

УДК 616. 248 : 616. 366 - 002] – 008. 851
DOI https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-4

Тетяна ДУДКА

кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, tetyana.dudka@bstu.edu.ua

ORCID: 0000-0001-8770-8164

АНАЛІЗ ЗМІН ХОЛІНЕРГІЧНОЇ ТА АДРЕНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТОНУСУ БРОНХІВ ТА ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ ЗА КОМОРБІДНОСТІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ХРОНІЧНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ

Мета. Дослідити особливості змін холінергічної та адренергічної регуляції тонузу бронхів і жовчовивідних шляхів у пацієнтів із коморбідним перебігом бронхіальної астми та хронічного некаменевого холециститу, а також визначити їх взаємозв'язок із показниками функції зовнішнього дихання та нейроендокринного гомеостазу.

Матеріали і методи. Було проведено обстеження 92 пацієнтів, яких розподілили на чотири групи: перша група включала 30 осіб із бронхіальною астмою легкого та середнього ступеня тяжкості, у другу увійшли 30 хворих на бронхіальну астму, ускладнену коморбідним хронічним некаменевим холециститом у фазі загострення, третю групу склали 32 пацієнти з хронічним некаменевим холециститом, а контрольну групу – 30 практично здорових осіб. Для оцінки функції зовнішнього дихання використовували комп'ютерну спірографію з аналізом кривої потік-об'єм і бронходилатаційну пробу з використанням салбутамолу. Морфологічний стан гепатобіліарної системи досліджували за допомогою ультразвукової діагностики. Рівень активності холінергічної системи визначали за показниками ацетилхолінергестери в сироватці крові, а стан симпто-адреналової системи оцінювали за катехоламіндепонувальною функцією еритроцитів. Визначення концентрації кортизолу в сироватці крові здійснювали методом імуноферментного аналізу. Для статистичної обробки результатів застосовувався кореляційний аналіз.

Результати і обговорення. У пацієнтів із бронхіальною астмою, хронічним некаменевим холециститом і їх поєднаним перебігом виявлено домінування парасимпатичної регуляції, що характеризувалося значним зниженням активності ацетилхолінергестери. Найбільш виражені зміни спостерігалися у хворих із коморбідною патологією. У осіб із бронхіальною астмою виявлено суттєве зниження катехоламіндепонувальної функції еритроцитів, яке посилювалося за наявності супутнього хронічного некаменевого холециститу, що свідчить про розвиток адренергічного дисбалансу. У всіх групах пацієнтів відзначалося зниження рівня кортизолу в сироватці крові, яке корелювало із тяжкістю бронхіальної астми та показниками об'єму форсованого видиху за першу секунду. Кореляційний аналіз продемонстрував тісну взаємозалежність між даними функції зовнішнього дихання, активністю ацетилхолінергестери, катехоламіндепонувальною функцією еритроцитів і рівнем кортизолу, а також їх зв'язок із порушеннями моторно-тонічної функції жовчного міхура та сфінктера Одді. Виражені зміни патогенетично обґрунтовують прогресування як бронхіальної астми, так і хронічного холециститу.

Висновки. Коморбідний перебіг бронхіальної астми та хронічного некаменевого холециститу характеризується вираженим дисбалансом у холінергічній і адренергічній системах. Це проявляється через зниження активності ацетилхолінергестери, порушення катехоламіндепонувальної функції еритроцитів і зменшення рівня кортизолу в крові. Виявлені нейроендокринні порушення мають зв'язок з інтенсивністю бронхообструкції, гіпокінетичною дисфункцією жовчного міхура та гіпертонічною дисфункцією сфінктера Одді. Такий зв'язок підкреслює важливість врахування супутніх патологій при визначенні лікувальної стратегії та прогнозуванні динаміки захворювань.

Ключові слова: бронхіальна астма, хронічний некаменевий холецистит, холінергічна регуляція, адренергічна регуляція, катехоламіни, ацетилхолінергестера, кортизол, коморбідність.

