pregnant women, recombinant erythropoietin, iron.*

Надійшла 28.01.2013 року.

УДК:616-071+616-092+616.24+616-08

Савеліхіна І.О., Острівський М.М.

Клініко-функціональні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень III стадії у процесі комплексного лікування з використанням рофлуміласту

Кафедра фізіотерапії і пульмонології з курсом професійних хвороб
ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”

Резюме. У даній статті представлені клінічні особливості, показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) та дані фібробронхоскопії у пацієнтів з ХОЗЛ III стадії, які у складі базової терапії отримували препарат рофлуміласту.

Обстежено 151 хворого на ХОЗЛ III стадії. Верифікацію діагнозу та його формулювання проводили згідно з матеріалами наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія” [14]. Клінічне обстеження та дослідження ФЗД 151 хворому та фібробронхоскопію 60 хворим проводили до початку та на 30, 90 та 180 день лікування з використанням загальноприйнятних схем терапії у поєднанні з препаратом рофлуміласту.

Аналіз сукупних результатів показав, що найбільша ефективність відзначається у пацієнтів із включенням до комплексної терапії препарату рофлуміласту тривалістю 180 днів, так як максимально компенсується клінічний перебіг захворювання, краще стабілізуються показники функції зовнішнього дихання та мінімізуються ендоскопічні ознаки запалення слизових оболонок бронхів.

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, дослідження ФЗД, фібробронхоскопія.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) відноситься до одного із найрозповсюдженіших захворювань органів дихання і в XXI столітті залишається важливою медико-соціальною проблемою. Захворюваність на ХОЗЛ стрімко зростає у всьому світі, причому така тенденція супроводжується високими показниками інвалідизації, смертності, суттєвими економічними збитками.

Сучасна концепція патогенезу ХОЗЛ розглядає його як екологічно опосередковане хронічне запальне захворювання з переважним ураженням дистальних відділів дихальних шляхів, паренхіми легень і формуванням емфіземи, результатом якого є бронхіальна обструкція [3-4]. В GOLD (Global Initiative for chronic obstructive lung disease) для позначення цього запалення обраний термін *abnormal inflammatory response* – патологічна запальна відповідь на фактори екологічної агресії – вплив диму, пилу і газів, частіше всього куріння [4].

Незважаючи на певні успіхи, які досягнуті в лікуванні ХОЗЛ, кількість пацієнтів із даним захворюванням невпинно зростає. Так, експерти ВООЗ прогнозують, що якщо не будуть прийняті міри скеровані на зменшення впливу факторів ризику ХОЗЛ, і перш за все куріння, та смертність від цього захворювання в найближчі 10 років виросте ще втричі [2].

Згідно з епідеміологічними даними, до 15% дорослого населення країн Європи та Північної Америки страждає на ХОЗЛ. У структурі смертності від різних причин дана патологія займає 4-е місце. Згідно з прогнозами експертів ВООЗ, до 2020 р. по поширеності ХОЗЛ переміститься з 12-го місця

на 5-е, а до 2030 р. рівень смертності по причині ХОЗЛ зросте вдвічі [5-6]. За даними ВООЗ, в 2002 р. в Європі від ХОЗЛ померло 260 тис. осіб. Ця патологія стала причиною 2,7% всіх смертей, хоча, як вважають фахівці, смертність від ХОЗЛ явно недооцінюється. У Росії в 2004 р. від ХОЗЛ померло 37806 осіб [7]. Експерти ВООЗ відзначають, що за останні 30 років рівень смертності від ХОЗЛ у світі зріс на 163% [6]. Так, це захворювання зустрічається в 4-6% дорослого населення Європи. Причому кількість хворих у Великобританії складає близько 3 млн чол., у Німеччині - 2,7 млн, в Італії і Франції - по 2,6 млн і в Іспанії - 1,8 млн [2].

В Україні проблема ХОЗЛ вкрай загострена. Даній патології належить першість серед хвороб органів дихання. Зокрема, за останнє десятиріччя показник захворюваності на ХОЗЛ (до 2004 року – хронічний обструктивний бронхіт) збільшився на 6,9%, а питома вага серед уперше виявлених захворювань склала близько 38,0% [2,10]. За даними офіційної статистики, в Україні захворюваність на ХОЗЛ у 10 разів вище, ніж при бронхіальній астмі. У відсотковому відношенні ХОЗЛ (62,4%) набагато випереджає інші респіраторні захворювання за тривалістю періодів непрацездатності в структурі бронхолегеневої патології (для порівняння бронхіальна астма - 21,4%, пневмонія - 7,6%) [1,2,8].

Відповідно, зростає і смертність від ХОЗЛ (41,2 на 100000 населення), що у 3,2 рази перевищує цей показник при пневмонії (12,8) та у 34 рази (1,2) при бронхіальній астмі [1,2]. При цьому, показники смертності та інвалідності найстрімкіше зростають, насамперед, серед чоловіків у працездатному віці [1,2,7]. Встановлено, що пацієнти з ХОЗЛ переносять від одного до чотирьох і більш загострень захворювання протягом року [1,9]. Як показали недавні проведені дослідження, саме частота загострень є одним із найбільш важливих чинників, що визначають якість життя хворих на ХОЗЛ, темпи прогресування захворювання й економічні витрати [8-9].

Великим тягарем для суспільства є й інвалідність. ХОЗЛ призводять до значних соціальних наслідків у суспільстві. За даними прогнозу ВООЗ (2003 р.), дана недуга до 2020 р. посяде п'яте місце серед причин інвалідності [2,10]. ХОЗЛ - одна з основних причин смерті і серед осіб жіночої статі. За прогнозами світових дослідників, зростання смертності від ХОЗЛ серед жінок найближчим часом буде продовжувати рости і випереджати той же показник серед осіб чоловічої статі.

ХОЗЛ є дорогавартісним захворюванням. Так, у США тільки прямі витрати на лікування хворих із даною патологією у 2002 році склали більше 18 мільярдів доларів, а загальні витрати, пов'язані з цим захворюванням - більше 32 мільярдів [11]. Проте значну частину затрат складають

так звані неефективні затрати [2]. Так, в Європейських країнах близько 74% всіх витрат пов'язаних із ХОЗЛ припадають на втрату працездатності пацієнтів і менше 20% - це прямі затрати на їх лікування (біля 12% на амбулаторний етап, і 7% - стаціонарний) [1-2]. Відповідно до прогностичних даних по соціально-економічних витратах у 2020 році ХОЗЛ займе 5 місце в світі [2,8,10]. Однак і сьогодні витрати на ХОЗЛ в цілому в три рази перевищують витрати на бронхіальну астму (БА).

