

DOI: 10.26693/JMBS04.01.166

УДК: 616.24-007.242-06:616.12-005.4]-036.1-08-035:577.175.8

Шупер С. В.<sup>1</sup>, Шупер В. О.<sup>2</sup>, Рикова Ю. О.<sup>3</sup>, Трефаненко І. В.<sup>2</sup>, Шумко Г. І.<sup>2</sup>

## ВПЛИВ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ЕЙКОЗАНОЇДІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНЕ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

<sup>1</sup>Чернівецький державний університет ім. Ю. Федьковича, Україна

<sup>2</sup>ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

<sup>3</sup>Харківський державний медичний університет, Україна

sssrlug@gmail.com

Часте поєднання хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця зумовлюють актуальність подальшого вивчення загальних патогенетичних механізмів їх коморбідності і методів ефективної корекції виявлених порушень.

*Метою роботи* було вивчення ефективності впливу комплексного лікування з додаванням до базисної терапії препаратів омега-3 поліненасичених жирних кислот та L-аргініну на вміст ейкозаноїдів - лейкотрієну В<sub>4</sub> і тромбоксану А<sub>2</sub> (щодо стабільного метаболіту В<sub>2</sub>) в сироватці крові і сечі пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, поєднаним з ішемічною хворобою серця.

Під наглядом перебувало 87 хворих у віці (54,6±3,3) років із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень (кл. Гр. В, GOLD II), асоційованим з ішемічною хворобою серця (стабільної стенокардією напруги II функціонального класу), які були розділені на підгрупи А і Б залежно від обсягу лікування.

Медикаментозна терапія хворих, які входять в підгрупу А, складалася з базисних засобів відповідно до протоколів лікування обох захворювань; хворі підгрупи Б додатково отримували препарати омега-3 поліненасичених жирних кислот і L-аргініну.

У всіх пацієнтів, крім рутинного обстеження, в сироватці крові і сечі визначали рівні лейкотрієна (LT) В<sub>4</sub> і тромбоксана А<sub>2</sub> (по стабільному метаболіту В<sub>2</sub>) імуноферментним методом сертифікованими реактивами в динаміці стаціонарного лікування.

*Результати.* У пацієнтів із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень, асоційованим з ішемічною хворобою серця, відзначалося підвищення концентрації LTB<sub>4</sub> і TXB<sub>2</sub> в сироватці крові в 20,3 і 22,1 рази відповідно (р < 0,001).

На тлі комплексного лікування із включенням до базисної терапії препаратів омега-3 поліненаси-

чених жирних кислот і L-аргініну було досягнуто більш значне зниження концентрації обох ейкозаноїдів у сироватці крові, ніж при застосуванні тільки базисних засобів.

Виявлені позитивні зміни спрямованості і сили кореляційних зв'язків між концентрацією LTB<sub>4</sub> і TXB<sub>2</sub> в сироватці крові і FEV<sub>1</sub> у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, асоційованим з ішемічною хворобою серця, до та після диференційованого лікування доводять ефективність застосування препаратів омега-3 поліненасичених жирних кислот і L-аргініну в терапії таких хворих.

**Ключові слова:** лейкотрієни, тромбоксани, хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, L-аргінін.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія» № держ. реєстрації 0114U002475.

**Актуальність.** В умовах глобального постаріння населення практичний лікар в повсякденній практиці часто стикається з ко- або поліморбідністю. Співіснування двох або декількох захворювань у одного пацієнта обтяжує перебіг кожного з них, ускладнює вибір лікування, підвищує ризик розвитку ускладнень, погіршує прогноз. Частота виникнення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) [9] та ішемічної хвороби серця (ІХС) [1] зростає у віці старше 40 років. Спільні фактори ризику, такі як табакокуріння, стреси, несприятлива екологія приводять до збільшення чисельності хворих як на ХОЗЛ так і на ІХС, що сприяє їх поєднаному перебігу.

Серед провідних, але не завжди вчасно встановлених причин смерті хворих на ХОЗЛ є ішемічна хвороба серця (ІХС) і серцева недостатність (СН). За даними масштабних популяційних досліджень, ризик смерті від серцево-судинних захворювань у хворих на ХОЗЛ підвищений в 2-3 рази і становить близько 50% від загальної кількості смертельних випадків [15]. У пацієнтів з ХОЗЛ частота госпіталізацій з приводу серцево-судинних захворювань значно вища. При цьому найчастішими причинами виникнення необхідності у стаціонарній допомозі стають СН і ІХС [6]. Поглиблення уявлень про механізми розвитку коморбідності і ускладнень при ХОЗЛ, а також розробка медикаментозної корекції цих порушень можуть поліпшити результати лікування і прогност для пацієнта.

