

УДК 616.248-085

**М. І. Гуменюк¹, О. Я. Дзюблик¹, Л. С. Мхітарян², Н. М. Недлінська¹,
В. А. Ячник¹, О. Б. Кучменко², І. Н. Євстратова², Г. Б. Капітан¹, О. В. Денисова¹**

¹ ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

² ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Патогенетичні аспекти лікування вірусіндукованого загострення хронічного бронхіту

Ключові слова: хронічний бронхіт, загострення, вірус, антиоксидантна система.

Відповідно до сучасних уявлень, хронічний бронхіт (ХБ) – це хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, що супроводжується підвищеною продукцією мокротиння, зміною його фізико-хімічних властивостей та проявляється хронічним кашлем, що триває 8 тиж на рік упродовж останніх 2 років [1]. Характерною рисою ХБ та однією з найчастіших причин звернення пацієнтів за медичною допомогою є виникнення загострень цієї недуги [2, 3]. Встановлено, що пацієнти з ХБ в середньому мають від одного до чотирьох і більше загострень упродовж року, причому їх частота з віком може прогресивно збільшуватись [3]. Саме частота загострень ХБ є одним із найважливіших факторів, що зумовлюють якість життя хворих [4–6].

Останнім часом все більше уваги привертає роль вірусної інфекції у загостренні ХБ. Вважають, що 15–40 % випадків інфекційних загострень (ІЗ) ХБ зумовлені вірусними або вірусно-бактеріальними етіопатогенами [6].

Відповідно до сучасних уявлень про етіопатогенез загострення ХБ, в лікуванні таких хворих слід використовувати комплекс заходів, які забезпечать боротьбу з етіологічним чинником загострення, відновлення дренажної функції бронхів, зниження інтоксикації та протизапальний ефект лікування [7–9]. Тому, згідно з рекомендаціями сучасних міжнародних консенсусів, основним принципом лікування пацієнтів з ІЗ ХБ є муколітична та антибактеріальна терапія [8–10] і, за необхідності, бронходилатуюча та протизапальна [11].

У клінічній практиці антибактеріальна терапія пацієнтів з ІЗ ХБ та хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), як правило, є емпіричною, тому розроблені орієнтири, що дають змогу обґрунтувати її призначення. Найбільш практичними у цьому відношенні є ознаки, що характеризують клінічну

ситуацію та дають змогу орієнтовно диференціювати різні варіанти загострень ХБ. Відповідно до них, основними показаннями для призначення антибактеріальної терапії при ІЗ ХБ/ХОЗЛ є наявність гнійного мокротиння, збільшення його кількості та поява задишки (I та II тип загострення ХБ за N. Anthonisen), а також тяжке загострення з ознаками гострої дихальної недостатності [8–10].

Що стосується медикаментозної терапії вірусного загострення ХБ, а також змішаного вірусно-бактеріального загострення, то на теперішній час однозначних даних щодо ефективності призначення певних протівірусних препаратів у літературі немає [9].

На сьогодні не розроблено ефективних схем лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у хворих на ХБ, про що свідчить подальше збільшення частоти та тяжкості загострень ХБ, які потребують госпіталізації та проведення інтенсивної терапії, зростання кількості ускладнень. Основними методами лікування і профілактики ГРВІ вважають етіотропну антивірусну терапію та стимуляцію неспецифічної резистентності організму хворого, вакцинацію [7–10].

Перспективним є використання в схемах лікування хворих з ІЗ ХБ не тільки препаратів, які впливають на етіологічний чинник захворювання, але й засобів, що сприяють підвищенню неспецифічної резистентності організму хворого та чинять загальнозміцнювальну дію [11–13]. Останнім часом багато уваги приділяється вивченню механізму дії при захворюваннях легень одного з найважливіших медіаторів дихальної системи – оксиду азоту (NO) [12, 14]. Важливим аспектом дії NO є його вплив на стан хворих з гіпоксією і метаболічним ацидозом. Оксид азоту, що виділяється ендотеліальними клітинами, запобігає внутрішньосудинному тромбоутворенню шляхом інгібування

адгезії, активації та агрегації тромбоцитів; регулює судинний опір за рахунок розширення дрібних артерій та артеріол; нейтралізує бронхоконстрикторний вплив ацетилхоліну та чинить пряму бронходилатуючу дію [11–15].

Обмін NO безпосередньо залежить від вмісту амінокислоти L-аргініну (α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота), яка належить до класу умовно незамінних амінокислот і є активним і різнобічним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, який каталізує синтез NO в ендотеліоцитах та ін. NO активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин; знижує активацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин; пригнічує синтез протейнів адгезії VCAM-1 і MCP-1 і запобігає таким чином утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок; пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладеньком'язових клітин судинної стінки. Також аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендogenous стимулятора оксидантного стресу; стимулює діяльність тимусу, який продукує Т-клітини, регулює вміст глюкози в крові під час фізичного навантаження, сприяє корекції кислотно-лужної рівноваги. Ця амінокислота є одним з основних субстратів у циклі синтезу сечовини в печінці. Гіпоамоніємічний ефект реалізується шляхом активації перетворення аміаку на сечовину. Має гепатопротекторну дію завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній і мембраностабілізуючій активності, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах [12, 15, 16].