Для ХОЗЛ характерний безсимптомний або малосимптомний початок захворювання з подальшим прогресуючим збільшенням тяжкості стану, а також неухильно наростаюче зниження функції зовнішнього дихання (ФЗД), і це, найбільш специфічна та прогностична ознака захворювання. На жаль, часто ця патологія діагностується на пізніх стадіях, коли найсучасніші лікувальні програми не дозволяють уповільнити неухильне прогресування хвороби. Промінують роль у патогенезі ХОЗЛ відіграє запалення і, незважаючи на складність і багатогранність його при ХОЗЛ, в ньому все ж присутні ключові ланки. Однією з них є фосфодіестераза (ФДЕ) ІV типу - ензим, який регулює метаболізм циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) у прозапальних та імунних клітинах, а також каталізує перехід цАМФ в його неактивну форму - АМФ. Інгібітори ФДЕ-4 гальмують руйнування цАМФ і сприяють підтриманню високих внутрішньоклітинних рівнів цАМФ, що знижує активність прозапальних функцій клітин [12-13]. Тому створення препарату інгібітора ФДЕ-4-рофлуміласту стало виведенням кроком у боротьбі з запаленням при ХОЗЛ.

Встановлено, що ФДЕ-4 експресується всіма ключовими клітинами запалення (нейтрофілами, моноцитами, макрофагами, Т-лімфоцитами, еозинофілами, опасистими клітинами), а також гладком'язовими і епітеліальними клітинами дихальних шляхів, гладкими м'язами і ендотелієм судин, фібробластами і нервовими клітинами. Це зумовлює багатофакторний механізм дії інгібітора ФДЕ-4 рофлуміласту [12-13]. Рофлуміласт не надає прямого бронходилататорного ефекту, проте, за рахунок потужної проти-запальної дії він покращує функцію зовнішнього дихання [12-13].

Ефективність та безпечність рофлуміласту вже сьогодні підтверджена результатами ряду масштабних досліджень. У двох 12-місячних плацебо-контрольованих дослідженнях взяли участь 3 тис. пацієнтів з тяжким і дуже тяжким перебігом ХОЗЛ (Calverley PMA et al., 2009). Об'єднаний аналіз цих досліджень показав, що додавання рофлуміласту до β_2 -агоністів тривалої дії у цій категорії хворих забезпечило достовірне зниження частоти загострень у порівнянні з монотерапією бронходилататорами на 21% [12]. Ще 2 багаточисельних плацебо-контрольованих подвійних сліпих 6-місячних дослідження ІІІ фази з участю більш, ніж 1600 пацієнтів із середньотяжким і тяжким перебігом ХОЗЛ були присвячені вивченню ефективності рофлуміласту в комбінації з сальметеролом і тіотропієм [12-13].

Ці клінічні дослідження довели, що рофлуміласт забезпечує істотне і статистично достовірне покращення показників функції легень у хворих на ХОЗЛ, які вже отримують базову терапію бронходилататорами тривалої дії (Fabbri LM et al., 2009). Крім того, як свідчить аналіз отриманих результатів, додавання рофлуміласту до базової терапії тіотропієм супроводжувалося зниженням частоти середньо-тяжких загострень на 23%, а при його комбінації з сальметеролом цей показник склав 37%. У 4-тижневому перехресному дослідженні (DC Grootendorst et al., 2007) рофлуміласт забезпечував істотне скорочення загальної кількості клітин в індукованої мокротинні хворих ХОЗЛ - на 34% в порівнянні з плацебо ($p = 0,0023$), в тому числі нейтрофілів на 35,5% ($p=0,0017$) і еозинофілів на 50% ($p=0,0005$). Крім того, у пацієнтів групи рофлуміласту відзначено достовірне зниження рівнів маркерів запалення в мокроті - ІЛ-8, нейтро-

фільної еластази, еозинофільного катіонного білка, α_2 -макрोगлобуліну [12-13].

Уже через кілька місяців після появи на світовому фармацевтичному ринку рофлуміласт був включений у міжнародне керівництво Глобальної ініціативи по боротьбі з ХОЗЛ (GOLD, 2010), що підкреслює унікальну значимість цього препарату. Це перший і поки єдиний протизапальний препарат у арсеналі лікарів, спеціально розроблений для лікування ХОЗЛ.

Мета: вивчити клініко-функціональні особливості перебігу ХОЗЛ ІІІ стадії у процесі комплексного лікування з використанням препарату рофлуміласту.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 151 хворого на ХОЗЛ ІІІ стадії. Верифікацію діагнозу та його формулювання проводили згідно з матеріалами наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ппульмонологія" [14]. Клінічне обстеження та дослідження ФЗД 151 хворому та фібробронхоскопію 60 хворим проводили до початку та на 30, 90 та 180 день лікування з використанням загальноприйнятих схем терапії у поєднанні з препаратом рофлуміласту.

Для вивчення ефективності використання запропонованих нами програм лікування ХОЗЛ ІІІ стадії всі обстежені були розподілені на групи в залежності від призначеного їм лікування. І група – 85 хворих, котрі отримували традиційну базову терапію без використання рофлуміласту. ІІ група – 66 пацієнтів, котрим у складі базової терапії призначали препарат рофлуміласт поділялась на: ІІ-а підгрупу – 31 пацієнт, котрі у складі базової терапії призначали препарат рофлуміласт 500 мкг 1 таблетка 1 раз на добу курсом 30 днів. ІІ-б підгрупу – 24 пацієнтів, котрі у складі базової терапії отримували препарат рофлуміласт 500 мкг 1 таблетка 1 раз на добу, курсом 90 днів, ІІ-в підгрупу - 11 хворих, котрі у складі базової терапії отримували препарат рофлуміласт 500 мкг 1 таблетка 1 раз на добу, курсом 180 днів. Базова терапія включає: інгаляційні та системні глюкокортикостероїди, М-холінолітики тривалої дії, β_2 -агоністи короткої дії.

