

**ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ ТА АТОКСИЛУ НА  
КЛІНІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА РІВЕНЬ ОКСИДУ  
АЗОТА У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ В  
ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ  
НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ**

О.Г. Чуменко

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

**Вступ**

Одним із найбільш розповсюджених захворювань у екологічно несприятливому промисловому регіоні Донбасу є бронхіальна астма (БА), яка часто сполучається із захворюваннями травного каналу, зокрема із хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ), наявність якого негативно впливає на перебіг БА [5]. Значну роль в патогенезі БА, розвитку бронхообструктивного синдрому та у нестабільному перебігу захворювання відіграє оксид азоту (NO) [6], який утворюється з амінокислоти L-аргініну за участю фермента NO-синтази. Він має антиоксидантні властивості, а також здатний впливати на імунну систему і запальну відповідь. Підвищення секреції NO при запаленні, зокрема при БА, надає йому властивості цитотоксичної молекули [9]. Завдяки утворенню значної кількості пероксиднітритів, які викликають ушкодження (фрагментацію) білків та ліпідів клітинних мембран та здійснюють перекисну модифікацію ліпопротеїнів крові [6], пригнічують процеси тканинного дихання, приймають участь у процесах ендотоксемії [6]. Надлишок метаболітів NO<sub>x</sub> при БА підсилює алергічне запалення у дихальних шляхах за рахунок пригнічення продукції Т-хелперами γ-IFN, а також сприяє підвищенню кількості Th2 і IL-4, які підвищують експресію IgE і IL-5 до залучення еозинофілів у дихальні шляхи [7,10]. Також підтверджено, що NO є важливим регулятором функції гепатоцитів [11], але бракує даних щодо впливу його метаболітів на перебіг ХНХ.

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Одним з препаратів, що має антиоксидантну і імуномодулюючу дію, є тіотриазолін (Тн) [1]. Тн має виражену адитивну здатність потенціювати ефекти базисних препаратів при багатьох захворюваннях і зменшувати їх системну токсичність. Здатністю виводити алергени та інші токсичні речовини з організму людини володіє препарат атоксил (Ат), який є діоксином кремнію [2], проте, можливості застосування цих препаратів для корекції рівня метаболітів NO<sub>x</sub> у хворих на БА при її сполученні з ХНХ потребують поглибленого вивчення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана відповідно до основного плану науководослідних робіт (НДР) ДЗ "Луганський державний медичний університет" і є фрагментом НДР "Клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, їх корекція та прогнозування перебігу" (№ держреєстрації 0109U002725).

**Мета роботи** - вивчити рівень показників метаболітів NO-(NO<sub>x</sub>) у хворих на БА в поєднанні з ХНХ та вплив на них Тн та Ат.

**Матеріали та методи дослідження**

Обстежено 109 хворих на БА віком від 20 до 64 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в алергологічному відділенні Луганської обласної клінічної лікарні на протязі 2004-2009 рр. Всім хворим проводилося загальноклінічне, біохімічне, спірометричне, ультразвукове обстеження. Діагноз БА та ступінь тяжкості хвороби встановлювалися згідно рекомендаціям наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [3]. ХНХ діагностувався у відповідності з даними фізикального, лабораторного, інструментального дослідження [4] під час перебування хворих у стаціонарі або при ознайомленні з їх медичною документацією.

Хворі із середньотяжким перебігом БА були розподілені на дві групи: контрольну склали 48 (37,6 %) хворих без ознак ХНХ, обстеження - 61 (62,4 %) пацієнтів, в яких був діагностований ХНХ. Пацієнти із супутнім ХНХ були розподілені на 2 репрезентативні підгрупи - основну та співставлення. Всі хворі на БА отримували лікування згідно наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р., яке було позначене як "базисне". Хворі підгрупи співставлення отримували лише базисні засоби. Пацієнти основної підгрупи додатково до базисної терапії отримували Тн в дозі 2,0 мл 2,5%

Актуальні проблеми екологічної та клінічної біохімії

розчину внутрішньом'язово два рази на добу впродовж 10 днів, та Ат по 1 чайній ложці 3 рази на добу, між прийомами їжі та інших лікарських препаратів. Рівень  $\text{NO}_x$  у сироватці крові визначався за методикою Greess L.C. et al. (1982). Математичну обробку результатів проводили за допомогою програми Microsoft Office Excel 2003.

