

**Abstract****Skiba T.A.\****SE "Lugansk state medical university"***PERSPECTIVES OF TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, CONCOMITANT WITH OSTEOARTHRITIS**

**Introduction.** The possibility of using pentoxifylline and L-arginine additionally to basic treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, concomitant with osteoarthritis was considered in the article. Purpose. The aim of this investigation was to study the effectiveness of combination pentoxifylline and L-arginine on general pathogenetic mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease concomitant with osteoarthritis, particularly on systemic inflammation, estimated on the level of leukotriene B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) at the patient's serum.

**Materials and methods.** Was observed 33 patients in age (54,4±3,1) years old. All patients were smokers. As a marker of chronic systemic inflammation was used a level of leukotriene (LT)B<sub>4</sub> at the serum. Results. Initial level of LTB<sub>4</sub> of observed patients was 14,6-fold more from normal (P<0,001) and achieved (8748,4±462,37) pg/ml. All patients were divided on two representative subgroups A and B. Subgroup A used only basic treatment according to protocol. To patients of subgroup B were added pentoxifylline and L-arginine. As a result, among the patients of subgroup B was achieved more significant positive clinical results and decreasing of serum LTB<sub>4</sub> concentration. Strong negative correlation between the FEV<sub>1</sub> and the level of LTB<sub>4</sub> at all patients before the treatment was changed on moderate negative at the patients subgroup A and on weak negative at the patients of subgroup B.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, osteoarthritis, treatment.

**Corresponding author:** \* like-girl@mail.ru**Резюме****Скиба Т.А.***ГЗ «Луганський державний медичний університет», Луганськ, Україна***ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОГО С ОСТЕОАРТРОЗОМ**

В статье рассмотрена возможность применения дополнительно к базисным средствам лечения обострения ХОЗЛ, сочетанного с остеоартрозом, комбинации L-аргинина и пентоксифиллина. Целью работы было определение эффективности комбинации L-аргинина и пентоксифиллина на основные патогенетические звенья сочетания ХОЗЛ и остеоартроза, в частности, на системное воспаление, для оценки которого было выбрано определение лейкотриена (LT) B<sub>4</sub> в сыворотке крови. Исследовано 33 больных. средний возраст которых составлял (54,4 ± 3,1) лет, все были курильщиками. В качестве маркера хронического системного воспаления был использован уровень лейкотриена LTB<sub>4</sub> в сыворотке крови. У исследованных пациентов уровень LTB<sub>4</sub> превышал норму в 14,6 раза (P < 0,001) и достигал (8748,4 ± 462,37)

пг / мл. В зависимости от проводимого лечения пациенты были разделены на 2 репрезентативные подгруппы - А и В. Подгруппа А использовала только базисные средства, подгруппе В - добавлялись L-аргинин и пентоксифиллин. В подгруппе В был достигнут более существенный клинический эффект и снижение содержания ЛТВ<sub>4</sub>. Сильная отрицательная корреляционная связь, которая существовала между ОФВ<sub>1</sub> и уровнем ЛТВ<sub>4</sub> в сыворотке крови обследованных больных изменилась на средней силы отрицательную в подгруппе А и слабую отрицательную - в подгруппе В.

**Ключевые слова:** хронические обструктивное заболевание легких, остеоартроз, лечение.

## Резюме

Скиба Т. А.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»,  
Луганськ, Україна

## ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНОГО З ОСТЕОАРТРОЗОМ

В статті розглянута можливість застосування додатково до базисних засобів лікування загострення ХОЗЛ, поєднаного із остеоартрозом, комбінації L-аргініну та пентоксифіліну. **Метою** роботи було визначення ефективності комбінації L-аргініну та пентоксифіліну на основні патогенетичні ланки поєднання ХОЗЛ і остеоартрозу, зокрема, на системне запалення, для оцінки якого було обране визначення лейкотрієну (LT) В<sub>4</sub> в сироватці крові. Досліджено 33 хворих середнім віком (54,4 ± 3,1) років, з яких всі були курцями. У якості маркера хронічного системного запалення було використано рівень ЛТВ<sub>4</sub> в сироватці крові. У досліджених пацієнтів рівень ЛТВ<sub>4</sub> перевищував норму у 14,6 рази (P<0,001) і досягав (8748,4±462,37) пг/мл. Залежно від обраного лікування пацієнти були розподілені на 2 репрезентативні підгрупи – А і В. Підгрупа А використовувала тільки базисні засоби, В – додавалися L-аргінін та пентоксифілін. В підгрупі В був досягнутий більш суттєвий клінічний ефект та зниження вмісту ЛТВ<sub>4</sub>. Міцний негативний кореляційний зв'язок, який існував між ОФВ<sub>1</sub> та рівнем ЛТВ<sub>4</sub> у сироватці крові досліджених хворих змінився на середньої сили негативний у підгрупі А та слабкий негативний – у підгрупі В.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, остеоартроз, лікування.

