

**ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ СУЧАСНИХ ПРЕПАРАТІВ
УРСОЛІЗИНУ ТА ЕЗОЛОНГУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ
СТАН МАКРОФАГАЛЬНОЇ ФАГОЦИТУЮЧОЇ СИСТЕМИ
У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ
ХВОРОБУ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

О.В. Єрмоленко

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Однією з найбільш актуальних проблем сучасної гастроентерології залишається вивчення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). За останні роки відмічено суттєве зростання захворюваності та поширеності даного захворювання. У західних країнах 20-40 % дорослого населення відмічають симптоми ГЕРХ, а 2-10 % – запально-ерозивні зміни слизової оболонки стравоходу [6]. Супровідним захворюванням, яке може істотно впливати на перебіг та прогресування ГЕРХ, є хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [17]. Згідно з літературними даними, у 60-80% хворих на бронхіальну астму та ХОЗЛ виявляють ГЕРХ [1, 15]. Часте поєднання ХОЗЛ та ГЕРХ пояснюють формуванням наступного патогенетичного кола: ГЕРХ, унаслідок прямої дії соляної кислоти, пепсину та інших інгредієнтів шлункового соку, та ініціювання езофагобронхіального рефлексу [3], сприяє розвитку бронхоспазму і запального процесу в бронхах, а препарати, що застосовуються при ХОЗЛ та бронхіальній астмі, індукують прогресування ГЕРХ (сприяння релаксації нижнього сфінктера стравоходу) [14]. У літературі ведеться активна дискусія щодо первинності виникнення цього тандему, однак усі патогенетичні механізми, що зумовлюють прогресування ГЕРХ на тлі ХОЗЛ досі залишаються не вивчені.

Чисельні дані указують на те, що як при ХОЗЛ так і при ГЕРХ спостерігаються як кількісні, так і функціональні імунологічні порушення [4]. Існує велике число „пускових механізмів», що викликають імунологічні реакції, які залучають різні типи клітин крові і біологічно активних факторів, тому можна вважати, що у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ ці механізми також порушені, що обумовлює в патогенетично-

му плані прогресування даної коморбідної патології [15]. Враховуючи це, ГЕРХ на тлі ХОЗЛ є патологією, що потребує активного пошуку методів лікування та розробки нових діагностичних способів [4]. Тому нашу увагу привернуло вивчення стану макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС) у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ та можливість її корекції за допомогою комбінації сучасних препаратів: езолонгу та препарату урсодезоксихолевої кислоти (УДХК): урсолізину.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР: “Клініко-патогенетична характеристика, лікування та медична реабілітація гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень” (№ держреєстрації 0113U004379).

Метою роботи було вивчення впливу комбінації сучасних препаратів урсолізину та езолонгу на функціональний стан МФС у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням знаходився 79 хворих у віці від 21 до 60 років. Серед обстежених пацієнтів було 34 чоловіка (43,1%) і 45 жінок (56,9%). Діагноз ГЕРХ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України №271 від 2005 р.) на підставі скарг хворих, даних анкетування та верхньої ендоскопії відповідно до чинних рекомендацій. Ступінь ерозивного ураження стравоходу оцінювали за Лос-Анджелеською класифікацією [2]. У дослідження не залучали пацієнтів з непластичним ураженням травного каналу, стравоходом Барретта, активною виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки та хворих, які перенесли оперативне втручання на органах травного каналу. Лікування обстежених хворих здійснювали у відповідності до «Стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення» (Наказ МОЗ України № 271 від 13. 06. 2005 р.). Особи, що були під наглядом, у період чергового загострення хронічної патології ШКТ отримували загальноприйняте лікування, яке включало дієту, антациди, антисекреторні препарати, прокінетики, засоби симптоматичної терапії [10].

Діагноз ХОЗЛ та ступінь тяжкості його перебігу був встановлений експертним шляхом на основі анамнестичних, клінічних та рентгенологічних даних і результатів спірографії, згідно з Наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 року [7, 16].

Всі обстежені нами пацієнти постійно проживали в умовах крупного промислового регіону Донбасу з високим рівнем забруднення навколишнього середовища ксенобіотиками. Всі хворі були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю. Основна група включала 40 пацієнта, група зіставлення – 39 хворих. Хворі обох груп отримували загальноприйняте лікування. Пацієнти основної групи також додатково отримували урсолізін усередину по 300 мг (1 капсула) 2 рази на день протягом 10–14 днів приймати наніч та езолонг по 20 мг 1 раз на добу на протязі 4 тижнів поспіль.