Незамінним донатором аргініну є вітчизняний препарат L-аргініну аспаратат. Завдяки вмісту L-аргініну препарат виявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозбереження [14, 16]. Незважаючи на вплив L-аргініну на основні ланки патогенезу ІЗ ХБ, літературні дані щодо його використання у хворих з вірусіндукованим загостренням ХБ відсутні.

Всі ці питання обумовили відповідну мету наукового дослідження – оцінити інтенсивність вільнорадикальних окислювальних процесів і стан ферментних антиоксидантних систем у пацієнтів з ІЗ ХБ вірусної етіології та розробити патогенетично обґрунтований підхід для підвищення ефективності їх лікування.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом вивчення були пацієнти з ІЗ ХБ та біологічний матеріал, отриманий від цих хворих – мазки або змиви зі слизової оболонки носової порожнини, мокротиння, кров. У дослідження включали пацієнтів лише за умови їх добровільної згоди з метою та обсягом запланованих обстежень, необхідністю призначення антиінфекційної терапії та можливим ризиком виникнення її побічних ефектів.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- вік старше 18 років;
- наявність інформованої згоди з підписом пацієнта про бажання брати участь у даному дослідженні;
- наявність у пацієнта ІЗ ХБ (збільшення кількості мокротиння, посилення його гнійного характеру, посилення кашлю, лихоманка, ГРВІ в анамнезі);
- підтверджений за результатами клінічного та/або лабораторного методів дослідження інфекційний характер загострення ХБ.

Критерії невключення пацієнтів у дослідження:

- неінфекційний характер загострення ХБ;
- проведення протівірусної та антибактеріальної терапії впродовж останніх 2 міс з приводу іншого захворювання;
- наявна або передбачувана непереносимість препаратів дослідження;
- наявність у пацієнта пневмонії, тяжких супутніх захворювань: туберкульозу, онкологічних захворювань, ВІЛ/СНІДу, алкогольної та наркотичної залежності, декомпенсованої серцевої, печінкової, ниркової недостатності та ін.;
- відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Для визначення особливостей перебігу та характеру ІЗ ХБ використовували діагностичний алгоритм, який охоплював анамнестичні, клінічні дані, а також дані функціонального обстеження легень (спірометрія) [17].

У роботі використали комплекс методичних підходів для визначення вірусних збудників, що охоплював сучасні експрес-методи індикації вірусів та вірусних антигенів у клінічному матеріалі – «швидкі» тести на основі імунохроматографічного методу (ІХА-тести) та молекулярно-біологічну діагностику (полімеразну ланцюгову реакцію з фіксацією результату в реальному часі (realtime-PCR) або з використанням агарозного гелю та забарвленням зразків ДНК бромідом етидію) [18, 19].

Дослідження інтенсивності процесів вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ) та білків, а також активності ферментів антиоксидантного захисту виконане в лабораторії молекулярної біохімії відділу фундаментальних досліджень ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» НАМН України» з використанням загальноприйнятих спектрофотометричних та спектрофлуориметричних методів аналізу за допомогою спектрофотометра СФ-46 (фактична похибка вимірювання величин $\delta = \pm 1 \%$) та спектрофлуориметра МРФ-4 (фактична похибка вимірювання величин $\delta = \pm 1 \%$).

Для характеристики інтенсивності процесів вільнорадикального окислення в сироватці крові визначали вміст кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів – тіобарбітурової кислотно-(ТБК)-позитивних сполук (у тому числі малонового діальдегіду; МДА) та продуктів вільнорадикального окислення білків – 2,4-динітрофенілгідразонів (2,4-ДФГ), а також ступінь перекисної модифікації ліпопротеїнів низької та дуже низької густини (ЛПНГ і ЛПДНГ) за методами [20,

21]. Оцінювали також активність ферменту мієлопероксидази (МПО) – одного з важливих біохімічних маркерів інтенсивності запального процесу і наявності оксидативного стресу, який секретується активованими нейтрофілами [22]. Про стан ферментної ланки антиоксидантної системи організму робили висновок за активністю супероксиддисмутази (СОД; фермент, що каталізує реакцію дисмутації двох супероксидних аніон-радикалів з утворенням перекису водню) і каталази (фермент, що каталізує реакцію розщеплення молекули перекису водню з утворенням води) [23, 24].

Референтні значення біохімічних показників ВРПОЛ, що досліджували: МДА – 7,8–9,2 мкмоль/мл; каталаза – 10,5–14,5 ум. од./л; дієнові кон'югати в ЛПНГ, ЛПДНГ – 0,3–0,9 ум. од.; СОД – 1700–2200 ум. од./л; 2,4-ДФГ – 4,5–7,5 ум. од./л; МПО – 0,00126–0,00310 ум. од./хв.

