

**Т.В. Дудка,
О.С. Хухліна**

ЕФЕКТИВНІСТЬ РОФЛУМІЛАСТУ, УРСОДЕЗОКСИХОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ ТА НУКЛЕЇНАТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПРОВІДНИМ ХРОНІЧНИМ НЕКАМЕНЕВИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

*Буковинський державний медичний університет
Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб
Театральна пл., 2, Чернівці, 58002, Україна
Bukovinian State Medical University
Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases
Theatre Sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine
e-mail: tanyu_dudka@mail.ru*

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний некаменевий холецистит, оксидативний та нітрозитивний стрес

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic non-stone cholecystitis, oxidative and nitrose stress, antioxidant protection

Реферат. Эффективность рофлумиласта, урсодезоксихолиевой кислоты и нуклеината у больных хроническим обструктивным заболеванием легких с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом. Дудка Т.В., Хухлина О.С. Глобальная инициатива по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ недавно включила рофлумиласт (Р) – ингибитор фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) в качестве нового терапевтического средства в рекомендации по ведению пациентов с ХОБЛ с тяжелым и средней тяжести течением. Цель исследования: изучить эффективность применения рофлумиласта, урсодезоксихолиевой кислоты (УК) и нуклеината у больных ХОБЛ с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом. Материал и методы: обследовано 40 больных ХОБЛ II-III стадии, в фазе обострения с сопутствующим ХНХ в фазе обострения и 20 практически здоровых лиц (ПЗЛ). Больные контрольной группы (2 группа) получали беродуал, УК по 500 мг на ночь 30 дней, при условии инфекционного обострения ХОБЛ – антибактериальную терапию. 1 группа (основная, 20 человек) дополнительно получала рофлумиласт по 500 мкг 1 раз в сутки, нуклеинат по 500 мг 3 раза в день в течение 30 дней. Результаты исследования и их обсуждение. Полученные результаты исследования в динамике лечения и их анализ свидетельствуют о том, что под влиянием комплексной терапии улучшение самочувствия, уменьшение признаков обострения ХОБЛ и ХНХ, существенное повышение качества жизни у пациентов 1-й группы отмечалось в более ранние сроки. Показатели ФВД в динамике лечения у больных ХОБЛ с сопутствующим ХНХ также указывают на высокую эффективность предложенной терапии. В частности, показатель ОФВ1 после лечения у больных 1-й группы вырос на 31,5% ($p<0,05$), в то время, как у больных 2-й группы – на 14,0% ($p<0,05$) с наличием достоверной межгрупповой разницы ($p<0,05$). Учитывая тот факт, что в терапию больных 1-й группы был включен препарат противооксидантного действия – Н, динамические показатели интенсивности ПОЛ и ОМБ достоверно отличались от исходных во все сроки наблюдения. Так, содержание малонового альдегида в плазме крови после лечения в 1-й группе уменьшилось в 1,7 раза ($p<0,05$), в то время, как во 2-й группе – в 1,2 раза ($p<0,05$) с наличием достоверной разницы между группами ($p<0,05$). Анализ биохимического исследования крови и желчи на содержание билирубина после лечения указывает на его существенное снижение у больных 1-й группы – соответственно в 1,7 раза в крови ($p<0,05$) и на 27,7% ($p<0,05$) в желчи. У больных 2-й группы, благодаря влиянию УК, билирубин в желчи снизился на 7,8% ($p<0,05$), а содержание билирубина в крови снизилось на 13,0% ($p<0,05$). Выводы: 1. Применение рофлумиласта с беродуалом в комплексе с урсодезоксихолиевой кислотой и нуклеинатом у больных ХОБЛ и ХНХ в фазе обострения способствовало более быстрому, чем при традиционной терапии (на 6-7 дней) устранению симптомов обострения обоих коморбидных заболеваний. 2. Комплексная терапия больных ХОБЛ II-III стадии с ХНХ в фазе обострения, включавшая ингаляционную терапию беродуалом, урсодезоксихолиевую кислоту, рофлумиласт и нуклеинат, способствовала снижению интенсивности оксидативного стресса, эндотоксикоза, восстановлению активности компонентов противооксидантной защиты и природной системы детоксикации.

Abstract. Roflumilast, ursodeoxycholic acid and nucleinate efficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease with accompanying chronic non-stone cholecystitis. Dudka T.V., Huhlina O.S. 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 nuclineas helped to reduce the intensity of oxidative stress, endotoxemia, renewed the activity of the components with antioxidant protection and natural detoxification system.

Коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) із хронічним некаменевим холециститом (ХНХ) має низку особливостей і спільних, взаємообтяжуючих механізмів патогенезу: фонові ваготонія, що сприяє схильності до бронхоспазму та дисфункції сфінктера Одді, розвитку біліарного сладжу та схильності до утворення жовчних конкрементів; запальний процес у бронхах та жовчному міхурі (ЖМ), який супроводжується активацією оксидативного (ОС) та нітрозитивного стресу (НС), ендогенної інтоксикації, секрецією прозапальних цитокінів (у т.ч. фактора росту фібробластів (ФРФ)), активацією системного протеолізу [2, 3, 7, 10]. Нашими попередніми дослідженнями встановлено, що особливостями впливу коморбідного ХОЗЛ на перебіг ХНХ є також зниження скоротливої здатності ЖМ під впливом тривалого призначення М-холінолітиків, метилксантинів з бронходилатуючою метою, а також підвищення насичення жовчі білірубіном та сприяння формуванню переважно пігментних або змішаних конкрементів у ЖМ внаслідок зниження пероксидної резистентності еритроцитів (ПРЕ), ОС та НС. Таким чином, комплексна терапія, за таких 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 фосфодієстерази-4 (ФДЕ-4) у якості нового терапевтичного засобу до рекомендацій щодо ведення пацієнтів із ХОЗЛ із тяжким перебігом та середньої тяжкості [1,7,9,12]. Новий клас лікарських засобів – інгібітори ФДЕ-4 – є нестероїдними протизапальними засобами, які ефективно контролюють активність запального процесу при ХОЗЛ [1,12].

Урсодезоксихолієва кислота (урсофальк) (УК) упродовж тривалого часу фігурує в протоколах ведення пацієнтів з ХНХ, що супроводжується біліарним сладжем та схильністю до конкрементоутворення [13]. 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 протіоксидантів, та підлягають дочасному «постарінню» та пероксидному гемолізу із створенням додаткових умов до конкрементоутворення в ЖМ внаслідок підвищення плейохромії жовчі [3,10], доцільним, на нашу думку, було включення до комплексної терапії ХОЗЛ та ХНХ протіоксидантного препарату нуклеїнат

(Н), який має здатність до стабілізації мембран еритроцитів, лейкоцитів, є стимулятором мієлопоєзу та імуномодулятором [5].

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.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

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 аерозолі 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). За даними спірограм з комп'ютерним аналізом кривої «потік-об'єм» форсованого видиху визначали показники зовнішнього дихання: життєву ємність легень (ЖЄЛ, л), форсовану ЖЄЛ (л), об'єм, що видихається за 1 с форсованого видиху (ОФВ₁, л/с), пікову об'ємну швидкість видиху (ПОШ_{вид}) (л/с), а також проводились інгаляційні проби з β-адреноміметиками на зворотність бронхоспазму [1]. 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 [8].

Жовч отримували за допомогою багатоментного (шестифазового) дуоденального зондування одноразовим дуоденальним зондом №15 за методикою В.А. Максимова [4]. Визначали фізичні властивості жовчі (колір, прозорість, консистенцію), проводили мікроскопічне дослідження осаду, бактеріологічне та біохімічне

дослідження за стандартними методиками. Бактеріологічне дослідження жовчі проводили після забору досліджуваного матеріалу при дуоденальному зондуванні, з посівом на живильні середовища, в діагностичній лабораторії м. Чернівців (лабораторія «Synevo»).

Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження проводився за допомогою методу варіаційної статистики з визначенням середньої величини (М), середньої похибки (m), з наступною оцінкою вірогідності відмінностей за допомогою критерію Стьюдента [6].

РЕЗУЛЬТАТИ 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. Клініка ХОЗЛ (експіраторна задишка при фізичному навантаженні, кашель, поодинокі сухі свистячі хрипи над поверхнею легень) хоча і значно меншої інтенсивності, ніж до лікування, у хворих 1-ї групи на 15-й день лікування була наявна лише у 5,0% хворих ($p < 0,05$), у той час, як у 2-й групі у 40,0% ($p < 0,05$).

Однак 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 разу ($p < 0,05$), а у 2-й групі – лише у 1,2 разу ($p < 0,05$).