Tetiana Dudka. ANALYSIS OF CHANGES IN CHOLINERGIC AND ADRENERGIC REGULATION OF BRONCHIAL TONE AND BILIARY TRACT DUE TO COMORBIDITY OF BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC CHOLECYSTITIS

Objective. To investigate the changes in cholinergic and adrenergic regulation of bronchial and biliary tract tone in patients with comorbid bronchial asthma and chronic non-calculous cholecystitis, as well as to determine their relationship with pulmonary function parameters and neuroendocrine homeostasis.

Materials and Methods. The study involved 92 patients divided into four groups: 30 patients with mild to moderate persistent bronchial asthma (Group I), 30 patients with bronchial asthma combined with chronic non-calculous cholecystitis in the exacerbation phase (Group II), 32 patients with chronic non-calculous cholecystitis (Group III), and 30 apparently healthy individuals (control group). Pulmonary function was assessed using computer-based spirometry with analysis of the flow-volume curve and bronchodilator testing with salbutamol. The morphofunctional state of the hepatobiliary system was evaluated by ultrasound examination. Cholinergic system activity was assessed by measuring serum acetylcholinesterase activity, while the state of the sympathoadrenal system was evaluated based on the catecholamine-depositing function of erythrocytes. Serum cortisol concentration was determined using immunoassay methods. Statistical analysis included correlation analysis.

Results and Discussion. All patients with bronchial asthma, chronic non-calculous cholecystitis, and their combined course demonstrated a predominance of parasympathetic regulation, manifested by a significant decrease in acetylcholinesterase activity,

© Т. Дудка, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

most pronounced in patients with comorbid pathology. A marked reduction in the catecholamine-depositing function of erythrocytes was observed in patients with bronchial asthma, which was significantly more pronounced in the presence of concomitant chronic non-calculous cholecystitis, indicating the development of adrenergic imbalance. A significant decrease in serum cortisol levels was detected in all patient groups, correlating with the severity of bronchial asthma and forced expiratory volume in one second. Correlation analysis revealed strong direct relationships between pulmonary function parameters, acetylcholinesterase activity, catecholamine-depositing function of erythrocytes, and serum cortisol levels, as well as their association with disorders of gallbladder motility and sphincter of Oddi dysfunction. These changes create pathogenetic prerequisites for the progression of both bronchial asthma and chronic cholecystitis.

Conclusions. The comorbid course of bronchial asthma and chronic non-calculous cholecystitis is accompanied by pronounced cholinergic and adrenergic imbalance, characterized by decreased acetylcholinesterase activity, reduced catecholamine-depositing function of erythrocytes, and lower serum cortisol concentration. These neuroendocrine disturbances correlate with the degree of bronchial obstruction, hypokinetic gallbladder dysfunction, and hypertensive sphincter of Oddi dysfunction, substantiating the need to consider comorbid pathology when selecting therapeutic strategies and predicting disease course.

Key words: bronchial asthma, chronic non-calculous cholecystitis, cholinergic regulation, adrenergic regulation, catecholamines, acetylcholinesterase, cortisol, comorbidity.

Вступ. Бронхіальна астма (БА) є важливою проблемою сучасної внутрішньої медицини, посідаючи провідне місце у структурі захворювань органів дихання. Це зумовлює її актуальність як в Україні, так і в усьому світі [1, 4]. Несприятлива епідеміологічна ситуація та тяжкий, неконтрольований перебіг БА часто обумовлені несвоєчасним діагностуванням хвороби на ранніх стадіях. Додатково на перебіг хвороби суттєво впливають такі чинники, як алергени, ксенобіотики, хронічні інфекційні осередки вірусного та бактеріального характеру, паразитарні інвазії, застосування побутової хімії з ферментами, надмірне та безконтрольне вживання медикаментів, активне або пасивне куріння, а також постійний стрес [3, 10].