Урсолізін містить у своєму складі в якості діючого компоненту УДХК – третинну нетоксичну жовчну кислоту, що володіє гепатопротекторним, холекинетичним, літолітичним, гіпохолестеринемічним та антиоксидантним ефектами. Виявлено також, що препарати УДХК позитивно впливають на біохімічні параметри оксидативного стресу, зменшують активність ліпопероксидації й покращують ліпідний спектр крові. Підкреслюється, що урсолізін добре переноситься хворими й не викликає ніяких побічних ефектів, у тому числі алергічних. Урсолізін зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення UA/8078/01/01) та дозволений до клінічного застосування (Наказ МОЗ України № 643 від 30.07.2010 р.) [12].

Езолонг – це інгібітор протонного насосу, знижує секрецію НСІ в шлунку шляхом специфічного інгібування протонного насоса в парієтальних клітинах. Переходячи в активну форму в кислому середовищі секреторних каналців парієтальних клітин СО шлунку, активується та пригнічує протонний насос – H^+/K^+ АТФазу. Пригнічує базальну та стимульовану секрецію НСІ. Езолонг зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення UA/11328/01/01) та дозволений до клінічного застосування (Наказ МОЗ України № 287 від 18.05.2011 р.) [5].

Поряд із загальноклінічним обстеженням в обох групах хворих вивчали в якості показників, які відображають стан МФС, активність фагоцитозу моноцитів/макрофагів периферійної крові. Для цього аналізували фагоцитарну активність моноцитів (ФАМ) периферійної крові, яку вивчали чашечковим методом [13]. В якості тест-об'єкту фагоцитозу використовували живу добову культуру *Staph. aureus* (штам 505). При цьому вивчали такі показники – фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ), індекс атракції (ІА) та індекс перетравлення (ІП).

Отримані цифрові дані обробляли математично за допомогою стандартних пакетів прикладних програм (Microsoft® Windows®

Professional, Microsoft® Office 2007, Statistica 6,0) на персональному комп'ютері Intel Core Duo 2,0 GHz та порівнювали між собою в основній групі та групі зіставлення [8, 9].

Отримані дані та їхній аналіз

На момент початку проведення лікування більшість обстежених нами хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ скаржилися на наявність печії та відрижки кислим. За даними ендоскопічного дослідження встановлена наявність симптомів езофагіту (гіперемія, набряклість слизової оболонки, зникнення контрастності Z-лінії, зниження характерного блиску слизової оболонки стравоходу, поява ерозій стравоходу).

При рентгенологічному обстеженні органів грудної порожнини у більшості пацієнтів виявлялось посилення та деформація легеневого малюнку, з лінійним пневмофіброзом переважно в медіальних зонах на тлі дифузного пневматозу, корні легень посилені, тяжисті. У переважної частини хворих тінь серця була без змін, купол діафрагми сплюснений, тобто, переважна більшість обстежених пацієнтів мала двусторонній лінійний пневмофіброз та емфізему легень.

При проведенні імунологічного обстеження було встановлено, що показники ФАМ до початку лікування як в основній групі хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ, так і в групі зіставлення мали суттєві розбіжності щодо норми, що відображено у таблиці 1.

Таблиця 1

Стан ФАМ у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ до початку лікування ($M \pm m$)

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих		Р
		основна (n=40)	зіставлення (n=39)	
ФІ, %	28,7±0,7	18,1±0,7***	18,6±0,6***	>0,05
ФЧ	4,1±0,15	2,1±0,14***	2,2±0,14***	>0,05
ІА, %	16,8±0,7	11,1±0,24**	11,5±0,3**	>0,05
ІП, %	26,4±0,8	12,6±0,25***	12,5±0,14***	>0,05

Примітки: у таблицях 1 та 2 Р відображає розбіжності між фагоцитарними показниками у хворих основної групи та групи зіставлення; ймовірність різниці відносно норми * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$.

Дійсно, зниження усіх чотирьох показників ФАМ мало місце у всіх обстежених нами пацієнтів. Так, ФІ в основній групі хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ до початку лікування був знижений у середньому в 1,6 рази відносно норми ($P > 0,05$) та становив $(18,1 \pm 0,7)\%$, ФЧ у цей період дослідження було знижено в 2,0 рази та складало

2,1±0,14 ($P>0,05$). Показник ІА в основній групі хворих був в середньому в 1,5 рази нижче норми ($P>0,05$) і сягав значення 11,1±0,24, ІП складав (12,6±0,25)%, що було нижче норми в 2,1 рази.