#### Отримані результати та їх обговорення

У всіх хворих контрольної групи при надходженні до стаціонару спостерігався респіраторний синдром. Астма-рахунок у пацієнтів контрольної групи дорівнював  $(8,9 \pm 0,1)$  балів. Астено-невротичний синдром різного ступеня виразності спостерігався у 40 хворих на БА без ХНХ (83,3 %). Показники  $\text{FEV}_1$  у хворих контрольної групи дорівнювали -  $(71,6 \pm 3,6)$  %. У обстежених осіб контрольної групи до лікування рівень  $\text{NO}_x$  у сироватці крові становив  $(12,60 \pm 1,10)$  мкмоль/л, перевищуючи такий у контрольній групі у 2,7 рази.

У підгрупах основній та співставлення респіраторний синдром при надходженні до стаціонару спостерігався у всіх хворих, астма рахунок становив хворих основної підгрупи до початку лікування становив  $(9,8 \pm 1,1)$  бали, у підгрупі співставлення астма-рахунок дорівнював  $(11,1 \pm 0,9)$  балів. Астено-невротичний синдром відмічався у 30 хворих основної підгрупи (49,1 %), та 29 хворих групи співставлення (47,6 %). Диспептичний синдром спостерігався у 24 хворих основної підгрупи (39,3 %) та 26 хворих групи співставлення (42,7 %). Рівень  $\text{FEV}_1$  дорівнював  $(68,9 \pm 3,5)$  % у основній підгрупі та  $(70,5 \pm 3,7)$  % у підгрупі співставлення. У хворих обох підгруп при надходженні в стаціонар показник  $\text{NO}_x$  у сироватці крові становив  $(15,2 \pm 1,5)$  мкмоль/л, перевищуючи такий у осіб контрольної групи на 20,6 %.

Після проведення стаціонарного лікування із застосуванням базисних засобів респіраторний синдром ліквідувався у 85,5 % хворих контрольної групи, астма-рахунок у хворих цієї групи при виписці складав  $(4,1 \pm 0,3)$  бали. Астено-невротичний синдром у вигляді помірної слабкості продовжував турбувати 5 (10,4 %) осіб контрольної групи, показники  $\text{FEV}_1$  дорівнювали -  $(78,4 \pm 3,9)$  %. Після лікування рівень  $\text{NO}_x$  у сироватці крові цих хворих вірогідно знижувався, складаючи  $(5,30 \pm 0,9)$  мкмоль/л, і наближаючись до референтної норми.

Після лікування базисними засобами респіраторний синдром, що характеризувався задишкою при фізичному навантаженні, появою нічних та денних нападів ядухи, сухого кашлю, турбував 12 хворих групи співставлення (40,0 %), астма рахунок у хворих цієї підгрупи дорівнював  $(9,6 \pm 0,3)$  бали. Астено-невротичний синдром спостерігався у 19 осіб групи співставлення (63,3 %), диспептичний синдром - у 9 хворих (30,0%). У хворих із підгрупи співставлення показник  $\text{FEV}_1$  після лікування базисними засобами складав  $(74,8 \pm 4,3)$  %. Концентрація  $\text{NO}_x$  у сироватці крові хворих після терапії базисними засобами знижувалась до  $(8,4 \pm 0,7)$  мкмоль/л, не досягаючи референтної норми.

Після лікування із додаванням Тн та Ат респіраторний синдром турбував 8 хворих основної підгрупи (25,8 %), що було у 1,2 рази менше ніж у групі порівняння, астма рахунок у хворих дорівнював  $(5,3 \pm 0,5)$  бали, що було на 8,3 % нижче ніж у хворих підгрупи співставлення. Астено-невротичний синдром перед випискою відмічався у 12 обстежених основної підгрупи (38,7 %) що було менше, ніж у підгрупі співставлення у 1,6 рази. Диспептичний синдром перед випискою із стаціонару у хворих основної підгрупи зберігався у 6 (19,4 %) випадків, що було менше у 1,6 рази порівняно з групою співставлення. У спірограмах пацієнтів основної підгрупи після завершення курсу лікування Тн та Ат величина  $\text{FEV}_1$  становила  $(80,2 \pm 3,1)$  % ( $P < 0,05$ ). Після терапії із додаванням Тн та Ат показник  $\text{NO}_x$  у сироватці крові вірогідно знижувався, і сягав  $(4,5 \pm 0,4)$  мкмоль/л, що було на 39,5 % менше, ніж у пацієнтів підгрупи співставлення і досягав рівня показників здорових осіб (рис. 1).