Для вирішення завдань дослідження були обстежені та проліковані 20 пацієнтів з нетяжким ІЗ ХБ. Чоловіків було (42,1 ± 4,5) %, середній вік пацієнтів становив (43,0 ± 1,3) року. Усі пацієнти проходили лікування в амбулаторних або стаціонарних умовах ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

Основу медикаментозної терапії пацієнтів з ІЗ ХБ складали антиінфекційний хіміопрепарат (інгаляційний антисептик декаметоксин – декасан, «Юрія-Фарм») у поєднанні з муколітиком амброксол – лазолван, Boehringer Ingelheim. Частиці пацієнтів додатково щодня перорально призначали амінокислотний препарат L-аргініну аспартат – тівортін, «Юрія-Фарм» – у фармакопейно припустимій дозі та режимі. За наявності супутніх захворювань пацієнтам призначали/корегували відповідну медикаментозну терапію.

Як противірусну терапію застосовували інгаляції (через небулайзер) антисептичного препарату декаметоксину в дозі 2 мл 0,02 % розчину 2–3 рази на добу протягом 5–7 днів. Для муколітичної терапії використовували препарат амброксол (у дозі 30 мг 3 рази на добу перорально) протягом 7–10 днів.

L-аргінін (α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота) – амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних амінокислот і є активним і різнобічним клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму, виявляє важливі протекторні ефекти при критичному стані організму.

Для визначення доцільності та ефективності використання в комплексному лікуванні пацієнтів з ІЗ ХБ вірусної етіології амінокислотного препарату L-аргініну аспартату обстежили та пролікували 20 пацієнтів у порівнянні з 10 практично здоровими особами (донорами). Пацієнти були розподілені на 2 групи порівняння: до 1-ї групи включено 10 пацієнтів, яким проводили комбіновану терапію (муколітичну в поєднанні з інгаляціями декаметоксину); до 2-ї – 10 пацієнтів, яким до цієї терапії додатково призначали L-аргініну аспартат у дозі 5 мл (1 г) 4 рази на день перорально протягом 10 днів. Віково-статевий склад

пацієнтів, ступінь тяжкості перебігу ІЗ ХБ в обох групах були порівнянними.

Клінічну ефективність терапії визначали за результатами аналізу комплексу клініко-функціональних та лабораторних показників з урахуванням критеріїв, які наведені в Європейському посібнику з клінічної оцінки антимікробних лікарських засобів [25]. Клінічно ефективним лікування вважали, якщо після завершення дослідження повністю зникла (одужання) або значно зменшувалась (покрашення) вираженість симптомів та функціональних ознак загострення захворювання. Під час оцінки клінічної ефективності застосування декаметоксину і L-аргініну враховували результати терапії пацієнтів, які закінчили курс лікування препаратами дослідження, а також тих, що припинили прийом препаратів через їхню неефективність та/або розвиток серйозних небажаних явищ.

Усі отримані результати досліджень накопичували у розробленій нами електронній базі даних на основі програми Excel, що дало змогу проаналізувати отримані результати з використанням методів варіаційного аналізу. Описова статистика (кількість спостережень, середнє значення, похибка середнього значення, частота, процент) наведена для усіх показників аналізу з урахуванням їх типу (кількісний, якісний) [98]. Достовірність змін показників для кожної групи перевіряли з використанням парного t-критерію Стюдента (для незалежних спостережень і зв'язаних серій спостережень), критерію Фішера (для розподілень, далеких від нормальних, і за кількості спостережень менше 30), а також критерію Манна – Уїтні (при порівнянні якісних показників). Усі статистичні тести виконували для двобічного рівня статистичної значущості ($p < 0,05$) [26].

Наукові дослідження виконували за рахунок державного бюджету.

Результати та їх обговорення

Для встановлення частоти ІЗ ХБ вірусної етіології та виявлення спектру основних вірусних етіологічних агентів ІЗ ХБ проводили скринінгове вірусологічне обстеження усіх пацієнтів, що були включені в дослідження. За даними лабораторного обстеження, з 80 пацієнтів у 35 ((43,7 ± 5,5) %) ідентифікували вірусні етіопатогени. Найбільшу етіологічну значущість серед вірусних збудників мали аденовірус – у (34,3 ± 8,0) % випадків та риновірус – у (28,6 ± 7,6) %. Значно рідше виявляли вірус грипу А та В – у (11,4 ± 5,4) % та (5,7 ± 3,9) % випадків відповідно; респіраторно-синцитіальний вірус – (8,6 ± 4,7) %; метапневмовірус та вірус парагрипу – (5,7 ± 3,9) % випадків кожний. Із 35 пацієнтів з ідентифікованим вірусним збудником ІЗ ХБ 20 були відібрані для поглибленого вивчення процесів вільнорадикального окислення та системи антиоксидантного захисту.

Усім пацієнтам проводили клініко-функціональне та лабораторне обстеження, біохімічне дослідження проводилося для визначення впливу комплексної

терапії із застосуванням антисептичного препарату декаметоксину й амінокислотного препарату L-аргініну аспартату на інтенсивність вільнорадикальних окислювальних реакцій і стан ферментних антиоксидантних систем у порівнянні із застосуванням у комплексній терапії лише препарату декаметоксину. Для цього використовували загальноприйнятні спектрофотометричні та спектрофлуориметричні методи аналізу.

Порівняльні результати ефективності лікування пацієнтів з ІЗ ХБ вірусної етіології наведені в таблицях 1 і 2.

