

УДК 616.233 – 002 – 085.23

Волошин О.І., Ступницька Г.Я.

Зміни фібринолітичної активності конденсату видихуваного повітря у хворих на хронічний обструктивний бронхіт при використанні в комплексній терапії ліпіну та його суміші з беродуалом

Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (зав. каф. – проф. О.І.Волошин)

Буковинської державної медичної академії

Резюме. У 38 хворих на хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) досліджено вплив вітчизняного препарату "ЛІПІН" та суміші його з беродуалом на інтенсивність фібринолізу в конденсаті видихуваного повітря (КВП). Встановлено, що у період загострення захворювання сумарна фібринолітична активність (СФА) КВП знижена за рахунок пригнічення ферментативного фібринолізу з підвищенням неферментативної фібринолітичної активності (НФА). Застосування у комплексному лікуванні хворих на ХОБ інгаляцій ліпіну нормалізує неферментативну і ферментативну фібринолітичну активність (ФФА) і відновлює структуру сумарного фібринолізу в КВП. Використання ультразвукових інгаляцій суміші ліпіну з беродуалом призводить до нормалізації СФА КВП внаслідок значного підвищення ФФА.

Ключові слова: бронхіт, обструкція, ліпін, беродуал, фібриноліз.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Одним з найбільш розповсюджених захворювань органів дихання вважається хронічний обструктивний бронхіт [6,8]. Труднощі ранньої діагностики та лікування цього захворювання призводять до прогресуючого порушення структури бронхіального дерева, розвитку пневмосклерозу та емфіземи легень [6,7,9]. Поступове зменшення прохідності бронхіального дерева призводить до обструктивного типу дихальної недостатності, патогенез якої багато в чому залежить від погіршення мукоциліарного кліренсу [4,7]. В'язкість харкотиння, гелево-золева структура останнього залежать не тільки від кількості муцину, але й від вмісту фібрину, який значно підвищує густину бронхіального секрету [2,6,10].

Метою роботи було вивчення впливу ліпіну та його суміші з беродуалом на фібринолітичну активність конденсату видихуваного повітря у хворих на хронічний обструктивний бронхіт.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 38 хворих на ХОБ віком від 18 до 63 років у період загострення хвороби. Чоловіків було 24, жінок – 14. Ступінь тяжкості захворювання відповідав 1-2 стадії ХОБ з першим або другим ступенем дихальної недостатності. Усі пацієнти були розподілені на дві репрезентативні за віком і статтю групи: контрольну (I) – 15 хворих і основну (II) – 23. Хворі контрольної групи отримували стандартне лікування (бронхолітики та мукоурегуляторні препарати, за показами – антибіотики, глюкокортикоїди, фізіотерапевтичні процедури). Основна група була поділена на першу (IIA – 11 пацієнтів) та другу (IIB – 12 хворих) підгрупи. Пацієнтам підгрупи IIA, окрім зазначеної терапії, призначали ультразвукові інгаляції ліпіну в дозі 10-15 мг/кг маси тіла в 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду один раз на добу впродовж семи днів. Хворим підгрупи IIB призначали ультразвукові інгаляції суміші 1 мл (20 крапель) комбінованого препарату беродуалу (261 мкг іпратропіума броміда, 500 мкг фенотерола гідроброміда) та 500 мг ліпіну у 10,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду (одна інгаляція один раз на день впродовж семи днів). Групу контролю склали п'ятнадцять практично здорових осіб.

Збір конденсату видихуваного повітря (КВП) проводили за методикою Бескової А.І. та співавт. [1] на апараті власної конструкції, що дозволяє проводити стерилізацію робочих частин приладу. Визначення сумарного, ферментативного і неферментативного фібринолізу в КВП, проводили за лізісом азофібрину (реактиви фірми "Simko Ltd", Україна): при інкубації азофібрину із стандартною кількістю плазміногену в присутності активаторів та інгібіторів фібринолізу, які містяться в плазмі крові, сечі або в тканинах, утворюється плазмін, а інтенсивність фібринолізу оцінюється за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі в присутності е-амінокапронової кислоти (неферментативний фібриноліз), або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між ними відповідає інтенсивності ферментативного фібринолізу [5].

Результати досліджень опрацьовані методами варіаційного статистичного аналізу з визначенням критерію Ст'юдента за програмою "BioStat" [3] на РС IBM 586.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічно при використанні у комплексній терапії хворих інгаляцій суміші ліпіну з беродуалом спостерігалось зменшення виділення харкотиння, більш легке її відходження, зниження інтенсивності кашлю і задишки при фізичному навантаженні. При об'єктивному обстеженні відмічалось зменшення частоти дихання та сухих хрипів при аускультатії легень. Покращувались якісні показники життя як підвищення толерантності до фізичного навантаження, сон, апетит, настрої, що може бути опосередкованим результатом зменшення явищ гіпоксії та антиоксидантної дії ліпіну.