Найбільш визначним предиктором фатальних ускладнень при ХОЗЛ, поєднаному з ІХС, є інфаркт міокарда як наслідок тромботичних процесів в мікроциркуляторному руслі. Агрегація тромбоцитів стимулюється ейкозаноїдом тромбоксаном (ТХВ<sub>2</sub>) – продуктом метаболізму арахідонової кислоти. Системне хронічне запалення при ХОЗЛ стимулює продукцію значної кількості запальних медіаторів, серед яких важлива роль належить лейкотрієнам, зокрема, лейкотриєну В<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) – продукту активованих нейтрофільних лейкоцитів [13], що негативно впливає на бронхіальну прохідність пацієнтів. При ХОЗЛ [8], при ІХС [7], а також при поєднанні бронхообструктивних захворювань з ІХС [6] була показана негативна роль підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів у розвитку порушень мікрогемодинаміки. Вивчення ролі ейкозаноїдів – медіаторів запального каскаду при ХОЗЛ, поєднаному з ІХС, а також пошук ефективних шляхів корекції цих порушень покращить результат лікування і якість життя пацієнтів з коморбідністю ХОЗЛ і ІХС. На сучасному етапі значна увага приділяється протизапальному [16] та антиагрегантному ефектам омега-3 поліненасичених жирних кислот [5, 17] та препаратом L-аргініну в терапії бронхообструктивних та кардіоваскулярних захворювань [14].

**Мета роботи** – вивчення ефективності впливу комплексного лікування з додаванням до базисної терапії препаратів омега-3 поліненасичених жирних кислот та L-аргініну на вміст ейкозаноїдів – лейкотриєну В<sub>4</sub> і тромбоксану А<sub>2</sub> (по стабільному метаболіту В<sub>2</sub>) в сироватці крові і сечі пацієнтів з ХОЗЛ, поєднаним з ІХС.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідженню підлягали 87 хворих у віці (54,6±3,3) років із загостренням ХОЗЛ (клінічна група В, GOLD II), асоційованим з ІХС (стабільною стенокардією напружених II функціонального класу). Діагнози ХОЗЛ і ІХС, обсяг їх лікування встановлювалися відповід-

но до існуючих протоколів. Всі пацієнти основної групи в залежності від обсягу отримуваної терапії були розділені на дві репрезентативні підгрупи А та Б. Пацієнти підгрупи А (42 особи) отримували лікування згідно існуючим протоколам обох захворювань, яке було позначене як «базисне». Хворим підгрупи Б (45 осіб) впродовж стаціонарного етапу лікування базисну терапію доповнювали препаратами омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у дозі 1,0 г 4 рази на добу та L-аргініну («Тівортін») внутрішньовенно крапельно у дозі 100 мл 1 раз на добу протягом 10 днів. Для розробки референтної норми були обстежені 32 практично здорові добровольці такого ж гендерного та вікового складу.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Всім хворим проводилося спірометричне обстеження спірометром «Spirobank» (MIR, Італія), електрокардіографічне обстеження.

У всіх обстежених хворих, а також здорових добровольців вивчали рівень ТХВ<sub>2</sub> та LTB<sub>4</sub> в сироватці крові та сечі із застосуванням сертифікованих в Україні реагентів виробництва «TXB2 ELISA kit» та «LTB4 ELISA kit» (Enzo Life Sciences, USA) методом імуноферментного аналізу.

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася з використанням ліцензійних програмних продуктів пакету Microsoft Office Professional 2003 ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297. Для перевірки відповідності розподілу величин серій вимірювань нормальному закону розподілу використовували функцію NORMSAMP-1 в Microsoft Excel, на підставі чого вибирали параметричні (t-тест достовірності Стюдента) або непараметричні (тест Вілкоксона) статистичні методи [4] з оцінкою достовірності отриманих результатів досліджень при заданому рівні значущості p≤0,05.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

У всіх хворих на ХОЗЛ, асоційованого з ІХС, включених в дослідження, на початку стаціонарного лікування було діагностовано інфекційне загострення. Основними клінічними проявами у хворих були респіраторний і кардіальний синдроми у 100% осіб, інтоксикаційний – у 76 пацієнтів (87,4%). Періодичне підвищення артеріального тиску відзначали 26 (29,9%) хворих основної групи. Астено-невротичний синдром мав місце у 74 пацієнтів (85,1%) основної групи.