Одним із найбільш доступних та інформативних методів для виявлення обструкції дихальних шляхів є спірографічне дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД), а саме його швидкісних показників, таких як об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), пікова об'ємна швидкість (ПШВ), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) та співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ. Діагностичним критерієм ХОЗЛ ІІІ стадії є зменшення 30% $< \text{ОФВ1} < 50\%$ від належних у поєднанні з $\text{ОФВ1}/\text{ФЖЄЛ} < 70\%$ та покращення ОФВ1 не більше, ніж на 12% від належного після застосування фармакологічної проби, що вказує на неповну зворотність бронхообструкції. ФЗД оцінювали 151 хворому шляхом проведення спірографії, яка здійснювалася за допомогою апарату „Spirosom” (м. Харків, Україна).

Фібробронхоскопію (ФБС) проводили за допомогою фібробронхоскопу фірми „OlympusBF-20” (Японія) із одночасним взяттям, бронхоальвеолярного вмісту та оцінкою запальних змін трахеобронхіального дерева згідно з загальноприйнятою методикою за J.Lemoine у модифікації Г. І. Лукумського [15].

Результати дослідження та їх обговорення

Основними клінічними проявами ХОЗЛ є: задишка – спочатку виникає при фізичних навантаженнях, а далі - у стані спокою, значно обмежуючи активність хворого, яка має прогресуючий чи персистуючий характер; кашель більше вранці та впродовж дня, зрідка вночі, який носить постійний чи періодичний характер; виділення харкотиння, як правило, у невеликій кількості після кашлю, здебільшого слизистого типу. Як відомо, одне з чільних місць при діагностиці досліджуваної нами патології мають дані фізикальних обстеження. Характерними фізикальними ознаками вважають подовження фази видиху, наявність розсіяних хрипів переважно на видиху; послаблення дихальних шумів (унаслідок гіперінфляції та емфіземи); коробковий відтінок перкуторного звуку.

Отже для хворих І групи дослідження були характерні до початку лікування: задишка при звичних фізичних наван-

Таблиця 1. Розподіл частоти виявлення клінічної симптоматики (%) при хронічному обструктивному захворюванні легень III стадії I групи дослідження, II-а, II-б, II-в підгруп дослідження

Клінічний симптом	I група дослідження n=85				II-а підгрупа дослідження n=31		II-б підгрупа дослідження n=24		II-в підгрупа дослідження n=11	
	До лікування	30 днів лікування	90 днів лікування	180 днів лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Задишка при звичайних фізичних навантаженнях	61,2	61,2	63,5	58,8	64,5	58,1	62,5	41,6	63,6	36,4
Задишка в стані спокою	38,8	38,8	36,5	35,3	35,5	29,0	37,5	20,8	36,4	9,1
Кашель з виділенням мокротиння	74,1	75,3	77,6	75,3	74,2	64,5	75,0	20,8	72,7	18,2
Кашель сухий	25,8	24,7	22,3	22,3	25,8	25,8	25,0	0	27,3	0
Коробковий відтінок перкуторного звуку	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Загальна слабкість, швидка втомлюваність, пітливість	90,6	90,6	90,6	90,6	90,3	90,3	100,0	62,6	100,0	18,2
Наявність сухих хрипів	77,6	77,6	75,3	71,8	77,4	67,7	79,2	50,0	72,7	18,2
Послаблення дихальних шумів, подовження фази видиху	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Примітка: * - вірогідність відмінності

таженнях – у 52 (61,2%) пацієнтів, в стані спокою – у 33 (38,8%) пацієнтів, а також малопродуктивного кашлю – у 63 (74,1%), сухого кашлю – у 22 (25,8%) хворих (табл.1). На 30-ий день лікування ми не побачили змін у вищевказаних симптомах: задишка при звичайних фізичних навантаженнях у 52 (61,2%) пацієнтів, в стані спокою – у 33 (38,8%) пацієнтів, а також малопродуктивний кашель – у 64 (75,3%), сухий кашель – у 21 (24,7%) хворих. На 90-ий день лікування лише у 2-х пацієнтів I групи зменшилась задишка у стані спокою і склала – 36,5%, сухий кашель змінився на малопродуктивний у 2 пацієнтів і склав – 22,3%. На 180-й день лікування клінічні зміни були не суттєві: задишка у стані спокою зменшилась у 1-го пацієнта і склала – 35,3%, зменшення малопродуктивного кашлю було у 2-х хворих і даний показник склав – 75,3% (табл. 1).

Не відбулося змін і у фізикальних ознаках: подовження фази видиху, послаблення дихальних шумів – у 85 (100%) хворих, коробковий відтінок перкуторного звуку – у 85 (100%) хворих спостерігалися протягом усього дослідження.

Наявність розсіяних сухих хрипів вислуховувались до початку лікування у 66 (77,6%) пацієнтів I групи. Хочемо зазначити, що даний показник залишався сталим протягом 30 днів лікування, лише на 90-ий день у 2 хворих, та на 180-й день – у 3-х хворих ми відзначали відсутність хрипів при аускультатії, дані показники, відповідно склали – 75,3% та 71,8%. Загальна слабкість, швидка втомлюваність, пітливість були наявні - в 77 (90,6%) пацієнтів протягом усього дослідження.

У всіх пацієнтів II групи дослідження були наявні такі клінічні симптоми: задишка в стані спокою – у 24 (36,4%) хворих та при звичайних фізичних навантаженнях – у 42 (63,4%) пацієнтів, сухий кашель – у 17 (25,7%) хворих та кашель із виділенням мокротиння – у 49 (74,3%) пацієнтів. Частими ознаками були загальна слабкість, швидка втомлюваність, пітливість, які спостерігалися практично у всіх пацієнтів даної групи. Характерними фізикальними ознаками були: коробковий відтінок та/чи притуплення перкуторного звуку, вони зафіксовані у 66 (100,0%) хворих протягом всього часу лікування. Щодо інших об'єктивних ознак прояву хронічного обструктивного захворювання легень III стадії при первинному огляді, то найчастіше в пацієнтів фіксувалась наявність хрипів, подовження фази видиху та послаблення дихальних шумів. Слід зазначити, що аускультативні дані носили мінливий характер у різні періоди лікування.