Таким чином, у хворих на БА при поєднанні з ХНХ відзначалися більш виражені прояви респіраторного, астено-невротичного синдромів, ніж у хворих, що не мали ознак ХНХ, значно виражений диспептичний синдром та більш суттєве підвищення вмісту  $\text{NO}_x$  у сироватці крові, які в повній мірі не усувалися призначенням лише базисних засобів лікування. Терапія з додаванням до базисних засобів Тн та Ат сприяла поліпшенню клінічного перебігу БА за рахунок зменшення проявів респіраторного, астено-невротичного та диспептичного синдромів, та сприяла відновленню показників  $\text{NO}_x$ .

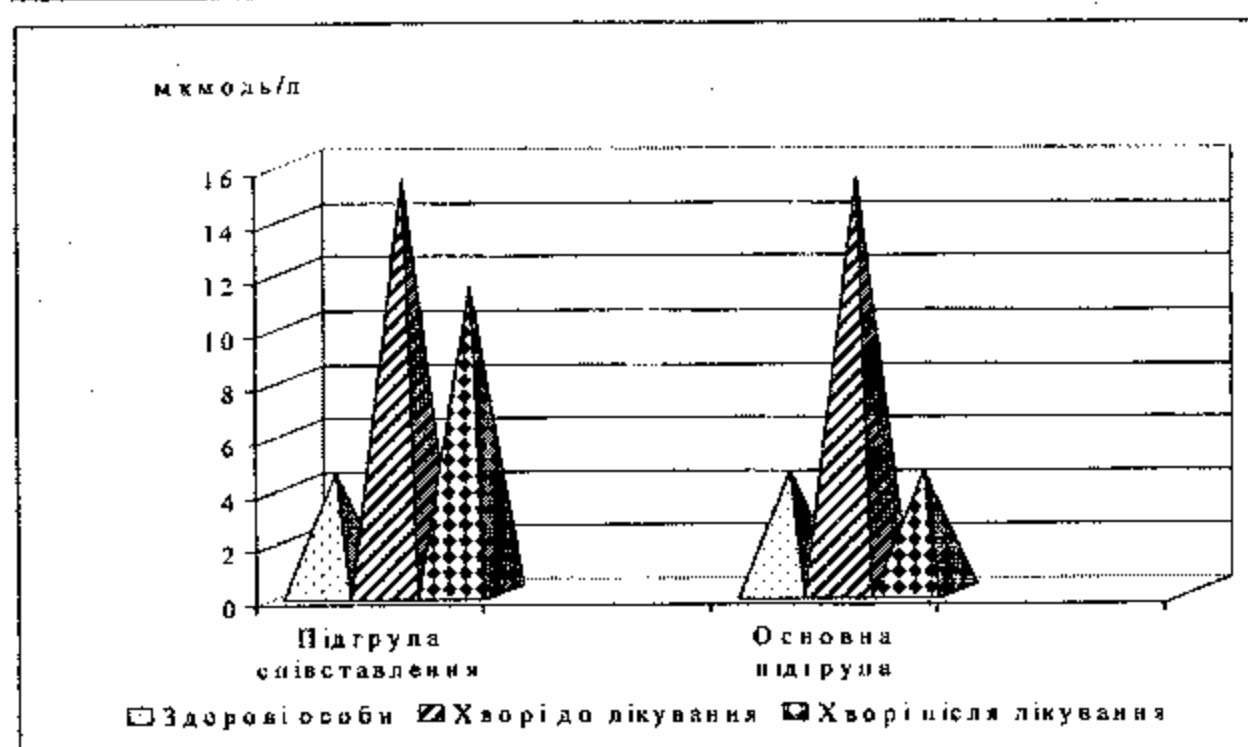


Рис. 1. Динаміка рівня  $\text{NO}_x$  у хворих на БА із супутнім ХНХ після терапії із додаванням тіотриазоліну у період загострення БА.

### Висновки

1. У хворих на БА із супутнім ХНХ відзначалися більш виразні, порівняно з хворими тільки на БА респіраторний, астено-невротичний та диспепсичний синдроми.