Автор, відповідальний за листування: like-girl@mail.ru

**Вступ.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) на сьогодні є одним із найпоширеніших захворювань людини, яким за даними ВООЗ уражено 0,8% населення планети. На нього хворіють переважно особи старше 40 років, причому рівень захворюваності серед чоловіків вищий (0,9%), ніж серед жінок (0,7%) [1]. Коморбідності ХОЗЛ із іншими захворюваннями належить важливе значення при підборі терапії [2]. Супутні захворювання змінюють перебіг ХОЗЛ у бік обтяження, зменшують ефект від базисного лікування та потребують збільшення його обсягу. Складові пато-

генезу ХОЗЛ такі, як гіпоксемія та гіперкапнія, приводять до обмеження фізичної активності та спочатку до підвищення індексу маси тіла хворого як прогностично несприятливих для життя, а в подальшому спостерігається розвиток системних ефектів захворювання, таких як прогресуюча кахексія, вторинна анемія, системне запалення, системний остеопороз. Останній, поряд із системним запаленням, може бути несприятливим предиктором розвитку остеоартрозу (ОА). У свою чергу, ОА є поширеною патологією, особливо часто зустрічається у людей середнього і літнього віку, що обумовлює

його важливе медико-соціальне значення. У пацієнтів старше 40 років коморбідність ХОЗЛ і ОА зустрічається досить часто [3].

Найбільш небезпечним станом при ХОЗЛ є інфекційне загострення, яке значно погіршує якість життя хворого, потребує збільшення обсягу визначених базисних засобів, погіршує прогноз захворювання [4]. Нейтрофільні лейкоцити є важливими учасниками місцевого та системного запалення. Оцінка виразності запалення може проводитися за динамікою концентрації лейкотрієну (LT)  $V_4$ , що секретується активованими нейтрофільними лейкоцитами, і є маркером більш тяжкого перебігу хронічних бронхообструктивних захворювань та неспецифічним маркером активації нейтрофілів при будь-якому запаленні [5]. Нейтрофільне запалення є провідним у патогенезі ХОЗЛ. Системному низькоінтенсивному запаленню при ОА приділяється суттєве значення. Лейкотрієновий механізм є учасником будь-якого запалення [5], в тому числі і при ОА. Проте, вміст LT, та  $LTB_4$  зокрема, є недостатньо вивченим не тільки при загостренні ХОЗЛ, але і при загостренні ХОЗЛ, поєданого з ОА.

Лікування при ХОЗЛ здійснюється із використанням комплексу базисних засобів, рекомендованих існуючими протоколами (Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 та Наказу № 555 від 10.2013 р.) із переважно місцевою дією у трахеобронхіальному дереві. При ОА застосовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), хондропротектори, місцеве лікування тощо. НПЗП є інгібіторами циклооксигенази-2 [6]. Ось чому пошук та розробка методів лікування поєданого перебігу ХОЗЛ та ОА з урахуванням додаткового впливу на всі механізми, що підтримують запалення, є актуальним.

Для лікування, яке може бути запропоноване з цією метою, є використання комбінації L-аргініну та пентоксифіліну. Пентоксифілін надає протизапальну дію шляхом пригнічення продукції ряду цитокінів (фактора некрозу пухлин (ФНП)- $\alpha$ , інтерлейкінів (ІЛ)-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8 та інтерферону), що мають значення у розвитку запалення та імунної відповіді організму, має антиагрегантну дію, що поліпшує стан мікроциркуляторного русла [7]. Донаторам оксиду азоту – препаратам L-аргініну останнім часом у терапії ХОЗЛ приділяється важливе значення [8].

**Метою** роботи було вивчення ефективності комбінації L-аргініну та пентоксифіліну при поєданому перебігу ХОЗЛ та ОА.

Дослідження виконувалось у відповідності із основним планом науково-дослідних робіт Луганського державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи „Клініко-патогенетична характеристика захворювань внутрішніх органів, їх корекція” (№ держ. реєстрації 0104U002193).