Отже, ми побачили незначні позитивні зміни в клінічній динаміці у пацієнтів II-а підгрупи дослідження, які приймали препарат рофлуміласт курсом 1 місяць. У даної групи пацієнтів задишка в стані спокою була у 11 (35,5%) пацієнтів, задишка при звичайних фізичних навантаженнях – у 20 (64,5%) хворих та кашель сухий – у 8 (25,8%) хворих, кашель

з виділенням мокротиння – у 23 (74,2%) пацієнтів. Ми відзначили зменшення задишки в стані спокою у 2 хворих, при звичайних фізичних навантаженнях – у 4 пацієнтів даної підгрупи та зменшення малопродуктивного кашлю – у 2 хворих II-а підгрупи, що склало: 29,0%, 58,1 % та 64,5% відповідно. Характерні фізикальні ознаки, такі як: подовження фази видиху, послаблення дихальних шумів (унаслідок гіперінфляції та емфіземи), коробковий відтінок перкуторного звуку спостерігались у всіх пацієнтів до початку та після 30-ти денного лікування препаратом рофлуміласт. Наявність хрипів вислуховувались у 24 (77,4%) хворих даної групи, і зменшились після проведеного лікування у 3 хворих II-і підгрупи дослідження, даний відсоток склав – 67,7%; загальна слабкість, швидка втомлюваність, пітливість у даній підгрупі були – у 28 (90,3%) пацієнтів до та після проведеного лікування.

Використання у складі базової терапії препарату рофлуміласт курсом 90 днів призвело до більш позитивної динаміки, ніж у попередній підгрупі обстежуваних хворих. У даній підгрупі дослідження сухий кашель спостерігався – у 6 (25,0%) хворих, кашель з виділенням мокротиння – у 18 (75,0%) обстежуваних. Задишка в стані спокою спостерігалася у 9 (37,5%), при звичайних фізичних навантаженнях – у 15 (62,5%) хворих (табл.1).

Загальна слабкість, швидка втомлюваність, пітливість, спостерігались у 24 (100,0%) пацієнтів, наявність хрипів вислуховувались у 19 (79,2%) хворих. Подовження фази видиху та послаблення дихальних шумів, також коробковий відтінок перкуторного звуку були відповідно в 24 (100,0%) пацієнтів II-б підгрупи.

Після проведеного лікування нами зафіксовані такі позитивні зміни: задишка в стані спокою зникла у 4 пацієнтів і склала – 20,8%, що є у 1,8 рази менше, порівняно з даними до лікування, задишка при звичайних фізичних навантаженнях зменшилась у 5 пацієнтів і склала – 41,6%, що є у 1,5 рази меншим, порівняно з показником до початку лікування.

Зокрема, хочемо вказати, що в 3 (12,5%) хворих II-б підгрупи дослідження сухий кашель змінився на продуктивний із виділенням харкотиння серозно-слизового характеру, а в 1 (4,2%) пацієнтів II-б підгрупи відповідно – мінув повністю. Також ми спостерігали зменшення малопродуктивного кашлю у даної групи дослідження, до кінця лікування його відсоток склав лише – 20,8%. Нами відзначено зменшення кількості хрипів у 7 пацієнтів, їх показник склав – 50,0%. Загальна слабкість, швидка втомлюваність, пітливість, збереглася у 9 пацієнтів II-б підгрупи дослідження, даний показник склав – 62,6% і став меншим у 1,6 рази порівняно з показником до лікування. Подовження фази видиху та послаблення дихальних шумів, також коробковий відтінок перкуторного звуку були незмінними під час усього часу

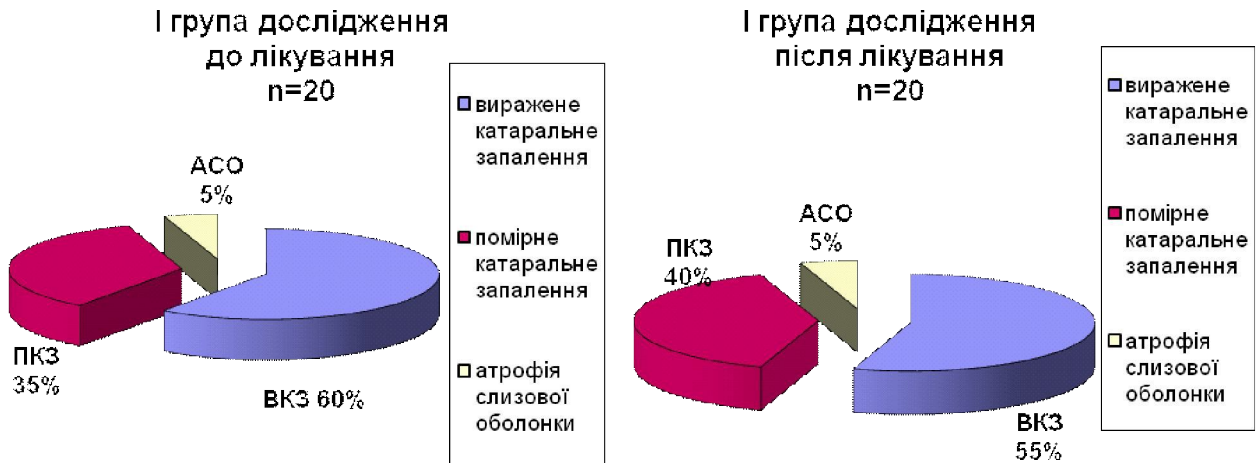


Рис. 1. Дані ФБС I групи дослідження до початку та в кінці проведеного лікування

лікування (табл. 1).

Довготривалий прийом препарату рофлуміласт у складі базової терапії забезпечило найбільш позитивну клінічну динаміку саме в II-в підгрупі, де даний препарат використовувався протягом 180 днів. В обстежуваних цієї групи сухий кашель спостерігався – у 3 (27,3%) хворих, кашель з виділенням мокротиння – у 8 (72,7%) обстежуваних. Задишка в стані спокою була – у 4 (36,4%), при звичайних фізичних навантаженнях – у 7 (63,6%) хворих (табл. 1). Подовження фази видиху, послаблення дихальних шумів, коробковий відтінок перкуторного звуку спостерігались у всіх пацієнтів до початку та після 180-ти денного лікування препаратом рофлуміласт. Наявність розсіяних сухих хрипів вислуховувались у 8 (72,7%) хворих даної групи, а загальна слабкість, швидка втомлюваність, пітливість – у 11 (100,0%) пацієнтів до та після проведеного лікування.

Отже, на 180 день лікування рофлуміластом у складі базової терапії у 3 пацієнтів зникла задишка в стані спокою і склала лише – 9,1%, у 4 пацієнтів зменшилась задишка при звичних фізичних навантаженнях і склала лише 36,4%, що є у 1,7 рази меншим, порівняно з даними до лікування. У всіх 3 (27,3%) пацієнтів зник сухий кашель. Кашель з виділенням мокротиння зник у 6 пацієнтів і склав всього 18,2%, що є у 4 рази меншим, порівняно з показником до початку лікування (табл. 1).