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 ($p < 0,05$). Аналогічні результати спірографічного дослідження отримали при обчисленні індексу Тіффно: у хворих 1-ї групи після лікування він зріс на 31,0%, а у 2-й – на 14,7% ($p < 0,05$). Вірогідно позитивну динаміку змін показника ОФВ₁ у відношенні зворотності БОС у відповідь на інгаляцію β-адреноміметика отримали лише у хворих 1-ї групи, де показник зріс на 12,0% ($p < 0,05$), зміни у групі контролю були невірогідні. Можливість досягнення вищого ступеня зворотності БОС у пацієнтів з ХОЗЛ основної групи, ніж у групі контролю, стала реальною

внаслідок впливу частково беродуалу, частково – внаслідок безпосередньої протизапальної дії Р [9,11], що забезпечило прохідність бронхів. Таким чином, лише за рядом суб'єктивних, об'єктивних та інструментальних показників морфо-функціонального стану ФЗД та ЖМ комплексна терапія є дійсно патогенетично обґрунтованою та ефективною, оскільки позитивно

впливає і на перебіг ХНХ, і на провідні симптоми ХОЗЛ.

Враховуючи той факт, що до терапії хворих 1-ї групи було включено препарат протиоксидантної дії Н [5] – динамічні показники інтенсивності ПОЛ та ОМБ вірогідно відрізнялися від вихідних у всі терміни спостереження (табл. 1).

Таблиця 1

Показники у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супровідним хронічним некаменевим холециститом у динаміці лікування (М±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 */**/**
Індекc Тіффно	90,2±1,29	49,1±1,31*	64,3±1,27*/**	49,0±1,29*	56,2±1,18 */**/**
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 */**/**
Сіалові кислоти у жовчі, ммоль/л	131,2±4,32	156,1±4,48*	126,1±3,14**	154,8±4,52*	147,3±4,74 ***
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 */**/**
СМП 254, у.о./л	0,24±0,002	0,37±0,003 *	0,26±0,003 */**	0,38±0,002*	0,32±0,004 */**/**
АКДНФГ ОХ, о.о.а./г білка	1,37 ± 0,023	2,83 ± 0,044 *	1,41±0,037 */**	2,85 ± 0,039*	2,47±0,075 */**/**
Фактор росту фібробластів, нмоль/л	17,92±1,070	45,71±2,331 *	22,53±3,124 */**	46,8±2,281*	41,18±2,527 */**/**
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 */**/**

Примітки: * - різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО (p<0,05), ** - різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (p<0,05), *** - різниця вірогідна порівняно з показником після лікування хворих основної групи (p<0,05).

Так, вміст малонового альдегіду (МА) у плазмі крові після лікування у 1-й групі зменшився в 1,7 разу ($p < 0,05$), у той час, як у 2-й групі – у 1,2 разу ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). У 1-й групі встановлено також більш інтенсивне зниження вмісту сполук з ізольованими подвійними зв'язками (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених триєнів (К/СТ) ($p < 0,05$) із нормалізацією показників після лікування, на відміну від 2-ї групи, де нормалізації показника так і не досягли. У 1-й групі зниження вмісту в крові карбонільних похідних нормативних значень хоча і не досягало, але зменшилося на 50,2% ($p < 0,05$), а в 2-й групі було зареєстроване зниження вмісту альдегід- та кетонієнових динітрофенілглідрозонів основного характеру (АКДНФГ ОХ) на 13,3% ($p < 0,05$) (табл. 1). Протиоксидантні властивості Н зумовлені його здатністю нормалізувати активність факторів ПОЗ. Динамічні показники вмісту в еритроцитах глутатіону відновленого (ГВ) у хворих 1-ї групи вірогідно зросли – у 1,5 разу ($p < 0,05$), у той час, як зміни вмісту в еритроцитах ГВ у пацієнтів 2-ї групи були невірогідні і лише мали тенденцію до зростання ($p > 0,05$). Таким чином, запропонована комплексна терапія, що включала базисну компоненту (беродуал, УК) та комбіноване призначення Н та Р, виявила вищий ступінь ефективності у досягненні потужного протиоксидантного ефекту, що дало змогу стабільно знизити інтенсивність процесів ПОЛ та ОМБ, які є ключовою ланкою патогенезу ХОЗЛ та прогресування ХНХ.