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено 33 хворих із середнім віком ( $54,4 \pm 3,1$ ) років із загостренням ХОЗЛ (клінічна група В – GOLD II), поєданим з ОА – основна група. Тривалість захворювання на ХОЗЛ складала ( $16,2 \pm 2,1$ ) роки. Серед хворих чоловіків було 28 (84,8 %), жінок – 5 (15,2 %). Всі хворі були курцями, стаж паління складав ( $32,4 \pm 2,9$ ) пачок-років. При ОА, який був у пацієнтів основної групи у фазі нестійкої ремісії, у патологічний процес у пацієнтів були залучені великі суглоби – колінні, плечові, гомілковостопні. Залежно від обраного варіанту лікування пацієнти основної групи були розподілені на 2 репрезентативні підгрупи – А та В. Пацієнти підгрупи А отримували тільки базисні засоби лікування ХОЗЛ згідно з існуючими протоколами (комбіновані короткодійні бронходилататори, бронходилататори тривалої дії, муколітики, антибіотики-макроліди, за необхідності – системні кортикостероїди коротким курсом, а також – хондропротектори), а підгрупи В – до базисних засобів додавалися L-аргінін по 100 мл внутрішньо крапельно 1 раз на день та пентоксифілін пролонгований по 1 таб. (400 мг) 1 раз на день протягом 10 днів.

Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб у тому ж віковому діапазоні. Визначення  $LTB_4$  в сироватці крові досліджених хворих проводилось методом імуноферментного аналізу за допомогою реактиву « $LTB_4$  ELISA kit» (Enzo Life Sciences, USA). ФЗД вивчалась за допомогою спірографу «Spirobank» (MIR, Італія) Результати одержаних досліджень були опрацьовані на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм SPSS для Windows, версія 11 (serial: 31455927535892).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Всі пацієнти із інфекційним загостренням ХОЗЛ, поєданим з ОА, скаржилися на виражену постійну задишку в спокої, яка посилювалася при незначному фізичному навантаженні, підвищену температуру тіла до  $37,4-37,8^{\circ}\text{C}$ ,

надсадний кашель із важко відхаркваним мокротинням гнійного характеру, слабкість, дратівливість. Рівень об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) у пацієнтів становив  $(53,4 \pm 3,9) \%$ , тест на зворотність бронхіальної обструкції в тесті з бронхолітиком перед лікуванням надав результат  $(2,9 \pm 0,3) \%$ , сатурація кисню –  $(92,3 \pm 2,4) \%$ .

Концентрація LTB<sub>4</sub> в сироватці крові в осіб основної групи дорівнювала  $(8748,4 \pm 462,37)$  пг/мл, що було вищим за аналогічну у практично здорових осіб у 14,6 рази ( $P < 0,001$ ). Між вмістом LTB<sub>4</sub> у сироватці крові хворих із ХОЗЛ, поєднаним із ОА, та значеннями їх ОФВ<sub>1</sub> був наявним міцний негативний кореляційний зв'язок ( $r = -0,812$ ;  $p < 0,05$ ), що вказувало на тісний зв'язок маркерів запалення із станом бронхіальної прохідності.

Перед випискою із стаціонару у всіх пацієнтів покращився загальний стан – зменшилась задишка, епізоди виникнення задухи, зменшилася виразність кашлю, кількість мокротиння у пацієнтів, яке стало слизувато-гнійним або слизовим.

ОФВ<sub>1</sub> перед випискою у пацієнтів підгрупи А став дорівнювати  $(57,6 \pm 4,2) \%$ , підгрупи В –  $(58,1 \pm 3,9) \%$ , зворотність бронхіальної обструкції в обох підгрупах дещо підвищилася: в підгрупі А до  $(3,2 \pm 0,7) \%$ , в підгрупі В – до  $(3,6 \pm 0,5) \%$ .

Після курсу терапії у пацієнтів підгрупи А рівень LTB<sub>4</sub> знизився у 1,7 рази ( $P < 0,01$ ) до  $(5146,1 \pm 365,2)$  пг/мл. Після проведення лікування із додаванням до базисних засобів L-аргініну та пентоксифіліну в осіб підгрупи В це зниження було більш значущим – у 2,8 рази ( $P < 0,001$ ) до  $(3124,4 \pm 317,7)$  пг/мл. Зменшення концентрації інших медіаторів запалення під впливом вказаних препаратів спостерігалось і в інших дослідженнях [7, 8]. Очевидно, плейотропний протизапальний ефект L-аргініну та пентоксифіліну [9, 10] забезпечив і зниження продукції LTB<sub>4</sub>.