2. Базисні засоби у хворих на БА у поєднанні з ХНХ поліпшували клінічний перебіг та показники  $\text{NO}_x$  у сироватці крові, проте не відновлювали їх у середні терміни стаціонарного лікування.

3. Після терапії із додаванням до базисних засобів препаратів тіотриазолін та атоксіл у хворих основної підгрупи клінічні показники та рівень  $\text{NO}_x$  у сироватці крові відновлювалися в більш повному обсязі.

4. Подальші дослідження будуть присвячені вивченню ефективності впливу тіотриазоліну та атоксілу на імунні показники хворих на БА у поєднанні з ХНХ.

### Література

1. Застосування тіотриазоліну в гастроентерології / М.А. Волошин М.А. [та ін.] // *Здоров'я України*. - 2007. - № 20. - С. 64-65.

2. Крамарев С.О. Вивчення ефективності і безпеки застосування ентеросорбенту атоксіл при гострих кишкових інфекціях у дітей / С.О. Крамарев, О.А. Дмитрієва // *Перинатологія та педіатрія*. - 2005. - №1/2 (23). - С. 69-74.

3. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". - Київ, 2007. - С. 42-49.

4. Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. "Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний холецистит". - Київ, 2005.

5. Норецько В.А. Клініко-патогенетична характеристика та лікування в амбулаторних умовах хронічного некалькульозного холециститу, сполученого з хронічними обструктивними захворюваннями легень: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.02 "Внутрішні хвороби" / В.А. Норецько - Донецьк, 2005. - 22 с.

6. Петровский Ф.И. Цитокины и оксид азота при бронхиальной астме / Петровский Ф.И. [та ін.] // *Бюллетень сибирской медицины*. - 2002. - №1. - С. 70-74.

7. Сомова Л.М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л.М. Сомова, Н.Г. Плехова // *Вестник ДВО РАН*. - 2006. - № 2. - С. 77-80.

8. Exhaled nitric oxide, total serum Ig E and allergic sensitization in childhood asthma and allergic rhinitis / F. Cardinale [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* - 2005. - № 16. - P. 236-242.

9. Effect of inhaled ozone on exhaled nitric oxide, pulmonary function and induced sputum in normal and asthmatic subjects / J.A.Nightindale [et al.] // *Thorax*. - 2005. - № 54. - P. 1061-1069.

10. Ricardolo F.M. Multiple role of nitric oxide in the airways / F.M.Ricardolo // *Thorax*. - 2003. - № 58. - P. 175-182.

11. Xu C.P. Dynamic changes and mechanism of intestinal endotoxemia in partially hepatectomized rats / C.P.Xu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* - 2007. - Vol. 13, № 26. - P. 3592-3597.

**Резюме**

**Чуменко О.Г.** Вплив тіотриазоліну та атоксілу на клінічні показники та рівень оксиду азота у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з хронічним некалькульозним холециститом.

Розглянуто особливості впливу терапії із додаванням тіотриазоліну та атоксілу на клінічний перебіг та показники оксиду азота у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з хронічним некалькульозним холециститом.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, хронічний некалькульозний холецистит, оксид азота, тіотриазолін, атоксіл.

**Резюме**

**Чуменко О.Г.** Влияние тиотриазолина и атоксила на клинические показатели и уровень оксида азота у больных бронхиальной астмой в сочетании с хроническим некалькулезным холециститом.

Рассмотрены особенности влияния терапии с включением тиотриазолина и атоксила на клиническое течение и показатели оксида азота у больных бронхиальной астмой в сочетании с хроническим некалькулезным холециститом.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хронический некалькулезный холецистит, тиотриазолин, атоксил.

**Summary**

**Chumenko O.G.** Influence thiotriazolinum and atoxil on clinical indexes and level nitric oxide for patients with bronchial asthma in combination with chronic noncalculous cholecystitis.

Features of influence thiotriazolinum and atoxil on clinical indexes and level nitric oxide for patients bronchial asthma in combination with chronic noncalculous cholecystitis.

**Key words:** bronchial asthma, chronic noncalculous cholecystitis, nitric oxide, thiotriazolinum, atoxil.

**Рецензент:** д. мед. н., проф. Л. М. Іванова

# АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦІЇ ТА ФАРМАКО- ТЕРАПІЇ