Результати дослідження сумарної (СФА), неферментативної (НФА) і ферментативної (ФФА) фібринолітичної активності КВП наведені в таблиці 1. У хворих контрольної групи до початку лікування спостерігалось зниження СФА КВП на 20,8% відносно показників у здорових осіб. У той же час, неферментативний фібриноліз перевищував контрольні показники на 44,0%. ФФА КВП була меншою за контроль на 42,0%. Подібні зміни в КВП відбувались й у пацієнтів першої (IIA) і другої (IIB) основних підгруп. У IIA підгрупі зазначені показники вище складала -25,0, +52,0 і -50,7%, відповідно. У хворих, в комплексній терапії яких застосовували суміш ліпіну з беродуалом, СФА була меншою за показники у здорових осіб на 29,2%. Інтенсивність неензиматичного лізису фібрину зростала на 44,0%, а ФФА зменшувалась на 53,6%. Достовірної різниці між показниками фібринолітичної ак-

Таблиця 1. Вплив інгаляцій ліпіну і беродуалу на інтенсивність фібринолізу в конденсаті видихуваного повітря у хворих на хронічний обструктивний бронхіт (х±Sx)

Показники, що вивчалися	Контроль (практично здорові люди) n=15	Контрольна група n=15		Основна група			
		до лікування	після лікування	ІА підгрупа (ліпін) n=11		ІІВ підгрупа (ліпін + беродуал) n=12	
				до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Сумарна фібринолітична активність, мкмоль азофібрину/ 1 мл за 1 год	0,96±0,06	0,76±0,02 p<0,05	0,78±0,03 p<0,01 p1>0,05	0,72±0,04 p<0,01 p2>0,05	0,84±0,02 p<0,05 p1<0,02 p3>0,05	0,68±0,04 p<0,001 p2>0,05 p4>0,05	0,96±0,05 p>0,05 p1<0,001 p3<0,01 p5<0,05
Неферментативна фібринолітична активність, мкмоль азофібрину/ 1 мл за 1 год	0,25±0,02	0,36±0,02 p<0,001	0,34±0,02 p<0,05 p1>0,05	0,38±0,02 p<0,001 p2>0,05	0,27±0,02 p>0,05 p1<0,001 p3>0,05	0,36±0,02 p<0,001 p2>0,05 p4>0,05	0,23±0,02 p>0,05 p1<0,001 p3<0,001 p5>0,05
Ферментативна фібринолітична активність, мкмоль азофібрину/ 1 мл за 1 год	0,69±0,06	0,40±0,05 p<0,001	0,44±0,02 p<0,001 p1>0,05	0,34±0,02 p<0,001 p2>0,05	0,58±0,03 p>0,05 p1<0,001 p3<0,01	0,32±0,02 p<0,001 p2<0,02 p4>0,05	0,73±0,05 p>0,05 p1<0,001 p3<0,001 p5<0,02

Примітки:

p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p1 - ступінь достовірності різниць показників до та після лікування всередині кожної групи; p2 - ступінь достовірності різниць показників в контрольній і основних групах до початку лікування; p3 - ступінь достовірності різниць показників в контрольній і основних групах після лікування; p4 - ступінь достовірності різниць показників в I і II основних групах до лікування; p5 - ступінь достовірності різниць показників в I і II основних групах після лікування; n - число спостережень.

тивності КВП у хворих контрольної, а також пацієнтів ІА і ІІВ основних підгруп до початку лікування не виявлялось.

У хворих контрольної групи, які отримували стандартну терапію, через один тиждень після лікування, змін фібринолітичної активності КВП не відбувалось. Показники сумарного і ферментативного фібринолізу залишались нижчими за такі у здорових осіб на 18,9% і 36,2%, відповідно. НФА була вищою, ніж у контролі, на 36,0%.

У хворих на ХОБ ІА підгрупи СФА зростала на 16,7% порівняно з даними у пацієнтів контрольної групи, але залишалася меншою на 12,3% відносно до показників у здорових осіб. Інтенсивність неензиматичного лізису фібрину зменшувалась на 28,9% і наближалась до величин контролю. Ферментативна фібринолітична активність КВП у хворих на ХОБ, у комплексній терапії яких використовували ліпін, нормалізувалась. У пацієнтів з ХОБ, яким призначали інгаляції суміші ліпіну з беродуалом, відбувалась підвищення СФА КВП на 41,2%, внаслідок чого цей показник відповідав контролю. Неензиматичний лізис фібрину також зазнавав нормалізації і знижувався на 36,1% відносно такого у хворих контрольної групи. Найбільш значні зміни спостерігались з боку ФФА, яка зростала в 2,2 рази.

Порівнюючи результати дослідження, отримані у хворих ІА і ІІВ підгруп, варто зазначити, що більш суттєве підвищення сумарної фібринолітичної активності у хворих, у лікувальному комплексі яких застосовували суміш ліпіну з беродуалом, відбувалося за рахунок ферментативного фібринолізу. Останній показник був на 25,9% вищим у пацієнтів ІІВ підгрупи.