Протиоксидантний вплив комплексу засобів УК та Н у 1-й групі хворих реалізувався досягненням мембраностабілізуючого 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 відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС) після лікування знизився на 26,8% ($p < 0,05$) проти 12,1% у 2-й групі ($p < 0,05$), істотно знижений до лікування індекс деформабельності еритроцитів (ІДЕ) – після лікування зріс у 1,8 разу ($p < 0,05$) проти 1,2 разу у 2-й групі ($p < 0,05$). Знижена ПРЕ у 1-й групі після лікування зросла у 1,9 разу ($p < 0,05$) проти 1,2 разу у 2-й групі ($p < 0,05$), що свідчить про істотне зниження інтенсивності ОС в еритроцитах внаслідок впливу УК та Н із реалізацією вірогідного мембраностабілізуючого ефекту. Підсилення потенціалу протиоксидантів сприяло відновленню еритроцитарного пулу ГВ, який є

потужним детоксикантом. Наслідком цих процесів стало істотне вірогідне зниження рівня ендотоксикозу та гальмування експресії прозапальних цитокінів. Зокрема, вміст у крові середньомолекулярних пептидів (СМП) у 1-й групі знизився на 30,0% ($p < 0,05$), а у хворих 2-ї групи зниження становило 15,8% ($p < 0,05$). Вміст у крові фактора росту фібробластів (ФРФ) у 1-й групі зменшився у 2,0 разу ($p < 0,05$), а у 2-й групі – у 1,2 разу ($p < 0,05$). Здатність гальмувати активність ФРФ притаманна препаратам УК [10,13] та, ймовірно, Р, вказує на можливість попередити прогресування фіброзу легень внаслідок запалення та гіпоксії при ХОЗЛ і стабілізувати перебіг захворювання у фазі ремісії. Водночас з літератури відомо, що ФРФ є потужним чинником гальмування скоротливої здатності ЖМ [10]. Дійсно, у хворих з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ХНХ до лікування визначався підвищений вміст цього цитокіна, який у хворих, що отримували комплексне протизапальне, імунотулізне лікування, істотно знизився, що супроводжувалося нормалізацією скоротливої здатності ЖМ ($p < 0,05$). 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 разу 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. 1). Обчислення холато-білірубінового коефіцієнта (ХБК) вказує на істотне зростання цього коефіцієнта після лікування хворих 1-ї групи (у 1,6 разу ($p < 0,05$) з нормалізацією на рівні ПЗО – проти незначного зростання (в 1,2 разу у хворих 2-ї групи) ($p < 0,05$) (табл. 1). Отримані дані вказують на те, що УК із Н на тлі протизапальної терапії Р та усунення гіпоксії сприяють зниженню літогенності жовчі та усувають ймовірність пігментного конкрементоутворення. Саме протизапальному впливу УК, Н та Р ми завдячуємо і у відношенні зниження у жовчі вмісту сіалових кислот у хворих 1-ї групи – на 19,2% ($p < 0,05$), у той час, як у 2-й групі зміни були невірогідні (табл. 1).

Слід зауважити, що перебіг ХОЗЛ внаслідок персистуючого запального процесу супроводжується активацією процесів біосинтезу колагену, що ми оцінювали за зростанням вмісту у крові білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) та зниженням вмісту вільного оксипроліну (ВОП) ($p < 0,05$). Як показують отримані дані, запропонована терапія сприяла гальмуванню фіброзівальних реакцій, оскільки після проведеного

лікування вміст БЗОП у крові хворих 1-ї групи вірогідно знизився – у 1,5 разу ($p < 0,05$), а вміст ВОП – вірогідно зріс на 38,7% ($p < 0,05$) з нормалізацією показника, у той час, як у 2-й групі зміни відносно вмісту ВОП були нижчі (зростання на 12,8% ($p < 0,05$)), а зниження вмісту БЗОП становило 1,2 разу ($p < 0,05$). Зазначені зміни у 1-й групі відбулися, на нашу думку, внаслідок впливу УК, яка має антифіброзну дію [13], Р, який є нестероїдним протизапальним засобом і гальмує міграцію імунокомпетентних клітин у зону запалення [7,11,12], та завдяки впливу Н – імуномодулятора та антиоксиданта, який сприяв відновленню балансу оксидантно-антиоксидантної системи [5].

ВИСНОВКИ

1. Застосування рофлуміласту з 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, що включала інгаляційну терапію беродуалом, урсодезоксихолієвою кислотою, рофлуміластом та нуклеїнатом, сприяла зниженню інтенсивності оксидативного стресу, ендотоксикозу, відновленню активності компонентів протиоксидантного захисту та природної системи детоксикації, посиленню активності колагенолізу (зростання вмісту ВОП) із гальмуванням активності фактора росту фібробластів та синтезу колагену (зниження БЗОП), що сприяло стабілізації процесів прогресування пневмосклерозу та запального ремоделювання бронхів, попередило прогресування легеневої недостатності.