У таблиці 1 наведена динаміка клініко-функціональних показників ефективності лікування пацієнтів 1-ї та 2-ї груп з ІЗ ХБ вірусної етіології. Ці дані свідчать, що застосування L-аргініну аспартату в комплексному лікуванні пацієнтів з ІЗ ХБ вірусної етіології має суттєві статистично-вірогідні переваги у порівнянні з пацієнтами, які приймали антисептичний препарат декаметоксин і муколітик. Тривалість загострення в середньому скоротилась на 2,4 дня ($p < 0,05$), інтоксикаційного синдрому – на 1,3 дня ($p < 0,05$), катаральних змін носоглотки – на 1,3 дня ($p < 0,05$). Також спостерігалась тенденція до швидшого припинення кашлю і виділення мокротиння.

За результатами проведених до лікування біохімічних досліджень (табл. 2) встановили, що у пацієнтів з ІЗ ХБ відбувається інтенсифікація вільнорадикальних окислювальних реакцій та зменшення активності ферментів антиоксидантного захисту, що може призводити до розвитку оксидативного стресу. На це вказує вірогідне зростання вмісту в крові пацієнтів кінцевих продуктів ПОЛ: ТБК-позитивних продуктів – в середньому на 18,0–21,0 %; продуктів вільнорадикального

Показники	Пацієнти 1-ї групи (n = 10)	Пацієнти 2-ї групи (n = 10)
	Абс., %	Абс., %
Тривалість симптомів інтоксикації (дні)	3,8 ± 0,3	2,5 ± 0,3 ²
Тривалість катаральних змін у носоглотці (дні)	6,2 ± 0,3	4,9 ± 0,3 ²
Тривалість кашлю (дні)	5,2 ± 0,3	4,4 ± 0,3 ¹
Тривалість виділення мокротиння (дні)	4,7 ± 0,3	3,9 ± 0,3 ¹
Тривалість загострення (дні)	7,3 ± 0,3	4,9 ± 0,2 ²

Примітки: ¹ p < 0,05 порівняно з такими пацієнтами 1-ї групи; ² p > 0,05 порівняно з такими пацієнтами 1-ї групи.

окислення білків – на 80,0–86,0 %; а також величини індексу перекисної модифікації ЛПНГ і ЛПДНГ – в середньому на 65–67 % порівняно з контрольними величинами у донорів. Ці дані вказують на модифікацію структури та функціонального стану білків сироватки крові, таких як альбуміни, глобуліни, фібриноген, плазмін, біологічно активні сполуки білкової природи, ферменти, гормони та ін. У зв'язку з окисленням їх N-кінцевої частини виникає можливість набуття ними антигенних властивостей та розвитку аутоімунних реакцій.

Показники	Донори (n = 10)	Пацієнти 1-ї групи (n = 10)		Пацієнти 2-ї групи (n = 10)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Продукти вільнорадикального окислення білків, ум. од./мл	3,94 ± 0,2109	7,14 ± 0,4222 ¹	5,04 ± 0,2358 ^{1,2}	7,33 ± 0,4093 ¹	4,02 ± 0,2758 ²
Продукти ВРПОЛ (ТБК-позитивні продукти, МДА), мкмоль/мл	8,722 ± 0,1795	10,5280 ± 0,2661 ¹	9,7290 ± 0,1342 ^{1,2}	10,2960 ± 0,2547 ¹	8,8950 ± 0,1264 ²
Активність каталази, ум. од./л	10,6180 ± 0,4137	8,4620 ± 0,6024 ¹	9,4670 ± 0,3566 ¹	8,0380 ± 0,6049 ¹	10,45 ± 0,3908 ²
Активність СОД, ум. од./мл	1237,6 ± 73,1501	856,9 ± 40,5667 ¹	1059,80 ± 57,3438 ^{1,2}	798,8 ± 47,1581 ¹	1434,4 ± 80,3338 ^{1,2}
Активність МПО, ум. од./хв	0,0218 ± 0,0046	0,0865 ± 0,0105 ¹	0,05 ± 0,0064 ^{1,2}	0,0866 ± 0,0096 ¹	0,0290 ± 0,0056 ^{1,2}
Індекс перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів (ЛПНГ + ЛПДНГ), ум. од./мг ліпідів	2,22 ± 0,09	3,72 ± 0,17 ¹	3,35 ± 0,12 ^{1,2}	3,71 ± 0,19 ¹	2,76 ± 0,16 ^{1,2}

Примітки: ¹ різниця достовірна порівняно з контрольною групою, p < 0,05; ² різниця достовірна порівняно з групою пацієнтів до лікування, p < 0,05.

Вільнорадикальна модифікація білків системи гемостазу та фібринолізу є можливою причиною змін гемореологічних властивостей крові пацієнтів з ІЗ ХБ вірусної етіології. Окрім того, отримані дані свідчать про підвищення атерогенного потенціалу крові у зв'язку зі значним зростанням індексу перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів.