Міцний негативний кореляційний зв'язок ( $r = -0,812$ ;  $p < 0,05$ ) між вмістом LTB<sub>4</sub> у сироватці крові хворих основної групи, та значеннями їх ОФВ<sub>1</sub>, який був наявним до лікування, після лікування став середньої сили негативним у хворих підгрупи А ( $r = -0,681$ ;  $p < 0,05$ ) та слабким – у осіб підгрупи В ( $r = -0,475$ ;  $p < 0,05$ ).

Термін госпіталізації пацієнтів підгрупи А складав  $(14,3 \pm 0,4)$  днів, підгрупи В – дещо менше і становив  $(12,9 \pm 0,5)$  днів.

Важливим результатом проведення терапії загострення ХОЗЛ, поєднаної із додатковим застосуванням L-аргініну та пентоксифіліну, був час до наступного загострення ХОЗЛ, тому що саме частота загострень визначає прогноз захворювання [7]. У підгрупі А цей час дорівнював  $(10,3 \pm 0,9)$  міс., у підгрупі В –  $(15,7 \pm 1,1)$  міс.

Таким чином, додаткове застосування комбінації L-аргініну та пентоксифіліну під час загострення ХОЗЛ, поєднаного із ОА, сприяє зменшенню концентрації LTB<sub>4</sub> у сироватці крові пацієнтів, що вказує на зменшення виразності системного запалення, і сприяє подовженню часу до наступного загострення та поліпшенню результату лікування і якості життя пацієнтів із вказаною коморбідністю.

**Висновки:**

1. У пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, поєднаним із ОА, сироватковий вміст LTB<sub>4</sub> перевищує рівень здорових осіб у 14,6 рази ( $P < 0,001$ ).
2. Додаткове до базисних засобів застосування комбінації препаратів L-аргініну та пентоксифіліну більш суттєво знижує вміст LTB<sub>4</sub> у сироватці крові, ніж застосування тільки базисних засобів, що сприяє зменшенню виразності системного запалення у пацієнтів і асоційоване зі зменшенням терміну до наступного загострення.

Подальші дослідження будуть присвячені вивченню факторів, що визначають стан мікроциркуляції у пацієнтів із ХОЗЛ, поєднаним з ОА.

#### References (список літератури)

1. Feschenko Ju.I. Mesto khronicheskogo vospaleniya v patogeneze khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih [text] / Ju. I. Feschenko, L.A. Jashina // Zdorovja Ukrainy. – 2008. – № 3 (1). – S. 20-21.
2. Ostrovskij M.M. Do pytannya polymorbidnosti ta komorbidnosti u khvorih na COPD [Text] / M.M. Ostrovskij, P.R. Gerich // Ukr. pulmonol. zhurn. – 2011. – № 4. – S. 19-24.
3. Nasonova V.A. Osteoarthritis – problema polymorbidnosti [Text] / V.A. Nasonova // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 2. – S. 43-48.
4. Trofimenko I.N. Predictory tyazhelej odishki u bolnih khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih srednej stepeni tyazhesty [Text] / I.N. Trofimenko, B.A. Chernyak // Pulmonologija – 2014. – № 2. – S. 55-59.
5. Zabolotnov V.A. Funktsionalnaja aktivnost' neutrofilov i sodержanie leukotriena B4 v

- dinamike beremennosti na fone khronicheskikh obstruktivnih boleznej legkih [Текст] / V.A. Zabolotnov // Ukr. pulmonol. zhurn. – 2000. – № 2. – S. 48-49.
6. Nomenclatura, klasyficatsija, kriterii diagnostiki ta programy likuvannya revmaticnikh khvorob [Text] pid red. N. M. Shubi. – K., 2004. –156 s.
7. Kevra, M.K. Ischerpani li potentsialnije vozmozhnosti klinicheskogo primenenija pentoxyphyllina? [Text] /M.K. Kevra // Belorusskij medicinskij zhurnal. – 2002. – № 1. – S. 21-25.
8. Stepanov, Ju.M. Arginin v medicinskoj practice [Text] / Ju.M. Stepanov, I.N. Kononov // Zhurn. AMN Ukraine. – 2004. - № 10(1). – S. 340–352.
9. Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells [Text] / P. Neuner, G. Klosner, E. Schauer et al. // Immunology. – 2004. – № 83. – P. 262-267.
10. The Role of Arginine in Infection and Sepsis [Text] / Y. C. Luiking, M. Poeze, G. Ramsay, N. E. P. Deutz // J. Parenter. Enteral. Nutr. – 2005. – Vol. 29. – P. S70 – S74.

*(received 23.06.2014, published online 23.12.2014)*

*(отримано 23.06.2014, опубліковано 23.12.2014)*