Кількість множинних сухих хрипів зменшились у 9 пацієнтів, їх відсоток склав – 18,2%. Загальна слабкість, швидка втомлюваність, пітливість, збереглася лише у 2 пацієнтів II-в підгрупи дослідження, даний показник склав – 18,2% і став меншим у 5,5 рази, порівняно з показником до лікування.

Подовження фази видиху та послаблення дихальних шумів, коробковий відтінок перкуторного звуку були незмінними під час усього часу лікування (табл. 1).

Дані зміни свідчать про позитивний вплив препарату рофлуміласт на перебіг клінічної симптоматики, особливо у пацієнтів, які приймають даний препарат тривало.

Нами проаналізовані дані ФБС, яка була проведена 60 хворим на ХОЗЛ III стадії. Пацієнти були розподілені наступним чином: I група – 20 пацієнтів, які отримували базову терапію лікування ХОЗЛ без препарату рофлуміласт, II група – 40 хворих поділена на: II-а підгрупу – 18 хворих на ХОЗЛ III стадії, які отримували у складі базової терапії препарат рофлуміласт 500 мкг один раз на добу курсом 30 днів, II-б підгрупу – 15 пацієнтів з ХОЗЛ III стадії, які отримували у складі базової терапії препарат рофлуміласт 500 мкг один раз на добу курсом 90 днів, II-в підгрупу – 7 хворих на ХОЗЛ III стадії, які отримували у складі базової терапії препарат рофлуміласт 500 мкг один раз на день курсом 180 днів.

Аналіз даних ФБС встановив, що до початку лікування у 20 пацієнтів I групи переважно ідентифікувалося яскраво виражене катаральне запалення – 12 (60,0%) хворих, помірне катаральне запалення – у 7 (35,0%) пацієнтів, а – у 1 (5,0%) з обстежених хворих встановлено наявність атрофії слизової оболонки (рис. 1).

Отже, після проведеного лікування ми не відзначили позитивних змін при проведенні ФБС пацієнтам з ХОЗЛ III стадії, які не отримували додатково до базової терапії препарат рофлуміласт (рис. 1).

Щодо даних в II-а підгрупі дослідження, то до початку

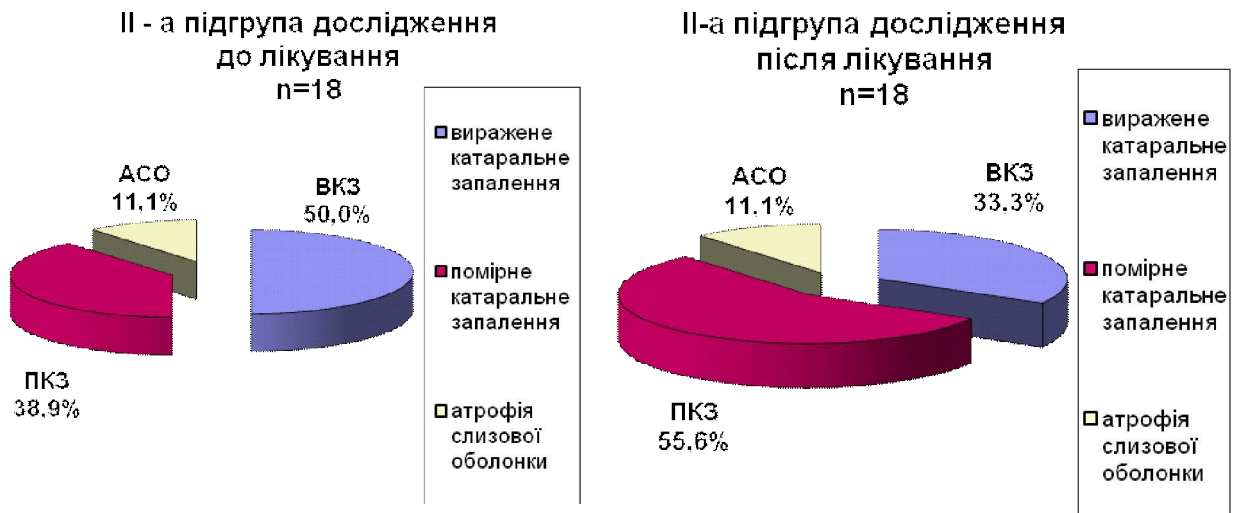


Рис. 2. Дані ФБС II-а підгрупи дослідження до початку лікування та після прийому препарату рофлуміласт курсом 30 днів

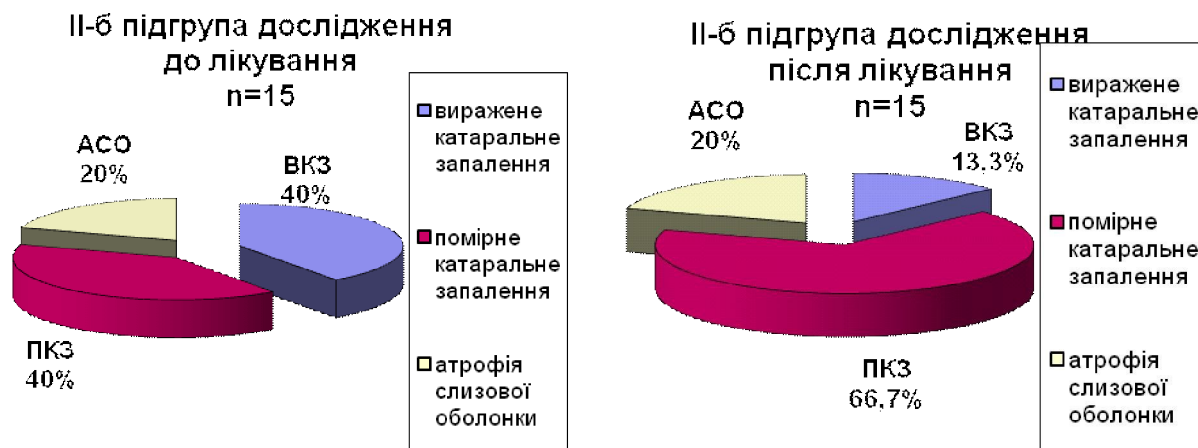


Рис 3. Дані ФБС II-б підгрупи до початку лікування, та після прийому препарату рофлуміласт курсом 90 днів

лікування – у 9 (50,0%) хворих ідентифікувалося виражене катаральне запалення, – у 7 (38,9%) пацієнтів - зустрічалося помірне катаральне запалення, – у 2 (11,1%) хворих - атрофія слизової оболонки (рис. 2).