В групі зіставлення до початку терапевтичних заходів показник ФІ становив (18,6±0,6)%, що було нижче норми в 1,54 рази ($P>0,05$), ФЧ знизилося до 2,2±0,14, та було в 1,86 рази ($P>0,05$) нижче стосовно норми. Показник ІА в групі зіставлення становив (11,5±0,3)%, що було в 1,46 рази нижче норми ($P>0,05$). ІП також був знижений в 2,1 рази відносно норми та складав (12,5±0,14)% ($P>0,05$).

Отже, у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ обох груп до початку лікування мало місце суттєве пониження усіх фагоцитарних показників, особливо ІП. Таке суттєве зниження ІП у обстежених пацієнтів свідчить про недостатню ефективність механізмів фагоцитарної реакції МФС, тобто про незавершеність процесів фагоцитозу.

Після завершення лікування у пацієнтів основної групи, які додатково отримували комбінацію сучасних препаратів езолонгу та урсолізину, було виявлено чітко виражену позитивну динаміку показників МФС (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ФАМ у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ після завершення лікування ($M\pm m$)

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих		Р
		основна (n=40)	зіставлення (n=39)	
ФІ, %	28,7±0,7	27,4±0,6	23,1±0,8*	<0,05
ФЧ	4,1±0,15	3,6±0,24	3,1±0,16*	<0,05
ІА, %	16,8±0,7	16,1±0,4	14,2±0,4*	<0,05
ІП, %	26,4±0,8	25,4±0,25	21,4±0,26*	<0,05

Як видно з таблиці 2, у пацієнтів із основної групи (які в комплексі лікування отримували додатково комбінацію сучасних препаратів урсолізіну та езолонгу) відмічалася практично повна нормалізація показників, які характеризують стан МФС. Так, ФІ виріс відносно вихідного рівня в 1,51 рази та складав (27,4±0,6)%, ФЧ становило 3,6±0,24, що практично відповідало нижній межі норми. Аналогічна тенденція відмічена і стосовно ІА та ІП, які на момент завершення лікування становили (16,1±0,4)% та (25,4±0,25)% відповідно.

Щодо пацієнтів групи зіставлення, які отримували лише загальноприйнятну терапію, ФІ підвищився до (23,1±0,8)%, однак був нижче

норми у середньому в 1,2 рази ($P<0,05$); ФЧ виросло відносно вихідного його значення в 1,4 рази і становило 3,1±0,16, що однак було у середньому в 1,3 рази менше норми ($P<0,05$). ІА у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ підвищився до (14,2±0,4)%, що все ж таки було менше норми у середньому в 1,2 рази ($P<0,05$). ІП на момент завершення загальноприйнятого лікування складав (21,4±0,26)%, що було нижче норми в 1,2 рази ($P<0,05$).

Отримані результати дозволяють вважати, що включення комбінації сучасних препаратів урсолізіну та езолонгу до комплексу лікування хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ сприяє нормалізації показників ФАМ. Отримані нами результати дозволяють рекомендувати включення комбінації сучасних препаратів урсолізіну та езолонгу в комплекс лікування хворих з ГЕРХ на тлі ХОЗЛ.

Висновки

1. У хворих з ГЕРХ на тлі ХОЗЛ встановлені суттєві розлади з боку імунологічних показників, які характеризують стан МФС, а саме зниження ФІ в середньому в 1,6 рази, ФЧ – в 2,0 рази, ІА – в 1,5 рази та особливо ІП ФАМ в середньому в 2,0 рази, що свідчить про незавершеність процесів фагоцитозу макрофагально/моноцитарної ланки імункомпетентних клітин.

2. Включення до лікувального комплексу хворим з ГЕРХ на тлі ХОЗЛ комбінації сучасних препаратів урсолізіну та езолонгу сприяло підвищенню усіх вивчених показників, які характеризують функціональний стан МФС. Так, ФІ та ФЧ підвищилися відносно вихідного рівня в 1,5 та в 1,7 рази відповідно, та практично відповідали нижній межі норми. Аналогічна тенденція відмічена і стосовно ІА та ІП, які на момент завершення лікування становили (16,1±0,4)% та (25,4±0,25)% відповідно.

3. У пацієнтів групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняте лікування, також спостерігалася позитивна динаміка вивчених показників, але значно менш виражена. Так, ФІ залишився нижче норми у середньому в 1,2 рази; ФЧ у цих хворих становило 3,1±0,16, що було в середньому в 1,3 рази менше норми. ІА у цих хворих був менше норми у середньому в 1,2 рази. ІП на момент завершення загальноприйнятого лікування складав (21,4±0,26)%, що було нижче норми в 1,2 рази ($P<0,05$).