Згідно з даними різних дослідників, комбінація бронхіальної астми та захворювань травної системи зустрічається у 8-50% випадків [4, 8]. При цьому гастроентерологічні хвороби двічі частіше діагностуються у пацієнтів з atopічною астмою, ніж з інфекційно-залежною формою.

У пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями легень і бронхів різні дослідники відзначають розвиток таких станів, як виразкова хвороба, ерозії шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічний гастрит, дуоденіт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ковзна грижа стравохідного отвору діафрагми, дуоденогастральний рефлюкс, порушення функцій печінки, а також запальні процеси в жовчовивідних шляхах і підшлунковій залозі [5]. Хронічний некаменевий холецистит (ХНХ), що поєднується з бронхіальною астмою (БА), має низку особливостей, зазначених у дослідженнях різних авторів. Зокрема, характерною є асептична природа запального процесу в жовчному міхурі (ЖМ), тісний взаємозв'язок між загостреннями ХНХ і БА. Захворювання проявляється більш уповільненим прогресуванням порівняно з перебігом астми, атипичним характером із менш вираженим больовим синдромом. Також спостерігається домінування дискінетичних явищ над запальними процесами, що призводить до формування дискінезій

ЖМ за гіпокінетичним типом [7, 9]. При наявності дискінезії жовчного міхура (ЖМ) за гіпокінетичним типом, що виникає на тлі базисної терапії бронхіальної астми (БА), спостерігається загострення симптомів хронічного некаменевого холециститу (ХНХ). Використання базисної терапії, яка включає β-адреноміметики та холінолітики, сприяє посиленню проявів гіпокінетичної дискінезії жовчного міхура [2, 6]. Актуальність дослідження зумовлена зростанням поширеності коморбідного перебігу бронхіальної астми та хронічного холециститу, що супроводжується взаємообтяжувальним впливом порушень автономної нервової регуляції на тонус бронхів і жовчовивідних шляхів.

Мета дослідження. Дослідити зміни адренергічної і холінергічної регуляції тонуру бронхів та жовчного міхура у пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного некаменевого холециститу та бронхіальної астми.

Матеріал і методи. Дослідження проведено у 92 хворих: 30 хворих на БА легкого та середньої важкості персистувального перебігу (1-ша група), 30 хворих на БА легкого та середньої важкості персистувального перебігу із коморбідним ХНХ у фазі загострення (2-га група), 32 хворих на ХНХ у фазі загострення (3-тя група), контрольна група – 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку.

Функцію вентиляції легень досліджували за допомогою сучасних комп'ютерних спірографів. Рівень порушення функції зовнішнього дихання оцінювали, аналізуючи показники зі спірограми та кривої «потік-об'єм». Для цього проводили порівняння отриманих даних з нормативами, відповідними віку, статі, зросту та масі тіла пацієнтів, як до, так і після фармакологічної проби з використанням сальбутамолу. Нормальними вважали показники в межах 80-120% від належних значень. Ультразвукове дослідження печінки, жовчного міхура та підшлункової залози провели у всіх пацієнтів (100%) за допомогою ультразвукового сканера. Стан катехоламіндепонування функції еритроцитів вивчали за методикою Г. І. Мардара

та Д. П. Кладієнка. Активність холінергічної системи оцінювали на основі рівня активності ферменту ацетилхолінестерази (АХЕ) у сироватці крові.

Результати та їх обговорення. У всіх хворих на БА, поєднаним перебігом БА та ХНХ та ХНХ було встановлено істотне переважання парасимпатичної нервової системи, про що свідчить встановлене вірогідне зниження активності АХЕ (табл. 1) у пацієнтів з ізольованим перебігом БА у 1,4 раза ($p < 0,05$), хворих із поєднаним перебігом БА та ХНХ – спостерігалось більш інтенсивне гальмування активності фермента – у 1,8 раза ($p < 0,05$), і у хворих на ХНХ 3-ї групи мали місце ідентичні зміни – зниження активності АХЕ у 1,6 раза ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці між групами ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать про те, що у пацієнтів з БА на тлі ХНХ, має місце холінергічний дисбаланс внаслідок встановленої за клінічними ознаками ваготної, а також внаслідок гальмування активності АХЕ. Даний вегетативний фон сприяє розвитку БА, гіперсекреції слизу бронхіальними залозами, дискринії, що було встановлено у обстежених хворих, недостатності скоротливої здатності ЖМ, розвитку гіпертонічної дисфункції СО і формуванню ХНХ. Розподіл пацієнтів залежно від ступеня тяжкості БА та проведений кореляційний аналіз показали вірогідну пряму залежність ступеня тяжкості БА (за показником ОФВ₁) від активності АХЕ ($r = 0,784$, $p < 0,05$).