Після проведеного лікування ми ідентифікували, що виражене катаральне запалення зменшилось у 3 хворих і склало – 33,3% ($p < 0,05$), помірне катаральне запалення залишилось без позитивних змін і склало – 55,6%, без змін залишилась і атрофія слизової оболонки (рис.2).

Окремо хочемо відзначити отримані нами дані при проведенні ФБС 15 та 7 пацієнтам II-б та II-в підгруп дослідження на 90-у та 180 добу до початку та в кінці лікування.

До початку лікування в II-б підгрупі дослідження ми вирифікували наступні дані: виражене катаральне запалення – у 6 (40,0%) пацієнтів, – у 6 (40,0%) - зустрічалося помірне катаральне запалення, – у 3 (20,0%) - атрофія слизової оболонки (рис. 3).

Ми встановили достовірне зменшення ($p < 0,05$) частки вираженої катаральної форми запалення до 13,3%, а відсоток помірного катарального запалення склав – 66,7%, показник атрофії слизової оболонки залишився без змін (рис.3).

Проте найбільш позитивні зміни ми відзначили у пацієнтів II-в підгрупи, які в складі базової терапії отримували препарат рофлуміласт курсом 180 днів. До проведення лікування в даній групі виражене катаральне запалення було наявним в 3 (42,8%) хворих, помірне катаральне запалення – у 2 (28,6%) пацієнтів, атрофія слизової оболонки – у 2 (28,6%) хворого (рис.4).

Отже, після 180-денного лікування препаратом рофлуміласт виражене катаральне запалення змінилось на помірне катаральне запалення, його відсоток склав – 85,7%, атрофія

слизової оболонки залишилась у 1 пацієнта і склала – 14,3% (рис.4).

Хочеться зробити висновки, що після закінчення лікування у всіх досліджуваних підгрупах відзначалася позитивна динаміка за даними ФБС, причому найкращий результат був досягнутий у хворих II-в підгрупи, які найдовше приймали препарат рофлуміласт, хоча зменшення ступеня запальної реакції слизової оболонки бронхів виявлено у всіх 3-х підгрупах пацієнтів.

Дослідження показали, що до лікування показники ФЗД становили: ФЖСЛ, % - $72,69 \pm 3,77$, ОФВ₁, % - $38,11 \pm 3,43$, МШВ₂₅, % - $36,21 \pm 3,18$, МШВ₅₀, % - $32,62 \pm 2,21$, МШВ₇₅, % - $34,41 \pm 3,70$, ОФВ₁/ФЖСЛ, % - $52,42 \pm 3,54$.

У процесі проведення досліджень у пацієнтів I групи ми констатували дуже незначне покращення показників ФЗД на 30-ий день лікування. Нами не відзначено позитивної динаміки показників ФЗД на 90-ий та 180-ий день лікування, які виявилися не достовірними, що детально представлено в табл.2.1.

Оцінюючи дані спірограми, ми зафіксували ряд сприятливих зрушень, зокрема, збільшення показників ОФВ₁ – у 1,20 рази ($p < 0,01$) в осіб II-а підгрупи дослідження (табл.2.2) та у 1,18 рази у хворих II-б підгрупи дослідження ($p < 0,01$), порівняно з вихідними даними до початку лікування (табл. 2.2), хоча даний параметр був – у 2,07 рази та – у 2,12 рази ($p < 0,01$) нижчим від значень у групі контролю. Окрім цього показник МШВ₂₅ зріс – у 1,08 рази у пацієнтів II-а підгрупи дослідження та у 1,22 рази в осіб II-б підгрупи дослідження ($p < 0,05$), що було у 1,9 та у 1,7 рази нижчим у відповідних групах дослідження ($p < 0,05$) від значень у групі контролю (табл.2.2). МШВ₅₀ збільшився – у 1,2 рази



Рис 4. Дані ФБС II-в підгрупи до початку лікування та після прийому препарату рофлуміласт курсом 180 днів

Таблиця 2.1. Показники функції зовнішнього дихання (%) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III стадії в процесі лікування без використанням рофлуміласту, (M±m)

Показники спірометрії	ПЗО, n=15	І група дослідження, n=85									
		До лікування	30-ий день лікування	p1	p2	90-ий день лікування	p1	p2	180-ий день лікування	p1	p2
ФЖЄЛ, %	102,27±0,25	72,69±3,77	73,16±3,57	<0,05	<0,05	70,12±3,36	>0,05	<0,05	71,24±3,52	>0,05	<0,05
ОФВ ₁ , %	97,39±0,22	38,11±3,43	39,04±3,03	<0,05	<0,05	37,45±3,09	>0,05	<0,05	37,32±3,26	>0,05	<0,05
МШВ ₂₅ , %	77,12±4,81	36,21±3,18	36,91±3,97	<0,05	<0,05	35,91±2,88	<0,05	<0,05	36,18±3,12	<0,05	<0,05
МШВ ₅₀ , %	63,52±2,68	32,62±2,21	33,22±3,11	<0,05	<0,05	32,88±2,91	<0,05	<0,05	33,87±2,01	<0,05	<0,05
МШВ ₇₅ , %	56,94±3,48	34,41±3,70	34,91±2,56	<0,05	<0,05	34,61±3,91	<0,05	<0,05	34,05±3,27	<0,05	<0,05
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, %	95,22±1,22	52,42±3,54	52,64±3,14	<0,05	<0,05	53,40±3,71	>0,05	>0,05	52,38±3,38	>0,05	>0,05

Примітки: p1 – достовірність різниці параметрів між показниками до лікування та після проведеного лікування; p2 – достовірність різниці параметрів між групами дослідження та контролем

та у 1,4 рази в обстежених II-а та II-б підгруп дослідження (p1<0,05), проте залишався нижчим у 1,5 рази та у 1,3 рази (p2<0,05) від показників групи ПЗО. Показник МШВ₇₅ став більшим у 1,4 рази у хворих II-а підгрупи дослідження (табл.1) та у 1,4 рази в осіб II-б підгрупи дослідження (p1<0,05), порівняно з аналогічними даними до початку лікування пацієнтів із ХОЗЛ III стадії (табл.2.2).