У хворих з ХОЗЛ, поєднаним з ІХС, обсяг форсованого видиху за першу сек. (FEV<sub>1</sub>) становив (67,7±3,4)%, постдилатаційний FEV<sub>1</sub>/FVC дорівнював (65,3±3,7)%. Значущих змін при електрокардіографічному обстеженні у пацієнтів виявлено не було.

Вміст ТхВ<sub>2</sub> у сироватці крові досліджених обох підгруп до лікування був порівняним – відповідно – (3382,3±290,8) пг/мл та (3356,4±328,2) пг/мл, та вищим за показник здорових осіб (152,4±19,2) пг/мл, в середньому, у 22,1 рази (p<0,001).

Концентрація ТхВ<sub>2</sub> у сечі пацієнтів обох підгруп до лікування також не відрізнялася і дорівнювала відповідно (183,6±23,8) пг/мл та (198,8±26,6) пг/мл при показнику здорових осіб (131,5±12,7) пг/мл.

Значне підвищення показнику ТхВ<sub>2</sub> може пояснюватися більш значущою продукцією цього ейкозаноїда активованими клітинами крові при ХОЗЛ через приєднання порушень мікроциркуляції, пов'язаних зі складом еритроцитів та схильності тромбоцитів до агрегації при ХОЗЛ та ІХС [7, 8].

Після курсу лікування у пацієнтів підгрупи Б вміст ТхВ<sub>2</sub> у сироватці крові знизився у відношенні до попереднього у 2,7 рази до (1238,3±126,3) пг/мл, при цьому в підгрупі А це зниження було менш суттєвим – у 1,7 рази, що пояснювалося антиагрегантною та протизапальною дією омега-3 ПНЖК та препарату L-аргініну [2], які додавалися до базисної терапії. Проте, концентрація ТхВ<sub>2</sub> у сироватці крові пацієнтів підгрупи Б норми не досягала і зберігалася вищою за неї майже у 13 разів (p<0,001), хоча і виявилася нижчою за аналогічний показник у підгрупі А у 1,6 рази (p<0,05).

Вміст ТхВ<sub>2</sub> у сечі пацієнтів підгрупи Б підвищився у 3,1 рази (p<0,05) від початкового до (566,3±32,6) пг/мл, та був вищим за норму у 4,3 рази (p<0,001) і вищим за аналогічний показник підгрупи А у 1,3 рази (p<0,05), що, на наш погляд, відображало підвищене виведення даного ейкозаноїду під впливом комплексного лікування (табл. 1).

Таким чином, у пацієнтів підгрупи Б під впливом комплексного лікування із додаванням до базисних засобів препаратів омега-3 ПНЖК та L-аргініну було досягнуто більш ефективне зниження

ТхВ<sub>2</sub> у сироватці крові та підвищення його виведення із сечею, ніж у хворих, які такого лікування не отримували. Незважаючи на позитивний ефект комплексного лікування, підвищений рівень ТхВ<sub>2</sub> свідчив про збереження системного запалення у пацієнтів, що створювало підстави для проведення медичної реабілітації у періоді амбулаторного лікування даних пацієнтів.

У хворих підгруп А та Б вміст LTB<sub>4</sub> в сироватці крові досягав (6678,0±375,4) пг/мл та (6659,2±388,4) пг/мл відповідно, перевищуючи умовну норму в 20,3 рази (p<0,001).

Початковий вміст LTB<sub>4</sub> в сечі пацієнтів підгруп А та Б становив, в середньому, (208,5±12,9) пг/мл, що було в 3,5 рази (p<0,01) більше референтної норми.