Привертає увагу різке (майже в 4 рази) зростання активності МПО, яка міститься в азурофільних гранулах нейтрофілів, а також в моноцитах та деяких типах тканинних макрофагів. Після активації фагоцитів відбувається їх дегрануляція, і МПО секретується або всередину фагосоми, або в позаклітинний простір. МПО є важливою складовою антимікробної активності фагоцитів, що забезпечує вроджений неспецифічний імунітет. Оскільки МПО є катіонним білком, вона може зв'язуватися з від'ємно зарядженою клітинною мембраною, зокрема ендотеліоцитів, і за наявності субстрату спричинити окисне пошкодження тканин у осередках запалення. Така активація прооксидантних процесів відбувається на тлі значного пригнічення активності ферментних антиоксидантних систем: каталази – на 20,0–24,0 %, СОД – на 31,0–34,0 % порівняно з контрольними величинами активності цих ферментів у донорів.

Проведене лікування призвело до нормалізації показників порівняно з такими до початку курсу лікування у пацієнтів з ІЗ ХБ. Так, вміст кінцевих продуктів ПОЛ і вільнорадикального окислення білків під впливом комбінованої терапії (антисептик і муколітик) зменшився відповідно на 9,0 і 53,0 % порівняно з їх значеннями до початку курсу лікування. При цьому в бік нормалізації змінилися також величини активності МПО, які, тим не менш, залишились вірогідно вищими за контрольні величини на 129,0 %. Під впливом лікування значно змінилась активність антиоксидантних ферментів у бік нормалізації: активність каталази майже досягла контрольного рівня, залишаючись нижчою на 11,0 %, а активність СОД в кінці курсу лікування залишилась на 14,0 % нижчою за контроль. Ці результати дозволяють стверджувати, що під впливом даної терапії у пацієнтів з ІЗ ХБ відбуваються позитивні зрушення стану вільнорадикальних окислювальних систем і антиоксидантної системи захисту. В результаті цього зменшується інтенсивність оксидативного стресу, проте показники, що характеризують ці процеси, не повністю нормалізуються, і деякі з них вірогідно відрізняються від контрольних величин.

У пацієнтів, яким додатково до комплексної терапії призначали амінокислотний препарат L-аргініну аспартат, також відмічається нормалізація вільнорадикальних процесів, активності антиоксидантних ферментних систем, і, як результат, зменшення ступеня вираженості оксидативного стресу в організмі пацієнтів. Так, у пацієнтів 2-ї групи після курсу лікування вміст кінцевих продуктів ПОЛ і вільнорадикального окислення білків не відрізнявся від контрольних величин. Активність каталази також вірогідно не відрізнялась від контрольних величин, що вказує

на повне відновлення її функціональної активності. Важливо відмітити, що активність СОД не тільки повністю відновилась порівняно з вихідним рівнем, але й на 16,0 % перевищила контрольні величини. Тобто, під впливом комплексного лікування з включенням препарату L-аргініну аспартату відбувається активація антиоксидантних захисних систем організму.

За цих умов встановлено також зменшення вираженості змін активності МПО та величини індексу перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів у бік їх нормалізації. Активність цього ферменту до початку лікування на 297,0 % перевищувала контрольний рівень, після лікування – всього на 33,0 %, що свідчить про зменшення інтенсивності оксидативного стресу і запального процесу в організмі пацієнтів. Така сама направленість змін індексу перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів спостерігалась під впливом курсового лікування з включенням препарату L-аргініну аспартату. Цей показник після курсового лікування зменшився та відрізнявся від контролю на 24,0 %, тоді як до початку курсу терапії перевищував контроль на 67,0 %.

Наведені в таблиці 2 дані свідчать про позитивну дію на процеси вільнорадикального окислення та активність ферментів антиоксидантного захисту організму як основного лікування (антисептик, муколітик), так і терапії з додаванням препарату L-аргініну аспартату. Водночас остання, за результатами досліджень, була ефективнішою у порівнянні з групою пацієнтів, які отримували основне лікування без включення цього препарату. При цьому абсолютні значення зрушень усіх показників, що вивчались, у бік їх нормалізації при лікуванні з додаванням препарату L-аргініну вірогідно відрізнялись від таких у пацієнтів, що отримували тільки основне лікування. Такий ефект, можливо, пов'язаний з багатогранним механізмом дії амінокислоти L-аргініну аспартат на метаболічні процеси в організмі людини. Зокрема, L-аргініну аспартат виявляє ендотелій-протекторну дію, зменшуючи ендотеліальну дисфункцію, сприяє покращенню функціонального стану макрофагальної фагоцитарної системи, збільшенню продукції Т-клітин, зростанню бронхіальної прохідності, покращенню мікроциркуляції в легенях тощо.

Висновки

Отже, застосування у комплексному лікуванні пацієнтів з ІЗ ХБ вірусної етіології L-аргініну аспартату у фармакопейно припустимій дозі та режимі дає змогу значною мірою уникнути значного прооксидантного впливу запального процесу, спричиненого загостренням хвороби, та скоротити тривалість загострення в середньому на 2,4 дня ($p < 0,05$); інтоксикаційного синдрому – на 1,3 дня ($p < 0,05$); катаральних змін носоглотки – на 1,3 дня ($p < 0,05$) і достовірно значно зменшити інтенсивність процесів вільнорадикального окислення та збільшити активність антиоксидантних ферментних систем, тобто зменшити вираженість оксидативного стресу.