Показник ФЖЄЛ став більшим у 1,10 рази у хворих II-а підгрупи дослідження та у 1,04 рази в осіб II-б підгрупи дослідження (p1<0,05), порівняно з аналогічними даними до початку лікування пацієнтів, проте все ж залишився у – 1,33 рази та – у 1,36 нижчим, порівняно з ПЗО.

ОФВ₁/ФЖЄЛ на момент завершення терапії зріс в 1,09 рази, порівняно з даними до початку лікування (p1<0,05) при використанні рофлуміласту курсом 30 днів у лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III стадії (табл.2.2).

Додавання до базової терапії препарату рофлуміласт курсом 90 днів призвело до кращої динаміки даного показника, а саме збільшення у 1,12 рази, порівняно з даними до лікування (p1<0,05) (табл.2.2).

Провівши аналіз даних спірографії, ми зафіксували позитивні зрушення при використанні препарату рофлуміласт курсом 180 днів при лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень III стадії. Хочемо зазначити, що виявлені зміни на час повторного обстеження мали більш сприятливу динаміку, порівняно як із такою в I групі дослідження, так із використаннями схемами медикаментозної корекції в II-а та II-б групах дослідження. Отже, пролонгований прийом препарату рофлуміласт на фоні базової терапії призвів до збільшення, порівняно з даними до лікування, показників ОФВ₁ - у 1,28 рази (p1<0,01), МШВ₂₅ – у 1,28 рази (p1<0,05), МШВ₅₀ – у 1,52 рази (p1<0,05), МШВ₇₅ – у 1,43 рази (p1<0,05) та ОФВ₁/ФЖЄЛ – у 1,19 рази (p1<0,05) порівняно з даними до лікування, ФЖЄЛ – у 1,07 рази (p1<0,05).

Проте дані параметри залишалися меншими від значень у групі контролю. Нами зафіксовано збільшення показників ОФВ₁ – у 1,28 рази (p1<0,01), МШВ₂₅ – у 1,24 рази (p1<0,05), МШВ₅₀ – у 1,5 рази (p1<0,05), МШВ₇₅ – у 1,3 рази (p1<0,05), ФЖЄЛ – у 1,05 рази (p1<0,05), ОФВ₁/ФЖЄЛ – у 1,21 рази, порівняно з даними в I групі дослідження, де не

використовувався препарат рофлуміласт (табл.2.2).

Отже, такий виражений вплив застосованого препарату рофлуміласт, як складового базового лікування, на регрес клінічної симптоматики, та відновлення й стабілізацію функції зовнішнього дихання при хронічному обструктивному захворюванні легень III стадії, на нашу думку, пояснюється характерним для обраного нами препарату механізмом дії, спрямованим на головні ланки запального процесу при ХОЗЛ, що стало впевненим кроком вперед на шляху до удосконалення лікування цього захворювання.

Висновки

1. Для фази ремісії хронічного обструктивного захворювання легень III стадії характерними є такі клініко-функціональні ознаки: кашель сухий, або із виділенням мокротки, задишка в стані спокою та при звичних фізичних навантаженнях, загальна слабкість, швидка втомлюваність, пітливість, множинні хрипи, подовження фази видиху та послаблення дихальних шумів), розлади функції зовнішнього дихання (зниження ОФВ₁, ФЖЄЛ, ОФВ₁/ФЖЄЛ), ендоскопічні ознаки запалення слизових оболонок бронхів, рентгенологічні прояви хронічного обструктивного захворювання легень III стадії (збільшення об'єму легень, сплюснення і низьке стояння діафрагми, перибронхіальний пневмосклероз, збільшення ретростернального повітряного простору, емфізематозні зміни).

2. Базова терапія хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III стадії із включенням у її склад препарату рофлуміласт тривалістю 30 днів сприяє незначному покращенню клінічної симптоматики, мінімально покращує показники функції зовнішнього дихання та ендоскопічні ознаки запалення.

3. Пролонгація прийому хворими на хронічне обструктивне захворювання легень III стадії рофлуміласту у складі базової терапії до 90 днів у порівнянні з 30-ти денним курсом характеризується наростанням позитивних клініко-функціональних параметрів та ендоскопічних ознак запалення слизових оболонок дихальних шляхів на тлі значного підвищення показників ФЗД.

4. Лікування препаратом рофлуміластом, який включений у склад базової терапії, призвів до найкращих клініко-функціональних та ендоскопічних змін слизової бронхів са-

Таблиця 2.2. Показники функції зовнішнього дихання (%) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III стадії в процесі лікування з використанням рофлуміласту курсом 30, 90 і 180 днів, (M±m)

Показники спірометрії	ПЗО, n=15	Хворі II-а підгрупи дослідження, n=31				Хворі II-б підгрупи дослідження, n=24				Хворі II-в підгрупи дослідження, n=11			
		До лікування		p1	p2	До лікування		p1	p2	До лікування		p1	p2
		До лікування	Після лікування			До лікування	Після лікування			До лікування	Після лікування		
ФЖЄЛ, %	102,27±0,25	68,27±3,02	74,96±3,41	<0,05	<0,05	72,19±3,33	75,02±4,71	<0,05	<0,05	69,76±3,22	75,06±3,14	<0,05	<0,05
ОФВ ₁ , %	97,39±0,22	39,12±2,59	47,01±2,06	<0,05	<0,05	38,85±4,04	45,89±3,43	<0,05	<0,05	37,25±3,09	47,68±3,76	<0,05	<0,05
МШВ ₂₅ , %	77,12±4,81	37,42±3,52	40,42±3,29	<0,05	<0,05	36,93±3,82	45,25±3,68	<0,05	<0,05	37,71±2,02	48,46±3,09	<0,05	<0,05
МШВ ₅₀ , %	63,52±2,68	34,28±2,15	43,19±2,62	<0,05	<0,05	33,72±2,57	48,02±2,24	<0,05	<0,05	34,38±3,15	52,31±3,12	<0,05	<0,05
МШВ ₇₅ , %	56,94±3,48	35,84±2,68	49,24±2,75	<0,05	<0,05	36,87±3,02	51,41±3,25	<0,05	<0,05	37,24±3,34	53,28±3,81	<0,05	<0,05
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, %	95,22±1,22	57,30±2,32	62,71±2,69	<0,05	<0,05	54,57±2,09	61,17±2,09	<0,05	<0,05	53,39±2,31	63,52±3,72	<0,05	<0,05

Примітки: p1 – достовірність різниці параметрів між показниками до лікування та після проведеного лікування; p2 – достовірність різниці параметрів між групами дослідження та контролем

ме у тієї групи пацієнтів, які приймали його 180 днів, в порівнянні з 30-ти та 90-ти денними термінами лікування, а особливо в порівнянні з групою пацієнтів, яким рофлуміласт не був включений до складу базової терапії.