Після проведеного лікування у хворих підгрупи Б рівень LTB<sub>4</sub> у сироватці крові зменшився від початкового до (1648,2±168,3) пг/мл або у 4,0 рази (p<0,001) та залишився майже в 5,0 разів (p<0,001) вищим за норму, але нижчим за аналогічний в підгрупі А, у середньому, у 1,4 рази (p<0,05) що, очевидно, пов'язано із додатковим протизапальним ефектом омега-3 ПНЖК [16] та L-аргініну [14]. Така динаміка LTB<sub>4</sub> відповідає даним інших дослідників [10], але більша інтенсивність зниження його концентрації у сироватці крові в нашому випадку, очевидно, пов'язана із нейтрофільним характером запалення при ХОЗЛ та дією антибактеріальних препаратів.

Концентрація LTB<sub>4</sub> у сечі пацієнтів підгрупи Б зросла до (753,1±22,6) пг/мл або у 3,6 рази (p<0,001) від вихідної, була вищою за норму у 12,6 рази (p<0,001), та за аналогічну в підгрупі А – у 1,4 рази (p<0,05) (табл. 2).

Зменшення вмісту LTB<sub>4</sub> та ТхВ<sub>2</sub> відбулося за рахунок перерозподілу вмісту окремих класів жирних кислот у мембранах клітин у бік омега-3 ПНЖК, що спостерігалось у інших дослідженнях [2, 12] і, очевидно, супроводжувалося зміною спектру продукції лейкотрієнів, тромбоксанів та простагліцинів інших серій.

При аналізі кореляційних зв'язків між FEV<sub>1</sub> і рівнем LTB<sub>4</sub> у підгрупах А та Б на початку дослідження була виявлена негативна кореляційна за-

Таблиця 1 – Вміст ТхВ<sub>2</sub> у досліджених хворих до та після лікування (M ± m)

ТхВ <sub>2</sub> , пг/мл	Показник здорових осіб (n=32)	Підгрупа А (n=42)		Підгрупа Б (n=45)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Сироватка крові	152,4±19,2	3382,3±290,8*	<u>1975,6±168,4<sup>*)</sup></u>	3356,4±328,2*	<u>1238,3±126,3<sup>*)</sup></u>
Сеча	131,5±12,7	183,6±23,8*	<u>423,2±26,7<sup>*)</sup></u>	198,8±26,6*	<u>566,3±32,6<sup>*)</sup></u>

Примітки: \* – p<0,001 при порівнянні з показниками здорових осіб; \_\_\_ – p<0,01 при порівнянні показників поміж підгрупами; <sup>\*)</sup> – p<0,01 при порівнянні показників до та після лікування.

Таблиця 2 – Динаміка вмісту LTB<sub>4</sub> у досліджених хворих на тлі лікування (M ± m)

LTB <sub>4</sub> , пг/мл	Показник здорових осіб (n=32)	Підгрупа А (n=42)		Підгрупа Б (n=45)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Сироватка крові	329,4±31,6	6678,0±375,4*	2389,1±331,4 <sup>1)</sup>	6659,2±388,4*	1648,4±168,3 <sup>1)</sup>
Сеча	59,7±5,1	208,5±12,9*	527,4±18,9 <sup>1)</sup>	210,7±14,1*	753,1±22,6 <sup>1)</sup>

**Примітки:** \* –  $p < 0,001$  при порівнянні із показниками здорових осіб; \_\_\_ –  $p < 0,01$  при порівнянні показників поміж підгрупами; <sup>1)</sup> –  $p < 0,01$  при порівнянні показників до та після лікування.

лежність середньої сили ( $r = -0,543$ ,  $p < 0,05$ ) та ( $r = -0,527$ ,  $p < 0,05$ ) відповідно. На негативну дію підвищеного рівня LTB<sub>4</sub> на стан бронхіальної прохідності при ХОЗЛ вказувалося і в дослідженнях Шмелева Е.І. [13], Чумак Ю. Ю. [10]. Між показником бронхіальної прохідності FEV<sub>1</sub> та концентрацією ТхВ<sub>2</sub> в сироватці крові осіб обох підгруп А та Б також була встановлена слабка негативна кореляція ( $r = -0,347$ ,  $p < 0,05$ ) та ( $r = -0,354$ ,  $p < 0,05$ ) відповідно. В той же час між сироватковими концентраціями досліджених ейкозаноїдів в обох підгрупах була виявлена позитивна кореляційна залежність ( $r = +0,614$ ,  $p < 0,05$ ) та ( $r = +0,623$ ,  $p < 0,05$ ) відповідно. Наявність кореляційних зв'язків поміж концентраціями у сироватці крові вивчених ейкозаноїдів у пацієнтів із ХОЗЛ в асоціації з ІХС, з урахуванням спрямованості їх біологічних ефектів, підтверджує їх взаємопідсилюючу прозапальну дію.