4. Отримані нами результати дозволяють рекомендувати включення комбінації сучасних препаратів урсолізіну та езолонгу в комплекс лікувальних засобів для лікування хворих з ГЕРХ на тлі ХОЗЛ.

1. Алексеева Е.П. Особенности клиники, диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных бронхиальной астмой: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Е.П. Алексеева. – М., 2006. – 24 с.
2. Бабак О.Я. Новые стандарты ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / О.Я. Бабак // Здоров'я України. – 2008. – № 3. – С. 11-15.
3. Дуоденальный рефлюкс у детей как причина рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита / О.З. Гнатейко, О.Л. Лычковская [и др.] // Семейная медицина. – 2009. – № 2. – С. 48-51.
4. Дудка І.В. Стан деяких показників системи гемостазу у хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу з супровідним хронічним обструктивним захворюванням легень / І.В. Дудка / Матеріали XII Конгресу СФУЛТ (25-28 вер. 2008 р.). – Ів.-Франківськ, 2008. – С. 31-32.
5. Езолонг: інструкція для медичного застосування / Затверджена 18.05.2011 р. Наказ МОЗ України №287, номер реєстраційного посвідчення: УА/11328/01/01.
6. Колісник С.П. Гастроэзофагеальная рефлюксная хвороба: актуальні питання сучасної діагностики, лікування та профілактики / С.П. Колісник, В.М. Чернобровий // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1. – С. 93-97.
7. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». – Київ: Велес, 2007. – С. 105-146.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
9. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
10. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші.]. – Київ, 2005. – 56 с.
11. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации / Под. ред. Л.Л. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
12. Урсолизин: інструкція для медичного застосування / Затверджена від 30.07.2010 р., наказ МОЗ України №643, номер реєстраційного посвідчення: УА/8078/01/01.
13. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Я. Пшеничный // Лабораторное дело. – 1990. – № 9. – С. 27-29.
14. Юренев Г.Л. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (клиника, диагностика, лечение, профилактика): автореф. дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни», 14.00.47 «Гастроэнтерология» / Г.Л. Юренев – М., 2007. – 47 с.

15. Casanova C. Increased gastro-esophageal reflux disease in patients with severe COPD / C. Casanova, J.S. Baudet, M. del Valle Velasco // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23, № 6. – P. 841-845.

16. Franciosi L.G. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease / L.G. Franciosi, C.P. Page, B.R. Celli // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 19, № 3. – P. 189-199.

17. Zerbib F. Effects of bronchial obstruction on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in patients with asthma / F. Zerbib, O. Guisset, H. Lamouliatte // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 1206-1211.

Резюме

Ермоленко О.В. Вплив комбінації сучасних препаратів урсолизину та езолонгу на функціональний стан макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень.

Обстежено 79 хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень. Були встановлені суттєві порушення з боку імунологічних показників, які характеризують стан макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС), а саме зниження показників фагоцитарної активності моноцитів. Включення в комплекс лікування цих хворих комбінації урсолизину та езолонгу сприяло нормалізації показників, які характеризують функціональний стан МФС.

Ключові слова: гастроэзофагеальная рефлюксная хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, фагоцитарна активність моноцитів, урсолизин, езолонг, лікування.

Резюме

Ермоленко А.В. Влияние комбинации современных препаратов урсолизин и эзолонг на функциональное состояние макрофагальной фагоцитирующей системы у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне хронического обструктивного заболевания легких.

Обследовано 79 больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне хронического обструктивного заболевания легких. Были установлены существенные нарушения со стороны иммунологических показателей, характеризующих состояние макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС), а именно снижение показателей фагоцитарной активности моноцитов. Включение в лечебный комплекс таких больных комбинации урсолизина и эзолонга способствовало нормализации показателей, которые характеризуют функциональное состояние МФС.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хроническое обструктивное заболевание легких, фагоцитарная активность моноцитов, урсолизин, эзолонг, лечение.

Summary

Ermolenko A.V. Influence of combination of modern preparations ursolisin and ezolong on functional condition of macrophagal englobing system at patients with gastroesophageal reflux disease on background of chronic obstructive lung disease.

79 patients with gastroesophageal reflux disease on background of chronic obstructive lung disease was investigated. Essential disturbances from the immunologic indicators characterising a condition of macrophagal englobing system (MES), namely depression of indicators of phagocytic activity of monocytes. Including in a medical complex of such patients modern preparations of ursolisin and ezolong promoted rising of indicators which characterise functional condition of MES.

Key words: gastroesophageal reflux disease, chronic obstructive lung disease, phagocytic activity of monocytes, ursolisin, ezolong, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. М.О. Пересадин