3. Відновлення оксидантно-антиоксидантного балансу під впливом протизапальної, стимулюючої мієлопоез 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.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / [пер. с англ.] / под ред. А.С. Белевского // Рос. респираторное общество. – М., 2012. – 80 с.
2. Данилин А.В. Структура сопутствующей патологии у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью лёгких в пульмонологическом стационаре/ А.В.Данилин, М.Л.Штейнер, И.И.Штейнер // Казанский мед. журнал.- 2011.-№ 3.-С.318-322.
3. Клестер Е.Б. Хроническая обструктивная болезнь легких и сочетанная патология / Е.Б.Клестер // Проблемы клинич. медицина. – 2008.- № 2. – С.76-80.
4. Максимов В.А. Дуоденальное исследование / В.А. Максимов, А.Л. Чернышев, К.М.Тарасов. – М.: Мед. газета, 1998. – 192 с.
5. 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.
6. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации ста-

- тистическим пакетом MedStat / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко [и др.].- Донецк: Папакица Е.К., 2006.- 214 с.
7. Перцева Т.А. Противовоспалительная терапия больных ХОБЛ – результаты клинических исследований / Т.А.Перцева // Укр. пульмонолог. журнал. – 2011. – № 2. – С. 17-18.
8. Римський консенсус III, 2006. Стандарти діагностики та лікування: Дисфункції жовчного міхура та сфінктера Одді / J. Behar, E. Corazziari, M. Guelrud [et al.] // Сучасна гастроентерологія.- 2007.- № 1 (33).- С.94-109.
9. Солошенко О. Даксас: новые горизонты в лечении ХОБЛ / О.Солошенко // Аптека.- 2011.- № 12 (783).- С. 7-8.
10. Association between fibroblast growth factor 7 and the risk of chronic obstructive pulmonary disease / Si-cheng Xu, Jiang-ying Kuang, J.Liu [et al.] // Acta Pharmacol. Sinica.- 2012.- Vol.33.- P. 998–1003.
11. Fabbri L.M. Roflumilast improves lung function in patients with moderately severe chronic obstructive

pulmonary disease treated with long acting bronchodilators / L.M.Fabbri // *Lancet*.- 2009.- Vol. 374.- P. 695-703.

12. 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.

13. 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, N 1. – P. 6-13.

REFERENCES

1. [Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Review 2011)]. Translation from English edited by AS Belevsky. Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo. 2012;80. Russian.

2. Danilin AV, Shteyner ML, Shteyner II. [The structure of comorbidity in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease in pulmonology hospital]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*.2011;3:318-22. Russian.

3. Klester EB. [Chronic obstructive pulmonary disease and combined pathology]. *Problemy klinicheskoy meditsiny*. 2008;2:76-80. Russian.

4. Maksimov VA, Chernyshev AL, Tarasov KM. [Duodenal study]. *Meditinskaya gazeta*, 1998;192. Russian.

5. Semidotskaya ZhD, Chernyakova IA, Bezdetko TV. et al. [Experience of Nucleinat use in treatment of frequently ill patients]. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2007;16(222):10-11. Russian.

6. Lyakh YuE, Gur'yanov VG, Khomenko VN. et al. [Fundamentals of computer biostatistics: analysis of information in biology, medicine and pharmacy with statistical package MedStat]. Donetsk. Papakitsa E.K., 2006;214. Russian.

7. Pertseva TA. [Anti-inflammatory therapy in COPD patients - results of clinical trials]. *Ukrainskiy pul'monologicheskiiy zhurnal*. 2011;2:17-18. Russian.

8. Behar J, Corazziari E, Guelrud M. et al. [Rome Consensus III, 2006. Standards of diagnosis and treatment: dysfunction of the gallbladder and sphincter Oddi]. *Suchasna gastroenterologija*. 2007;1(33):94-109. Ukrainian.

9. Soloshenko O. [Daxas: New horizons in the treatment of COPD]. *Apteka*. 2011;12(783):7-8. Russian.

10. Si-cheng Xu, Jiang-ying Kuang, Liu J. et al. Association between fibroblast growth factor 7 and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Pharmacol. Sinica*. 2012;33:998–1003.

11. Fabbri LM. Roflumilast improves lung function in patients with moderately severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators. *The Lancet*. 2009;374:695-703.

12. Field SK. Roflumilast, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, for COPD patients with a history of exacerbations. *Clinical Med. Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. 2011;5:57-70.

13. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T. et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology*. 1999;30(1):6-13.

Стаття надійшла до редакції
01.06.2014