Аналіз проведених досліджень виявив значні зрушення КДЕ в обстежених осіб. Так, КДЕ в осіб 1 та 2-ї груп була нижчою у 1,6 та 2,4 раза відповідно ($p < 0,001$) від групи ПЗО, в обстежених 3-ї групи – зміни були незначні – зниження на 14,6% ($p < 0,05$) порівняно з практично здоровими особами (таб. 1). Важливим є той факт, що у хворих 1 групи КДЕ була на 64,9% меншою, ніж у 2-й групі ($p < 0,001$). У хворих на БА виявлені особливості інтенсивності депонування КА залежно від наявності супровідного ХНХ. Зокрема, у хворих з ізольованим перебігом БА зареєстровано вірогідне зменшення кількості КА у перерахунку на один Ер в 1,5 раза

($p < 0,05$). У хворих на БА із ХНХ спостерігається зменшення кількості КА в перерахунку на 1 еритроцит у середньому у 3,0 раза від норми ($p < 0,05$), що 1,5 раза менше, ніж у пацієнтів 1-ї групи ($p < 0,05$). Зазначені вище зміни прослідковуються у хворих 3-ї групи – має місце незначне зменшення кількості КА в одному пересічному еритроциті на 13,0% ($p < 0,05$). Участь симпато-адреналової системи у патогенезі виникнення БА доведена, однак у пацієнтів з БА та ХНХ здатність депонування КА із приєднанням ХНХ істотно знизилась.

Дослідження концентрації кортизолу в сироватці крові у обстежених пацієнтів показало вірогідне зниження його вмісту в усіх групах спостереження (табл. 1). Зокрема, у пацієнтів 1-ї групи вміст кортизолу був нижчим від показника у ПЗО в 2,7 раза ($p < 0,05$), пацієнтів 2-ї групи – гальмування функціонального стану кори надниркових залоз було ще інтенсивнішим – вміст кортизолу був нижчим від показника у контролі у 3,7 раза ($p < 0,05$), у хворих 3-ї групи спостерігали максимальне зниження секреції кортизолу у 1,7 раза ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (табл. 1). Таким чином, одним із факторів ризику розвитку БА є істотне гальмування кортизол-синтетичної функції кори надниркових залоз. Ймовірно, це є одним із патогенетичних механізмів БА, зокрема прогресування запального процесу в бронхах, а також формування нечутливості β -адренорецепторів до впливу медіаторів симпато-адреналової системи та сприяння адренергічному дисбалансу. На підтвердження цієї гіпотези свідчать результати дослідження вмісту кортизолу в пацієнтів з поєднаним перебігом БА та ХНХ залежно від ступеня тяжкості бронхіальної астми.

Зокрема, у пацієнтів з БА II ст. концентрація кортизолу в крові була нижчою від показника у ПЗО у 2,3 раза ($p < 0,05$), пацієнтів з БА III ст. показник був знижений у 2,8 раза ($p < 0,05$) і у пацієнтів із БА II ст спостерігалось вірогідне максимальне зниження кортизол-синтетичної функції кори наднирників – у 3,7 раза ($p < 0,05$) із наявністю