Отже, для реалізації найбільш важливих цілей, які на даний час поставлені перед сучасною медициною, таких як підвищення ефективності лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III стадії та стабілізація показників ФВД, зменшення клінічних проявів та запального процесу слизової оболонки бронхів необхідним є рання діагностика патології та раннє й тривале включення до складу базового лікування інгібітора ФДЕ-4 - рофлуміласту (в дозі 500 мкг - 1 таблетка 1 раз на добу).

Перспективи подальших досліджень

Вивчити вплив базового лікування ХОЗЛ III стадії з додаванням препарату рофлуміласту на процеси морфологічної перебудови та місцевих бар'єрних факторів захисту слизових оболонок, патогенетичні ланки неоколагенезу.

Література

1. Фещенко, Ю. И. Контроль над ХОЗЛ – возможен ли он сегодня? Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина, Т.А. Перцева // Здоров'я України — грудень 2010 — №1 (13) — С. 10 — 11.
2. Фещенко, Ю. И. Ведущие специалисты проанализировали текущее состояние проблемы ХОЗЛ в Украине и наметили пути ее решения [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Здоров'я України — грудень 2010 — №24 (253) — С. 31 — 33.
3. Авдеев, С.Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2009. – №1. – С. 90–101.
4. Кубышева, Н. И. Растворимые антигены ICAM-1 и ICAM-3 при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Н. И. Кубышева [с соавт.] // Иммунология. – 2009. – № – С. 55–57.
5. Современные режимы антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей / Зайцев А.А. [и др.] // Леч. врач. – 2011. – № 9. <http://www.lvrach.ru/2011/09/7312597/>
6. Butorac Petanjek, B. Antibiotic therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / B. Butorac_Petanjek [et al.] // Chemother. – 2010;22 (5): 291-297.
7. Фещенко, Ю. И. Актуальні питання діагностики і лікування хронічного обструктивного захворювання легень [Матеріали IV з'їзду фізіатрів і пульмонологів України, Київ 20-22 жовтня 2008р.] [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмон. журн. – 2008. – №2. Додаток. – С. 7-1
8. Фещенко, Ю. И. ХОЗЛ в Украине: проблемы и пути решения // Ю.И. Фещенко // Здоров'я України. – 2009. – № 9/1. – С. 3-4.
9. Лисенко, Г.І. Роль сімейного лікаря в лікуванні та профілактиці загострень хронічного обструктивного захворювання легень / Г.І. Лисенко, Т.О. Ситюк, О.Б. Ященко // Український пульмонологічний журнал – 2008. – № 3. – С. 56-58.
10. Фещенко, Ю.И. Сучасний підхід до ведення ХОЗЛ / Ю.И. Фещенко // Здоров'я України. – 2006. – № 4. – С. 20-24.
11. Зыков, К.А., Кларитромицин в лечении обострений хронической обструктивной болезни легких / К.А. Зыков, А.В. Аверьянов // Здоров'я України. – 2008. – № 16/1. – С. 29-30.
12. Рофлумиласт достоверно снижает частоту обострений ХОЗЛ:

данные анализа исследований // Здоров'я України. – 2010. – №20(249).с. 27.

13. Яшина, Л.А. Рофлумиласт: терапия ХОЗЛ на максимальной глубине / Яшина Л.А., Дзюблик А.Я., Перцева Т.А. // Здоров'я України. – 2011. – №2(14).с.12-13.

14. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія”.

15. Палеев, Н. Р. Болезни органов дыхания: Руководство для врачей [Текст] / Н. Р. Палеев. – М.: Медицина, 2000. – 726с.

Savelikhina I.A., Ostrovskiy N.H.

Клинико-функциональные особенности течения ХОБЛ III стадии в процессе комплексного лечения с использованием рофлумиласта

Резюме. В данной статье представлены клинические особенности, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) и данные фибробронхоскопии у пациентов с ХОБЛ III стадии, которые в составе базовой терапии получали препарат рофлумиласт. Обследовано 151 больного ХОБЛ III стадии. Верификацию диагноза и его формулировку проводили по материалам приказа МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г. “Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по специальности “Пульмонология” [14]. Клиническое обследование и исследования ФВД 151 больного и фибробронхоскопии 60 больных проводили до начала и на 30, 90 и 180 день лечения с использованием общепринятых схем терапии в сочетании с препаратом рофлумиласт.

Анализ совокупных результатов показал, что наибольшая эффективность отмечается у пациентов с включением в комплексной терапии препарата рофлумиласт продолжительностью 180 дней, так как максимально компенсируется клиническое течение заболевания, лучше стабилизируются показатели функции внешнего дыхания и минимизируются эндоскопические признаки воспаления слизистых оболочек бронхов.

Savelikhina I.O., Ostrovsky M.M.

Clinical and Functional Features of III Stage COPD in Process of Multimodality Therapy with Application of Roflumilast

Summary: Clinical features, indices of respiratory functions (RF) and fiber-optic bronchoscopy data in patients with III stage COPD, who received multimodality therapy in combinations with Roflumilast preparation, are presented in this article.

The study involved 151 patients with III stage COPD. Verification of the diagnosis and its formulation were conducted according to Order of the Ministry of Health Care of Ukraine N 128 of 19.03.2007 “On Approval of Clinical Protocols of Medical Care in ‘Pulmonology’.” Physical examination and clinical research of respiratory functions in 151 patients and fiber-optic bronchoscopy in 60 patients were conducted before treatment and on the 30th, 90th and 180th day of treatment with application of standard therapeutic regimens in combination with Roflumilast preparation.

Analysis of cumulative results showed that the highest efficiency was observed in patients with the inclusion of Roflumilast preparation into multimodality therapy in the course of 180 days, as clinical course of the disease is compensated at most, the indices of respiratory functions are stabilised as much as possible, and endoscopic signs of inflammation of the mucous membrane of bronchi are minimized.

Keywords: COPD, Roflumilast, fiber-optic bronchoscopy.

Надійшла 19.11.2012 року.