Список літератури

1. Кокосов, А. Н. Определение и классификация хронического бронхита [Текст] // Хронические обструктивные болезни легких. Под ред. А. Г. Чучалина. — М.: БИНОМ, 1999. — 512 с.
2. Characterisation of exacerbations of chronic bronchitis and COPD in Europe: the GIANT study [Text] / M. Miravittles [et al.] // *Theor. Adv. Respir. Dis.* — 2009. — № 3, Vol. 6. — P. 267–277.
3. Vestbo, J. Chronic bronchitis: so much more than just a smoker's cough [Text] / J. Vestbo // *Int J Tuberc Lung Dis.* — 2014. — Vol. 18, № 7 — P. 760.
4. Holm, M. Incidence of chronic bronchitis: a prospective study in a large general population [Text] / M. Holm, K. Torén, E. Andersson // *Int J Tuberc Lung Dis.* — 2014. — Vol. 7, № 18. — P. 870–875.
5. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis [Text] / P. Ball [et al.] // *Am J Med.* — 1995. — Vol. 88, № 1. — P. 61–68.
6. Овчаренко, С. И. Возможно ли улучшение качества жизни больных хронической обструктивной болезнью легких при проведении антиоксидантной терапии? [Текст] / С. И. Овчаренко, В. А. Капустина // *Лечащий врач.* — 2010. — № 9. — С. 10–12.
7. Авдеев, С. Н. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: руководство для практикующих врачей [Текст] / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин, В. В. Архипов // Под общ. ред. А. Г. Чучалина; М-во образования РФ. — М.: ЛитТерра, 2004. — 874 с.
8. Авдеев, С. Н. Роль бактериальной инфекции и выбор антибиотиков при обострении хронического бронхита [Текст] / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // *Consilium medicum.* — 2000. — № 2. — С. 418–426.
9. Страчунский, Л. С. Антибактериальная терапия. Практическое руководство [Текст] / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — М.: ЛитТерра, 2000. — 190 с.
10. Antibiotic therapy in elderly patients with acute exacerbation of chronic bronchitis [Text] / T. E. Albertson [et al.] // *Expert Review Resp Med.* — 2009. — Vol. 5, № 3. — P. 539–548.
11. Чучалин, А. Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции [Текст] / А. Г. Чучалин // *Пульмонология.* — 2004. — № 3. — С. 111–116.
12. Звягина, Т. В. Клиническое значение изменений метаболизма оксида азота в пульмонологии [Текст] / Т. В. Звягина, Т. В. Аникеева, Т. М. Белоконь // *Укр. пульмонол. журн.* — 2002. — № 1. — С. 66–68.
13. Бабушкина, А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины [Текст] / А. В. Бабушкина // *Укр. мед. часопис.* — 2009. — № 6. — С. 43–48.
14. Аргинин в медицинской практике [Текст] / Ю. М. Степанов [и др.] // *Журн. АМН України.* — 2004. — № 10 (1). — С. 340–352.
15. Chatterjee, A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiological regulation [Text] / A. Chatterjee, J. D. Catravas // *Vascul. Pharmacol.* — 2008. — № 49 (4–6). — P. 134–140.
16. Ячник, А. І. Фізіологічні аспекти оксиду азоту при порушеннях легеневого кровообігу та роль L-аргініну в корекції його синтезу [Текст] / А. І. Ячник, М. І. Гуменюк, А. Д. Чопчик // *Укр. пульмонол. журн.* — 2008. — № 1. — С. 40–44.
17. Клемент, Р. Ф. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии [Текст]: методические рекомендации / Р. Ф. Клемент, Н. А. Зильбер. — Санкт-Петербург, 1993. — 47 с.
18. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия [Текст] / Под ред. О. И. Киселева. — СПб.: Медицина, 2003. — 245 с.
19. Выявление респираторных вирусов человека в биологических образцах методом мультиплексной ПЦР [Текст] / А. А. Никонова [и др.] // *Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней.* — 2006. — № 8. — С. 737–741.
20. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения [Текст] / Е. Е. Дубинина [и др.] // *Вопросы мед. химии.* — 1995. — Т. 41. — С. 24–26.
21. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты [Текст] / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии.* Под ред. В. Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 66.