Таблиця 1

Показники катехоламіндепонуальної функції еритроцитів, активності ацетилхолінестерази та вмісту кортизолу в сироватці крові у хворих на бронхіальну астму із супровідним хронічним некаменевим холециститом залежно від ступеня тяжкості бронхіальної астми, (M \pm m)

| Показники | ПЗО, n=30 | БА II ст., n=16 | БА III ст., n=14 | БА II ст. та ХНХ, n=12 | БА III ст. та ХНХ, n=18 |
|-----------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------------|----------------------------|
| К-ть КА в 1 ер., у.о. | 3,15 \pm 0,051 | 2,45 \pm 0,042* | 1,84 \pm 0,038** | 1,27 \pm 0,016**/** | 0,95 \pm 0,05**/**/# |
| АХЕ, мкмоль/год/л | 220,75 \pm 4,342 | 169,28 \pm 5,632* | 132,43 \pm 3,512** | 124,75 \pm 3,124**/** | 118,75 \pm 2,135**/**/# |
| Кортизол нмоль/л | 421,23 \pm 12,451 | 184,15 \pm 8,213* | 153,35 \pm 9,024** | 132,89 \pm 8,385**/** | 105,14 \pm 6,115**/**/# |

Примітка: * – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою здорових осіб; ** – відмінності вірогідні у порівнянні з показником у хворих на БА II ст; *** – відмінності вірогідні у порівнянні з показником у хворих на БА III ст.; # – відмінності вірогідні у порівнянні з показником у хворих на БА II ст. із ХНХ.

Таблиця 2

Коефіцієнти кореляції між показниками катехоламіндепонуальної функції еритроцитів, активністю ацетилхолінестерази, вмістом кортизолу в крові та показниками функції зовнішнього дихання, морфо-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на бронхіальну астму і хронічний некаменевий холецистит

| Показник і група хворих | Коефіцієнт кореляції | Значення Р |
|--|----------------------|------------|
| ОФВ ₁ -КДЕ | 0,732 | < 0,01 |
| ОФВ ₁ -АХЕ | 0,628 | < 0,01 |
| ОФВ ₁ -кортизол | 0,833 | < 0,01 |
| КДЕ-КС ЖМ | 0,627 | < 0,01 |
| КДЕ-НЖ | 0,613 | < 0,01 |
| КДЕ-ХХК | 0,525 | < 0,01 |
| АХЕ-тривалість 2-ї фази ЖВ | -0,836 | < 0,01 |
| АХЕ- ХХК | 0,738 | < 0,01 |
| Вміст кортизолу в крові- вміст сіалових кислот в жовчі | -0,725 | < 0,01 |

вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Проведений кореляційний аналіз вказує на наявність прямого значної сили кореляційного зв'язку між показником ОФВ₁ та вмістом кортизолу в крові у хворих на БА із супровідним ХНХ ($r = -0,725$, $p < 0,05$). Таким чином, у обстежених пацієнтів встановлено істотне гальмування синтезу та зниження вмісту в крові кортизолу, що корелює із ступенем тяжкості БА і є фактором ризику прогресування запального процесу в ЖМ.

У таблиці 2 наведено матрицю кореляційних зв'язків між показниками КДЕ, активністю АХЕ, вмістом кортизолу в крові та показниками функції зовнішнього дихання, морфо-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на БА і ХНХ.

Як показують статистичні дані, встановлено щільний прямий кореляційний зв'язок між показниками ОФВ₁ та вмістом кортизолу в крові, активністю АХЕ та КДЕ, тобто сприятливим тлом відносно розвитку БА та ХНХ є недостатність надниркових залоз (дефіцит у крові кортизолу), зниження активності АХЕ, що сприяє підсиленню ваготонії, а також наростаюча резистентність до КА (зниження КДЕ). У сильній взаємозалежності також корелюють показники КДЕ із скоротливою здатністю ЖМ, НЖ, ХХК. Встановлена обернено пропорційна залежність між показниками активності АХЕ та тривалістю спазму СО під час

2-ї фази ЖВ, а також пряма взаємозалежність між активністю АХЕ та ХХК, що доводить походження зазначених розладів внаслідок ваготонії. Встановлений негативний кореляційний взаємозв'язок між показником вмісту кортизолу в крові та вмістом сіалових кислот вказує на безпосереднє патогенетичне підґрунтя розвитку запальних змін в ЖМ та бронхах.

Висновки. Основою порушення регуляторних нейро-ендокринних та паракринних механізмів, які сприяють розвитку й прогресуванню бронхіальної астми, є холінергічний дисбаланс, що проявляється зниженням активності ацетилхолінестерази в крові, а також гіпертонічна дисфункція сфінктера Одді. До інших важливих факторів належать адренергічний дисбаланс, зокрема зменшення ступеня зворотності бронхоспазму при застосуванні інгаляцій β-адреноміметиків у разі коморбідного перебігу захворювання (12-13% на противагу 16-23% при ізольованому перебігу бронхіальної астми), а також зниження катехоламіндепонуальної функції еритроцитів. Ці зміни супроводжуються гіпокінетичною дисфункцією жовчного міхура та порушеннями в роботі кори наднирників, зокрема зменшенням концентрації кортизолу в крові. Усі зазначені механізми є сприятливими для розвитку і прогресування хронічного холециститу, який часто співіснує із гіпокінетичною дисфункцією жовчного міхура.

Література:

1. Величко В. І, Бажора Я. І, Данильчук Г. О. Поширеність коморбідних станів та модифікованих факторів ризику у пацієнтів з бронхіальною астмою. *Сімейна медицина*. 2019. 1(81), 119–122.
2. Крилач О. І. Патолофізіологічні зв'язки між шлунково-кишковою та дихальною системами при хронічних захворюваннях: діагностичні та терапевтичні виклики. *Астма та алергія*. 2025. 24(4), 53–70. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-4-53-70
3. Феценко Ю. І., Курик Л. М., Примушко Н. А., Канарський О. А., Турчина І. П., Крилач О. І. Клінічні особливості бронхіальної астми у хворих із коморбідною патологією органів травлення. *Астма та алергія*. 2023. № 1. С. 17–27. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/astm_2023_1_4.
4. Ahn, Kwangmi et al. Mendelian Randomization Analysis Reveals a Complex Genetic Interplay among Atopic Dermatitis, Asthma, and Gastroesophageal Reflux Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2023. Vol. 207,2, 130–137. doi:10.1164/rccm.202205-09510C

5. Baljet E., Luijckx H., van den Bemt L., Schermer T. R. Chronic comorbid conditions and asthma exacerbation occurrence in a general population sample. *NPJ primary care respiratory medicine*, 2023. 33(1), 29. <https://doi.org/10.1038/s41533-023-00350-x>
6. Kankaanranta, Hannu et al. Comorbidity Burden in Severe and Nonsevere Asthma: A Nationwide Observational Study (FINASTHMA). *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 2024. vol. 12,1, 135–145. e9. doi:10.1016/j.jaip.2023.09.034
7. Kim J.-H., Park B.Y., et al. Comorbidities associated with adult asthma according to severity: analysis of NHISS data. *Journal of Thoracic Disease*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 1142–1158. DOI: 10.21037/jtd-24-1531.
8. Leblanc, Normand. β -Adrenergic Receptor Antagonism of Cholinergic Stimulation of Airway Smooth Muscle Contraction: An Old Receptor Requires a Fresh Look. *Function (Oxford, England)* vol. 4,2 zqad006. 2023, doi:10.1093/function/zqad006.
9. Listyoko A. S., Okazaki R., Harada T., Inui G., Yamasaki A. Exploring the association between asthma and chronic comorbidities: impact on clinical outcomes. *Frontiers in medicine*, 2024. 11, 1305638. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1305638>
10. Maselli D. J., Sherratt J., Adams S. G. Comorbidities and multimorbidity in asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*, 2025. 31(3), 270–278. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000001162>

Дата першого надходження статті до видання: 24.11.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 08.12.2025

Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025