Наприкінці стаціонарного періоду лікування між рівнем LTB<sub>4</sub> у сироватці крові та показником FEV<sub>1</sub> у пацієнтів підгрупи Б негативна кореляційна залежність середньої сили, яка існувала до лікування, ставала слабкою негативною ( $r = -0,335$ ;  $p < 0,05$ ), а в підгрупі А вона зменшувала свою силу ( $r = -0,472$ ;  $p < 0,05$ ). Кореляційний зв'язок між показником ТхВ<sub>2</sub> і рівнем FEV<sub>1</sub>, який був слабким негативним до лікування у пацієнтів обох підгруп, зник у пацієнтів підгрупи Б, в підгрупі А – дещо зменшив свою силу ( $r = -0,324$ ,  $p < 0,05$ ).

Кореляційна залежність, яка існувала між сироватковими рівнями обох ейкозаноїдів у хворих обох підгруп на початку спостереження, змінила свою спрямованість в осіб підгрупи Б на слабку позитивну ( $r = +0,317$ ,  $p < 0,05$ ), що очевидно, має позитивне патогенетичне значення - може свідчити про розрив взаємопідсилення дії обох ейкозаноїдів на тлі лікування та вказувати на значний протизапальний

ефект додатково запропонованої комбінації препаратів. У підгрупі А кореляційний зв'язок між цими показниками став слабшим ( $r = -0,301$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, у хворих, які отримували комплексне лікування із додаванням до базисної терапії препаратів омега-3 ПНЖК та L-аргініну, був відзначений більш виразний позитивний вплив на зниження рівнів LTB<sub>4</sub> і ТхВ<sub>2</sub> у сироватці крові та, відповідно, на збільшення їх виведення з сечею, що супроводжувалося зменшенням сили кореляційного зв'язку між концентраціями у сироватці крові LTB<sub>4</sub>, ТхВ<sub>2</sub> та показником FEV<sub>1</sub>. Це свідчить про зниження активності системного запалення у пацієнтів та потенційно може знизити вірогідність наступного загострення та покращити прогноз для хворих із вказаною коморбідністю.

#### Висновки

1. У пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, асоційованого з ІХС, відзначається значне підвищення концентрації LTB<sub>4</sub> та ТхВ<sub>2</sub> у сироватці крові з прискоренням їх виведення з сечею.
2. На тлі комплексного лікування із включенням до базисної терапії препаратів омега-3 ПНЖК та L-аргініну було досягнуто більш значне зниження концентрації обох ейкозаноїдів у сироватці крові пацієнтів, ніж при застосуванні тільки базисних засобів.
3. Динаміка кореляційних зв'язків між концентрацією LTB<sub>4</sub> та ТхВ<sub>2</sub> у сироватці крові та FEV<sub>1</sub> у пацієнтів із ХОЗЛ, асоційованим з ІХС, до та після диференційованого лікування доводить ефективність додаткового застосування препаратів омега-3 ПНЖК та L-аргініну у хворих із такою коморбідністю.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи отримані нами результати та дані літератури доцільно в подальшому поглиблено вивчити вплив запропонованої комплексної терапії коморбідного перебігу ХОЗЛ та ІХС на стан агрегаційної здатності тромбоцитів у такої категорії хворих на стаціонарному та амбулаторному етапах лікування.

#### References

1. Avdeev SN. HOBL i serdechno-sosudistyie zabolevaniya: mehanizmy i assotsiatsii. *Pulmonologiya*. 2008; 1: 5–13. [Russian]
2. Vyaznikova OE. Primenenie omega-3 polinenasyischennyih zhirnuyih kislot v kardiologicheskoy praktike. *Krovoobig ta gemostaz*. 2003; 2: 35–41. [Ukrainian]
3. Shish AM, Kaplinskiy SM, Naglbn VS, ta in. Doslidzhennya mehanizmiv protizapalnoyi diy omega-3-polinenasichennyih zhirnuyih kislot. *Patologiya*. 2011; 3(8): 74–7. [Ukrainian]

4. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel*. Kiev: Morion; 2000. 320 s. [Russian]
5. Leshchenko SI, Dzyublik YaO. Porivnyalno vyvchennya zhirkokislotohogo skladu ryadu preparativ, shcho mistyat  $\omega$ -3 ta ikh vpliv na spektr eykzanoïdiv u khvorikh na khronichne legeneve sertse. *Ukr pulmonol zhurn*. 2002; 2: 244–5. [Ukrainian]
6. Mostoviy YuM, Rasputina LV. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen i khronichni sertsevo-sudinni zakhvoryuvannya. Fokus na antitrombotsitarnu terapiyu. *Simeyna meditsina*. 2011; 1: 41–5. [Ukrainian]
7. Voskoboy IV, Makedonskaya MV, Rossoshanskaya SI, Logvin EV. Osobennosti agregatsii trombotsitov u bolnykh ishemicheskoy boleznnyu serdtsa *Sb nauch tr "Sovremennyye problemy razvitiya regionalnogo zdavoookhraneniya"*. Kazan; 2003: 175–6. [Russian]
8. Pertseva TO, Konopkina LI, Yakovleva VG, Voronina NO. Osoblivosti gemostazu u khvorikh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen u rizni fazi patologichnogo protsesu. *Ukr pulmonol zhurn*. 2015; 2: 52–5. [Ukrainian]
9. Feshchenko Yul. Globalnaya strategiya diagnostiki, lecheniya, profilaktiki HOZL: chto novogo v 2013 godu? *Zdorov'ya Ukraini*. 2013; 17(318): 45–6. [Russian]
10. Chumak YuYu. Dinamika vmistu tromboksanu  $V_2$  u khvorikh na bronkhialnu astmu, poednanu z nealkogolnim steatohepatitom na tli likuvannya. *Zhurnal klinichnikh ta eksperimentalnikh medichnikh doslidzhen*. 2014; 1(2): 127-31. [Ukrainian]
11. Chuchalin AG. Khronicheskaya obstruktyvnaya bolezn legkikh i soputstvuyushchiye zabolevaniya. *Zdorov'ya Ukraini*. 2010; 2(231): 26–7. [Russian]
12. Shish AM. Modifikatsiya zhirkokislotohogo skladu membran fosfolipidiv klitin omega-3 polinenasichenimi zhirnimi kislottami. *Dop. NANU*. 2004; 11: 184–8. [Ukrainian]
13. Shmelev EI. Sovremennyye vozmozhnosti korrektsii odyshki u bolnykh khronicheskoy obstruktyvnoy boleznnyu legkikh. *Pulmonologiya*. 2013; 6: 79–84. [Russian]
14. Yachnik AI. Infuzionnaya terapiya v profilaktike i lechenii sistemnykh proyavleniy HOZL. Mater simp «Neintensivna terapiya u ftziopulmonologii ta inshikh galuzyakh meditsini». 27-28 veresnya 2012, Donetsk. *Ukr khimioterapevtichny zhurn*. 2012; 3 (26): 282–4. [Russian]
15. Nishiyama K, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ehara N, Taniguchi R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease – an independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol*. 2010 Aug 20; 143(2): 178-83. PMID: 19368979. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.02.010
16. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Biochem Soc Transactions*. 2005; 33(2): 423–7. PMID: 15787620. DOI: 10.1042/BST0330423
17. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*. 2006; 332(7544): 752–60. PMID: 16565093. PMCID: PMC1420708. DOI: 10.1136/bmj.38755.366331.2F

УДК 616.24-007.242-06:616.12-005.4]-036.1-08-035:577.175.8

**ВЛИЯНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ЭЙКОЗАНОИДОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИМ, СОЧЕТАННЫМ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

**Шупер С. В., Шупер В. А., Рыкова Ю. А., Трефаненко И. В., Шумко Г. И.**

**Резюме.** Частое сочетание хронического обструктивного заболевания легких и ишемической болезни сердца обуславливают актуальность дальнейшего изучения общих патогенетических механизмов их коморбидности и методов эффективной коррекции выявленных нарушений.

Целью работы явилось изучение эффективности влияния комплексного лечения с добавлением к базисной терапии препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и L-аргинина на содержание эйкозаноидов - лейкотриена В<sub>4</sub> и тромбксана А<sub>2</sub> (по стабильному метаболиту В<sub>2</sub>) в сыворотке крови и моче пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких, сочетанным с ишемической болезнью сердца.