Отже, виходячи з наведеного вище, можна вважати, що використання в комплексній терапії ультразвукових інгаляцій суміші ліпіну з беродуалом сприяє нормалізації СФА КВП внаслідок значного підвищення ФФА. Зазначені зміни здатні забезпечити лізис фібринових депозитів у просвіті бронхіального дерева і відповідно покращити бронхіальну прохідність внаслідок збільшення мукоциліарного кліренсу. Ефект від поєднання ліпіну з беродуалом є вищим, аніж при інгаляційному використанні тільки ліпіну.

Зазначені вище зміни фібринолітичної активності КВП при використанні у комплексній терапії суміші ліпіну з беродуалом можуть бути наслідком потенціювання муколітичного ефекту ліпіну та антихолінергічних впливів беродуалу. Ліпін стабілізує і відновлює структуру клітинних мембран, зменшуючи тим самим кількість зруйнованих клітин, що забезпечує зниження активності інгібіторів плазміну та інгібіторів активаторів плазміногену тканинного типу, підвищуючи ферментативну фібринолітичну активність. Останні зміни забезпечують лізис фібрину в бронхіальному секреті, внаслідок чого покращуються реологічні властивості харкотиння завдяки зменшенню в'язкоеластичної фракції (гелю) і збільшення її рідкої частини - золю. Беродуал не тільки діє на M1-холінорецептори та b2-адренорецептори бронхів, але й зменшує секрецію бронхіального слизу, який є підвищеним у хворих на ХОБ за рахунок холінергічної стимуляції підслизових залоз і секреторної функції бокаловидних епітеліальних клітин, що підсилює бронхіальну обструкцію [7,8]. Перспективним вбачається подальше вивчення змін досліджуваних параметрів у залежності від віку хворих,

давності хвороби та її стадії, а також поєднаної дії ліпину з іншими засобами впливу на дренажну функцію бронхів.

Висновки

1. У хворих на хронічний обструктивний бронхіт сумарна фібринолітична активність конденсату видихуваного повітря знижена за рахунок пригнічення ферментативного фібринолізу. Порушення структури сумарного фібринолізу пов'язані також з підвищенням неферментативної фібринолітичної активності, яка не суттєво змінюється при проведенні стандартної терапії.

2. Застосування в комплексному лікуванні хворих на хронічний обструктивний бронхіт інгаляцій ліпину призводить до нормалізації неферментативної і ферментативної фібринолітичної активності і відновлює структуру сумарного фібринолізу в конденсаті видихуваного повітря.

3. Використання у комплексній терапії хворих на хронічний обструктивний бронхіт ультразвукових інгаляцій суміші ліпину з беродуалом призводить до нормалізації сумарної фібринолітичної активності конденсату видихуваного повітря внаслідок значного підвищення ферментативної фібринолітичної активності в ньому.

Перспективним в подальших дослідженнях є вивчення ефективності використання у комплексній терапії суміші ліпину і беродуалу залежно від стадії і тяжкості захворювання, віку хворих та механізмів фармакологічної дії зазначеної суміші у хворих із супутніми серцево-судинними захворюваннями.

Література

1. Бескова А.И., Байарстанова К.А., Семенов А.А. Поражение бронхов у больных с впервые выявленным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. – 1990. – № 8. – С. 69– 70.
2. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. – К.: Здоров'я, 1993. – 433 с.
3. Гланц С. Медико – биологическая статистика. – М.:

Практика, 1999. – 459 с.

4. Мотавкин П.А., Гельцер Б.И. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких. – М.: Наука, 1998. – 366 с.

5. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. – Навчально-методичний посібник. Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001.-42 с.

6. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. – М.: БИНОМ, 1999. – 512 с.

7. Alan R. Leff. Pulmonary critical care pharmacology and therapeutics. – Mc Craw – Hill. Health Professions Division. – 1996. – p. 1219.

8. Madison J. M., Irwin R. S. Chronic obstructive pulmonary disease // Lancet. – 1998. – Vol. 352, № 8. – P. 467 – 473.

9. Kharitonov S.A., Barnes P. J. Exhaled markers of pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163, № 6. – P. 1693-1722.

10. Rennard S. Pathophysiological mechanisms of COPD // Eur. Resp. Rev. – 1997. – Vol. 43, № 7. – P. 136 – 141.

Voloshyn O. I., Stupnytska G. Ya.

Changes of the Exhaled Air Condensate Fibrinolytic Activity in Chronic Obstructive Bronchitis Patients with the Use of Lipin and its Mixture with Berodual in the Complex Therapy

Summary. The influence of native preparation 'Lipin' and its mixture with Berodual upon fibrinolysis intensity in the exhaled air condensate (EAC) has been examined in 38 patients with chronic obstructive bronchitis (COB). It has been found that during acute period of the disease the total fibrinolytic activity (TFA) of EAC is reduced due to fermentative fibrinolysis inhibition with the increase of non-fermentative fibrinolytic activity (NFFA). The use of Lipin inhalations in the complex treatment normalizes nonfermentative and fermentative fibrinolytic activity and restores the structure of TFA in EAC. The use of Lipin / Berodual mixture ultra – sound inhalation leads to the normalization of TFA of EAC due to substantial increase of FFA.

Key words: bronchitis, obstruction, lipin, Berodual, fibrinolysis.

Надійшла 1.09.2003 року.