References

1. Kokosov AN. Opredelenie i klassifikatsiya khronicheskogo bronkhita (Definition and classification of chronic bronchitis). *Khronicheskie obstruktivnye bolezni legkikh (COPD)*. Chuchalin AG, editor. Moscow: ZAO «Izdatel'stvo BINOM»; 1999. 512 p.
2. Miravittles M, et al. Characterisation of exacerbations of chronic bronchitis and COPD in Europe: the GIANT study. *Theor Adv Respir Dis.* 2009;3(6):267–277.
3. Vestbo J. Chronic bronchitis: so much more than just a smoker's cough. *Int J Tuberculous Lung Disease.* 2014;18(7):760p.
4. Holm M, Torén K, Andersson E, Holm M. Incidence of chronic bronchitis: a prospective study in a large general population. *Int. J Tuberc Lung Dis.* 2014;7(18):870–875.
5. Ball P, et al. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Am J Med.* 1995;88(1):61–68.
6. Ovcharenko SI, Kapustina VA. *Vozmozhno li uluchshenie kachestva zhizni bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh pri provedenii antioksidantnoy terapii? (Is it possible to improve quality of life of patients with COPD by antioxidant therapy?)* *Lechashchiy vrach.* 2010;9:10–12.
7. Avdeev SN, Chuchalin AG, Arkhipov VV. *Ratsional'naya farmakoterapiya zabolevaniy organov dykhaniya: rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey (Rational pharmacotherapy of respiratory diseases: the management for the practitioners)*. Chuchalin AG, editor. M-vo obrazovaniya RF. Moscow: LitTerra; 2004. 874 p.
8. Avdeev SN, Chuchalin AG. *Rol' bakterial'noy infektsii i vybor antibiotikov pri obostrenii khronicheskogo bronkhita (The role of a bacterial infection and the choice of antibiotics in exacerbation of chronic bronchitis)*. *Consilium medicum.* 2000; 2: 418–426.
9. Strachunskiy LS, Belousova YuB, Kozlova SN. 3rd editors. *Antibakterial'naya terapiya. Prakticheskoe rukovodstvo (Antibacterial therapy. Practical guidance)*. Moscow: LitTerra; 2000. 190 p.
10. Albertson TE, et al. Antibiotic therapy in elderly patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Expert Rev Respir Med.* 2009;5(3):539–548.
11. Chuchalin AG. *Sistema oksidanty-antioksidanty i puti medikamentoznoy korektsii (The system of oxidizers-antioxidants and ways of medicamentous correction)*. *Pul'monologiya.* 2004;3:111–116.
12. Zvyagina TV, Anikeeva TV, Belokon' TM. *Klinicheskoe znachenie izmeneniy metabolizma oksida azota v pul'monologii (Clinical role of nitric oxide metabolism in pulmonology)*. *Ukr pul'monol zhurn.* 2002;1:66–68.
13. Babushkina AV. *L-arginin s tochki zreniya dokazatel'noy meditsiny (L-arginine from the viewpoint of evidence-based medicine)*. *Ukr Med Chasopis.* 2009;6:43–48.
14. Stepanov YuM, et al. *Arginin v meditsinskoy praktike (Arginine in medical practice)*. *Zhurn. AMN Ukraini.* 2004;10(1):340–352.
15. Chatterjee A, Catravas JD. *Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiological regulation*. *Vascul Pharmacol.* 2008;49(4–6):134–140.
16. Yachnik AI, Gumenyuk MI, Chopchik AD. *Fiziologichni aspekti oksidu azotu pri porushennyakh legenevogo krovoobigu ta rol' L-argininu v korektsii yogo sintezu (Physiological aspects of nitric oxide in disturbances of pulmonary circulation and role of L-arginine in correction of its synthesis)*. *Ukr pul'monol zhurn.* 2008;1:40–44.
17. Klement RF, Zil'ber NA. *Funktsional'no-diagnosticheskie issledovaniya v pul'monologii (Functional diagnostic tests in pulmonology)*. Sankt-Peterburg. 1993. 47 p.
18. *Gripp i drugie respiratornye virusnye infektsii: epidemiologiya, profilaktika, diagnostika i terapiya (Flu and other respiratory viral infections: epidemiology, prevention, diagnostics and therapy)*. Kiseleva OI, editor. Sankt-Peterburg: Meditsina; 2003. 245 p.
19. Nikonova AA, et al. *Vyyavlenie respiratornykh virusov cheloveka v biologicheskikh obraztsakh metodom mul'tipleksnoy PTsR (Detection of human respiratory viruses in biological samples by method of multiplex PCR)*. *Aktual'nye voprosy epidemiologii infektsionnykh bolezney.* 2006;8:737–741.
20. Dubinina EE. *Okislitel'naya modifikatsiya belkov syvorotki krovi cheloveka, metod ee opredeleniya (Oxidizing modification of proteins of human serum, method of its definition)*. *Voprosy med khimii.* 1995;41:24–26.

22. Новые подходы к определению концентрации и пероксидазной активности миелопероксидазы в плазме крови человека [Текст] / И. В. Горудко [и др.] // Биоорганическая химия. — 2009. — Т. 35, № 5. — С. 629–639.

23. Определение активности каталазы в крови [Текст] / Методы исследований в профпатологии. Под ред. О. Г. Архиповой. — М.: Медицина, 1988. — С. 156–157.

24. Misra, H. Metode of determinate superoxiddismutase activity in humen erythrocytes [Text] / H. Misra, I. Fridovich // J. Biol. Chem. — 1972. — № 244. — P. 6049–6055.

25. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств [Текст]: пер. с англ. Под ред. А. Г. Чучалина, Л. С. Страчунского. — Смоленск: Амипресс, 1996. — 320 с.

26. Лапач, С. М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. [Текст] / С. М. Лапач, А. В. Чубенко, П. М. Бабич. — Киев: МОРИОН, 2000. — 320 с.

21. Stal'naya ID, Garishvili TG. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty (Detection of malondialdehyde by thiobarbituric acid). In: Orekhovicha VN, editor. *Sovremennyye metody v biokhimi. Moscow: Meditsina; 1977. 66 p.*

22. Gorudko IV, et al. *Novyye podkhody k opredeleniyu kontsentratsii i peroksidaznoy aktivnosti mieloperoksidazy v plazme krovi cheloveka (New approaches to determination of concentration and peroksidazny activity of a myeloperoxidase in humane plasma). Bioorganicheskaya khimiya. 2009;35(5):629–639.*

23. *Opredelenie aktivnosti katalazy v krovi (Determination of catalase activity in blood). In: Arkhipovoy OG, editor Metody issledovaniy v profpatologii, pod red. Moscow: Meditsina; 1988: 156–157.*

24. Misra H, Fridovich I. *Metode of determinate superoxiddismutase activity in humen erythrocytes. J Biol Chem. 1972;244:6049–6055.*

25. Chuchalina AG, Strachunskogo LS. *Evropeyskoe rukovodstvo po klinicheskoy otsenke protivoinfektsionnykh lekarstvennykh sredstv (Guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products). Smolensk: Amipress. 1996. 320 p.*

26. Lapach SM, Chubenko AV, Babich PM. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel (Statistical methods using Excel in biomedical studies). Kiev: Morion. 2000. 320 p.*

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСИНДУЦИРОВАННОГО ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

Н. И. Гуменюк, А. Я. Дзюблик, Л. С. Мхитарян,
Н. Н. Недлинская, В. А. Ячник, Е. Б. Кучменко,
И. Н. Евстратова, Г. Б. Капитан, О. В. Денисова

Резюме

Объект исследования: 20 пациентов с инфекционным обострением хронического бронхита (ХБ) вирусной этиологии.

Цель работы: оценить интенсивность свободнорадикальных окислительных процессов и состояние ферментных антиоксидантных систем у пациентов с обострением ХБ вирусной этиологии и разработать патогенетически обоснованный подход для повышения эффективности их лечения.

Методы исследования: клинико-функциональные, вирусологические, биохимические, статистические.

Результаты. Проведенное исследование свидетельствует о высокой клинической эффективности предложенной схемы лечения пациентов с обострением ХБ вирусной этиологии, в которой на фоне назначения антисептика декаметоксина и муколитика дополнительно ежедневно внутрь назначают аминокислотный препарат L-аргинина аспартат в фармакопейной допустимой дозе и режиме, что позволяет в значительной степени избежать выраженного прооксидантного влияния воспалительного процесса, вызванного обострением болезни, и сократить длительность обострения в среднем на 2,4 дня ($p < 0,05$); интоксикационного синдрома — на 1,3 дня ($p < 0,05$); катаральных изменений носоглотки — на 1,3 дня ($p < 0,05$); достоверно значительно уменьшить интенсивность процессов свободнорадикального окисления и увеличить активность антиоксидантных ферментных систем, то есть уменьшить выраженность оксидативного стресса. Предложенную схему целесообразно использовать для лечения пациентов с обострением ХБ вирусной этиологии.

Ключевые слова: хронический бронхит, обострение, вирус, антиоксидантная система.

PATHOGENETIC ASPECTS OF TREATMENT THE VIRUS-INDUCED EXACERBATIONS OF CHRONIC BRONCHITIS

M. I. Gumeniuk, O. Y. Dzyublyk, L. S. Mhityryan,
N. N. Nedlinska, V. A. Iachnyk, O. B. Kuchmenko,
I. N. Ievstratova, G. B. Kapitan, O. V. Denisova

Summary

The object of study: 20 patients with infectious exacerbation of chronic bronchitis viral etiology.

The aim of the study: to estimate the intensity of free radical oxidation reactions and the state of antioxidant enzyme systems in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis, viral pathogenesis, and develop a reasonable approach to improve the effectiveness of their treatment.

Methods of research: clinical and functional, virological, biochemical, statistics.

Results. This study indicate a high clinical efficacy of the proposed treatment regimen of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis, viral etiology, which on the background of the appointment of an antiseptic decamethoxin and mucolytics further every day into the prescribed amino acid preparation of L-arginine aspartate in Pharmacopoeia allowable dose and mode lets largely avoided PROOXIDANT significantly influence the inflammatory process caused by the aggravation of the disease and reduce the duration of acute by an average of 2.4 days ($p < 0,05$); intoxication syndrome expectancy by an average of 1.3 days ($p < 0,05$); catarrhal changes in the duration of the nasopharynx by an average of 1.3 days ($p < 0,05$) and significantly significantly reduce the intensity of free radical oxidation reactions and increase the activity of antioxidant enzyme systems, that is, to reduce the severity of oxidative stress. The proposed scheme should be used for the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis viral etiology.

Key words: chronic bronchitis, exacerbation, virus, antioxidant system.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2016, № 1
А. Я. Дзюблик
профессор,
заведующий отделением технологий
лечения неспецифических заболеваний легких
ГУ «Национальный институт фтизиатрии
и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
ул. Амосова, 10, Киев, Украина, 03680
тел.: +38 (044) 270-35-61; факс: +38 (044) 275-27-53
e-mail: Treat@pulmon.kiev.ua

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2016, 1
O. Y. Dzyublyk
professor,
head of Department of treatment of non-specific lung diseases
SO «National Institute of Phthisiology
and Pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine»
Amosova str., 10, Kyiv, Ukraine, 03680
tel.: +38 (044) 270-35-61; fax: +38 (044) 275-27-53
e-mail: Treat@pulmon.kiev.ua