Под наблюдением находилось 87 больных в возрасте (54,6±3,3) лет с обострением хронического обструктивного заболевания легких (кл. гр. В, GOLD II), ассоциированным с ишемической болезнью сердца (стабильной стенокардией напряжения II функционального класса), которые были разделены на подгруппы А и Б в зависимости от объема лечения.

Медикаментозная терапия больных, входящих в подгруппу А, состояла из базисных средств согласно протоколам лечения обоих заболеваний; больные подгруппы Б дополнительно получали препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и L-аргинина.

У всех пациентов, помимо рутинного обследования, в сыворотке крови и моче определяли уровни лейкотриена (LT) В<sub>4</sub> и тромбксана А<sub>2</sub> (по стабильному метаболиту В<sub>2</sub>) иммуноферментным методом сертифицированными реактивами в динамике стационарного лечения.

**Результаты.** У пациентов с обострением хронического обструктивного заболевания легких, ассоциированным с ишемической болезнью сердца, отмечалось повышение концентрации  $\text{LTB}_4$  и  $\text{TxB}_2$  в сыворотке крови в 20,3 и 22,1 раза соответственно ( $p < 0,001$ ).

На фоне комплексного лечения с включением к базисной терапии препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и L-аргинина было достигнуто более значительное снижение концентрации обоих эйкозаноидов в сыворотке крови, чем при применении только базисных средств.

Выявленные позитивные изменения направленности и силы корреляционных связей между концентрацией  $\text{LTB}_4$  и  $\text{TxB}_2$  в сыворотке крови и  $\text{FEV}_1$  у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких, ассоциированным с ишемической болезнью сердца, до и после дифференцированного лечения доказывает эффективность применения препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и L-аргинина в терапии таких больных.

**Ключевые слова:** лейкотриены, тромбоксаны, хроническое обструктивное заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, L-аргинин.

UDC 616.24-007.242-06:616.12-005.4]-036.1-08-035:577.175.8

### **The Effect of Differentiated Therapy on the Condition of Eicosanoids in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Combined with Ischemic Heart Disease**

**Shuper S. V., Shuper V. A., Rykova Yu. A., Trefanenko I. V., Shumko G. I.**

**Abstract.** Frequent combination of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease determine the relevance of further investigations of the general pathogenic mechanisms of their comorbidity and methods of effective correction of the revealed violations.

*The purpose of the work* was to study the effectiveness of the complex treatment with the addition of omega-3 polyunsaturated fatty acids and L-arginine to the basic therapy on the content of eicosanoids - leukotriene  $\text{B}_4$  and thromboxane  $\text{A}_2$  (be the stable metabolite  $\text{B}_2$ ) in the blood serum and urine of patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease.

*Material and methods.* The study included 87 patients aged ( $54.6 \pm 3.3$ ) with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (clinical group B, GOLD II) associated with coronary heart disease (stable angina II functional class), which were divided into subgroups A and B depending on the amount of treatment.

Drug therapy of patients in subgroup A consisted of the basic means according to the protocols for the treatment of both diseases; subgroup B patients additionally received omega-3 polyunsaturated fatty acids and L-arginine medications.

*Results and discussion.* All patients underwent in addition to routine examination, and checked the levels of leukotriene (LT)  $\text{B}_4$  and thromboxane  $\text{A}_2$  (be the stable metabolite  $\text{B}_2$ ) in the blood serum and urine by the immunoassay method with certified reagents in the dynamics of inpatient treatment.

In patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease associated with coronary artery disease, there was an increase in the concentration of  $\text{LTB}_4$  and  $\text{TxB}_2$  in the blood serum by 20.3 and 22.1 times respectively ( $p < 0.001$ ).

On the background of complex treatment with the inclusion of omega-3 polyunsaturated fatty acids and L-arginine to the basic therapy, patients achieved a more significant decrease in the blood serum concentration of both eicosanoids while using only the basic means.

*Conclusion.* The identified positive changes in the direction and strength of the correlation between the concentration of  $\text{LTB}_4$  and  $\text{TxB}_2$  in serum and  $\text{FEV}_1$  in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with coronary artery disease before and after differentiated treatment proves the effectiveness of using of omega-3 polyunsaturated fatty acids and L-arginine in the treatment of such patients.

**Keywords:** leukotrienes, thromboxane, chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, omega-3 polyunsaturated fatty acids, L-arginine.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 28.11.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування