

**О. Я. Дзюблик, М. І. Гуменюк, Г. Б. Капітан, Н. М. Недлінська,
В. А. Ячник, О. В. Денисова, О. О. Мухін, Р. Є. Сухін**
**ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ**

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

**А. Я. Дзюблик, Н. И. Гуменюк, Г. Б. Капитан, Н. Н. Недлинская,
В. А. Ячник, О. В. Денисова, А. А. Мухин, Р. Е. Сухин**

Резюме

Цель исследования — определение целесообразности и эффективности использования в комплексном лечении больных негоспитальной пневмонией (НП) среднетяжелого течения комбинированного препарата аминокислоты аргинина гидрохлорида и левокарнитина.

Материалы и методы. Обследовано и пролечено 20 пациентов с НП среднетяжелого течения. Пациенты 1-й группы (10 больных) получали комбинированную антимикробную терапию в сочетании с муколитическим препаратом, пациентам 2-й группы (10 больных) дополнительно назначали комплексный препарат аминокислоты аргинина гидрохлорида и левокарнитина (Тивореель, Юрия-Фарм, Украина) — ежедневно внутривенно в дозе 100 мг в сутки в течение 10 суток. Всем пациентам наряду со стандартным клинико-лабораторным и рентгенологическим обследованием дополнительно проведено лабораторное (биохимическое) обследование состояния активности свободнорадикального перекисного окисления липидов (СРПОЛ) до и после лечения в сравнении с 10 практически здоровых лиц (контрольная группа — доноры).

Результаты и обсуждение. Дополнительное включение комбинированного препарата аргинина гидрохлорида и левокарнитина в комплексное лечение больных с НП среднетяжелого течения уменьшило выраженность системной активации СРПОЛ (индукции оксидационного стресса и процесса перекисного окисления липидов) и улучшить состояние антиоксидантной защиты организма с 26,0 до 65,0 %. Это позволило повысить эффективность лечения больных — достичь более быстрого терапевтического эффекта, достоверно уменьшить продолжительность (в среднем на 2,0 дня) и интенсивность проявлений интоксикации, а также сократить срок лечения на 3,8 дня.

Ключевые слова: аргинина гидрохлорид, левокарнитин, негоспитальная пневмония, патогенетическая терапия, свободнорадикальное перекисное окисление липидов.

Укр. пульмонолог. журнал. 2019, № 2, С. 19–24.

Дзюблик Александр Ярославович,
ГУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Заведуючий відділом технологій лікування НЗЛ
Доктор мед. наук, професор
10, ул. Н. Амосова, 03038, Киев, Украина
тел.: 38044 270 35 50, treat@ifp.kiev.ua

**PATHOGENETIC ASPECTS OF TREATMENT OF PATIENTS
WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA**

**O. Ya. Dzyublik, M. I. Gumenyuk, G. B. Kapitan, N. M. Nedlinska,
V. A. Yachnik, O. V. Denisova, O. O. Mukhin, R. E. Sukhin**

Abstract

The aim of the study is to determine the feasibility and effectiveness of using the combined preparation of the amino acid arginine hydrochloride and L-carnitine in the complex treatment of patients with moderate community-acquired pneumonia (CAP).

Materials and methods. We examined and treated 20 patients with moderate CAP. Patients of the 1st group (10 patients) received combined antimicrobial therapy in combination with a mucolytic drug; patients of the 2nd group (10 patients) were additionally prescribed a complex preparation of the amino acid arginine hydrochloride and L-carnitine (Tivoreel, Yuriya Farm, Ukraine) - 100 mg daily intravenously for 10 days. Along with standard clinical, laboratory and X-ray examinations, all patients were additionally tested for free radical lipid peroxidation (FRPOL) before and after treatment. Patients' data were compared with the data of 10 apparently healthy individuals (control group — donors).

Results and discussion. The use of the combined drug arginine hydrochloride and L-carnitine in the complex treatment of patients with moderate CAP reduced the severity of systemic activation of FRPOL (induction of oxidative stress and lipid peroxidation) and improved the body's antioxidant defense status from 26.0 to 65.0 %. This increased the effectiveness of treatment of patients in terms of faster therapeutic effect, reduction of the duration (in average 2.0 days) and the intensity of the intoxication, and the reduction the duration of treatment by 3.8 days.

Key words: arginine hydrochloride, L-carnitine, community-acquired pneumonia, pathogenetic therapy, free radical lipid peroxidation.

Ukr. Pulmonol. J. 2019; 2: 19–24.

Oleksandr Y. Dzyublik,
SO "National institute of phthisiology and pulmonology named
after F. G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine"
Chief of non-specific lung diseases treatment technology department
Doctor of medicine, professor
10, M. Amosova str., 03038, Kyiv, Ukraine
tel.: 30044 270 35 50, treat@ifp.kiev.ua

В сучасних стандартах лікування хворих на негоспітальну пневмонію (НП), які розроблені і прийняті у багатьох країнах світу, в тому числі і в Україні, розглядаються, як правило, тільки питання етіотропної, перш за все антибактеріальної терапії [1, 2]. Патогенетична і симптоматична терапія цих хворих наведена схематично або не висвітлена зовсім незважаючи на те, що спрямована виключно на ерадикацію збудника етіотропна терапія не здатна швидко і повністю усунути клінічні прояви хвороби, такі, як легеневі симптоми, інтоксикаційний синдром

та інше. Це пояснюється відсутністю достатньої доказової бази ефективного та безпечного застосування неантиінфекційних препаратів для лікування хворих на НП, що підтверджена результатами багатоцентрових рандомізованих контрольованих досліджень [3]. В той же час додавання цих препаратів до адекватної антимікробної терапії може суттєво збільшити вартість терапії, підвищити ризик розвитку небажаних явищ та знизити прихильність пацієнтів до лікування, що також не дає підстав рекомендувати їх для рутинного використання та включення до стандартів лікування хворих з даною патологією [1].

В реальній клінічній практиці переважна більшість лікарів при лікуванні хворих на НП широко застосовує

різні неантимікробні засоби, такі як муколітики, нестероїдні протизапальні препарати та анальгетики, антигістамінні засоби, бронхолітики, вітаміни, біогенні стимулятори, мінеральні добавки тощо. За даними ряду досліджень, відсоток призначення засобів патогенетичної та симптоматичної терапії хворим на НП становить від 24 до 86 %, тобто препарати з неантимікробним механізмом дії застосовують майже в 3 з 4 випадків захворювання [4–6]. Як правило, ці препарати призначаються емпірично, на підставі особистих уподобань лікаря. Обґрунтуванням для їх застосування вважається те, що не впливаючи на інфекційний процес ці засоби зменшують вираженість запальних змін; покращують перфузію легень, мікроциркуляцію і лімфовідтік, функцію механізмів місцевого бронхопальмонального захисту; сприяють відновленню дренажної функції бронхів, нормалізації тону бронхіальної мускулатури, а також чинять дезінтоксикаційну, імуномодулюючу та антиоксидантну дію. З цієї точки зору включення цих препаратів в схеми лікування хворих на НП може вважатися доцільним та патогенетично обґрунтованим [4].

Відповідно до сучасних поглядів, додаткове включення лікарських засобів до стандартної терапії може бути виправданим лише в ситуаціях, при яких ефективність цих препаратів доведена з сучасних позицій доказової медицини, тобто за результатами рандомізованих подвійних сліпих контрольованих багатоцентрових досліджень з адекватною статистичною обробкою отриманих даних. При вивченні ефективності лікарського засобу необхідно оцінювати не тільки його безпосередній вплив на ту чи іншу систему організму хворого, але й наскільки включення цього препарату до адекватної стандартної терапії здатне змінити перебіг захворювання в цілому, зокрема — вплинути на вираженість та тривалість симптомів захворювання (кашель, кількість та характер харкотиння, прояви інтоксикації та задишки, наявність пневмонічної інфільтрації), термін перебування в стаціонарі, частоту розвитку ускладнень, летальність тощо [2].

На сьогодні за результатами вивчення даних метааналізу, оригінальних статей і оглядів, що представлені в медичних базах даних PubMed, Cochrane Library, UpToDate, з позицій доказової медицини виправдано включення в схеми лікування хворих на пневмонію муколітичних препаратів, за показаннями — нестероїдних протизапальних засобів коротким курсом. Доказів ефективності призначення імуномодуляторів (за винятком Г-КСФ та препаратів Ig G для внутрішньовенного застосування), біогенних стимуляторів і вітамінів хворим на НП на сьогодні немає, і їх застосування не є обґрунтованим. Невиправдане також використання з профілактичною метою протикандидозних препаратів у зв'язку з низьким ризиком розвитку інвазивного кандидозу у цих хворих [4, 5].

В той же час необхідно зазначити, що вивчення патологічних станів, які виникають під час розвитку інфекційного запалення органів дихання, та їх відповідна медикаментозна корекція залишається одним з нечисельних перспективних способів підвищити ефективність лікування хворих на НП. В зв'язку з цим нашу увагу привер-

нули дослідження стану прооксидантно-антиоксидантної системи у таких хворих.

Прооксидантно-антиоксидантна рівновага в організмі в цілому та окремих його клітинах забезпечується збалансованим функціонуванням двох біохімічних систем: неферментативного вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), білків і інших органічних молекул (ВРО) та ендогенних антиоксидантів. Остання система є багатокомпонентною і включає ферменти супероксиддисмутази (СОД), каталазу (КТ), сімейства тіолів, сироватковий церулоплазмін та велику кількість низькомолекулярних ендогенних антиоксидантів [7–9]. При активації процесів пероксидації (ПОЛ, ВРО) в умовах функціональної недостатності системи антиоксидантного захисту (АОЗ) в клітинах організму розгортається каскад біохімічних патологічних перетворень, які призводять до пошкодження біологічних мембран, пригнічення активності та, навіть, інактивації внутрішньоклітинних ферментів (мітохондріальних, лізосомальних, мембранолокалізованих), накопичення продуктів полімеризації. Одночасно порушуються процеси регенерації тканин. Вважають, що основу цитолізу також складає інтенсифікація процесу ПОЛ біомембран внаслідок порушення або недостатності окремих ланцюгів системи АОЗ. При цьому виникають порушення клітинного енергетичного обміну та загального метаболізму клітин, які переважно пов'язані з мітохондріальними дисфункціями [9, 10]. Так, при запаленні легень, в результаті генерації супероксидних та гідроксильних радикалів відбувається ушкодження альвеолярно-капілярних мембран, які впливають на газообмін в легенях, гальмують проліферативні процеси, пригнічують активність ферментів. Прооксиданти впливають на активацію інгібіторів еластази, в результаті чого створюються умови для руйнування еластичного каркасу легень. Підвищена пероксидація веде до збільшення фосфоліпідів сурфактанту, порушення механічної рухливості легень і функції мукоциліарного транспорту [11]. Активація процесів ВРО і ПОЛ є фактором, який призводить до лабілізації лізосом, деградації внутрішньоклітинних структур, що потребує додаткових фізіологічних затрат організму на очищення осередків деструкції від некротичних мас [10].

Активація процесу ПОЛ у хворих на пневмонію зумовлена, з однієї сторони, впливом комплексу чинників, притаманних цьому захворюванню (гіпоксія, порушення кровообігу, газообміну) та побічного (прооксидантного) впливу лікарських засобів, зокрема, антибіотиків, що застосовуються у лікуванні, а з іншої — можливим зниженням в організмі пулу антиоксидантів, які активно витрачаються для стабілізації порушеної прооксидантно-антиоксидантної рівноваги організму. Тому для хворих на НП доцільне додаткове включення у комплексну терапію лікарських засобів з антиоксидантним типом фармакологічної дії [11].

За наявними даними [8–10], на етапі розгалуження процесу ПОЛ внаслідок недостатності системи АОЗ організму відбувається окислювальна модифікація білків (ОМБ). В цей процес, крім активних форм кисню (АФК), залучаються і інші новоутворені вільнорадикальні продукти, зокрема, органічні радикали ПОЛ, що призво-

дить до утворення альдегідо- та кетоніохідних нейтрального та основного типу. Порушення функціональної активності білків внаслідок їхньої окислювальної деструкції набувають чинності однієї з ланок патологічних процесів, що формуються внаслідок окисного стресу. Контроль за вмістом АФК, вільних радикалів, продуктів ліпопероксидації, субстратів і каталізаторів пероксидазних реакцій, прооксидантно-антиоксидантною рівновагою в біологічних середовищах і клітинах організму, а також функціональним станом фізіологічних і біохімічних механізмів, які запобігають надмірному зростанню процесу пероксидації, здійснює АОС організму. Ензиматична складова АОС представлена СОД, КТ, пероксидазами, глутатіон-тіоредоксин-пероксидазами та редуктазами, які функціонально спрямовані на нівелювання токсичної дії АФК та їхніх похідних на біологічні структури та органічні молекули організму. При вивченні функціонального стану АОС слід враховувати ферментні системи організму, які впливають на процеси пероксидації від її ініціації до розгалуження (генералізації) та накопичення в тканинах продуктів полімеризації. Так, фермент СОД інактивує супероксиданіон-радикал. Субстратами для ферментів системи глутатіону, пероксидази та КТ є перекис водню і гідроперекиси ліпідів. Супероксиддисмутаза активність має мідьвмісний білок церулоплазміну (ЦП) — нейтралізатор вільних радикалів, які утворюються при запаленні, а також в процесі фагоцитозу, при стресі, алергії, гіпоксії. Церулоплазмін окислює та інактивує біогенні аміни. Другим внутрішньоклітинним ферментом першої лінії антиоксидантного захисту є КТ, яка запобігає накопиченню в клітині перекису.

З урахуванням вищенаведеного, вивчення прооксидантно-антиоксидантного статусу у хворих на НП з метою оцінки доцільності та ефективності застосування лікарських засобів патогенетичної, зокрема антиоксидантної, дії є обґрунтованим та перспективним.

Останнім часом багато уваги приділяють вивченню механізму дії при захворюваннях легень одного з найважливіших медіаторів дихальної системи — оксиду азоту (NO) [11, 12]. Важливим аспектом дії NO є вплив на стан хворих з гіпоксією і метаболічним ацидозом, що розвивається при гострому та хронічному запаленні органів дихання. Обмін NO безпосередньо залежить від вмісту амінокислоти L-аргініну, яка є субстратом для ферменту NO-синтази - каталізатора синтезу NO в ендотеліоцитах. В зв'язку з цим нашу увагу привернув новий лікарський препарат вітчизняного виробництва Тіворель (Юрія-Фарм, Україна), якій являє собою поєднання амінокислоти аргініну гідрохлориду і левокарнітину.

Аргінін (α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота) — амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних амінокислот і є активним і різностороннім клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму, виявляє важливі в критичному стані організму протекторні ефекти. Він чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дію, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні

гормонального балансу в організмі. Відомо, що аргінін збільшує вміст в крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону і пролактину, бере участь у синтезі проліну, поліаміну, агматину, включається в процеси фібриногенолізу, сперматогенезу, чинить мембранодеполяризуючу дію [13, 14].

В проведених нами раніше дослідженнях була доведена доцільність та ефективність використання препарату L-аргініну для лікування хворих з вірус-індукованим загостренням хронічного бронхіту — завдяки достовірним позитивним змінам активності вільнорадикального перикисного окислення ліпідів (зменшення вираженості оксидантного стресу) досягався швидкий терапевтичний ефект, достовірно зменшувалась інтенсивність та тривалість проявів інтоксикації та катаральних явищ, тривалість загострення в цілому [15].

Левокарнітин (L-ізомер карнітину), як і аргінін, є природною речовиною, що бере участь у енергетичному метаболізмі, а також метаболізмі кетоніохідних тіл. Він необхідний для транспортування довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії для їх подальшого бета-окислення й утворення енергії [16]. L-карнітин є незамінною для життєдіяльності організму речовиною, яка нормалізує обмінні процеси, стимулює клітинний енергообмін, усуває енергодефіцит, підвищує адаптаційні можливості організму, зміцнює імунітет, знімає перевтому, зменшує м'язову слабкість [17–19]. Фармакологічний профіль препарату характеризується доброю переносимістю, вкрай низькою частотою побічних ефектів і можливістю одночасного застосування з іншими лікарськими препаратами [17]. Усе це стало підставою для його широкого використання в практиці кардіології, неврології, гастроентерології та інших суміжних галузях медицини. Наявні на сьогоднішній день експериментальні та клінічні дані свідчать про достатньо високу ефективність призначення препарату L-карнітину при таких захворюваннях, як ішемічна хвороба серця, гострий інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, печінкова енцефалопатія, міокардит, невропатичний больовий синдром, астения після перенесеної ГРВІ та ін. [18–21]. В той же час, в доступних нам джерелах інформації даних про застосування комбінованого препарату, який містить амінокислоту аргініну гідрохлорид і левокарнітин, в лікуванні хворих на НП немає.

Таким чином, проведений аналіз літературних даних свідчить, що при виборі ефективного лікування хворих на НП необхідно враховувати також патогенетичні аспекти розвитку цієї недуги. Але використання нових засобів патогенетичної дії, зокрема комплексу амінокислотних препаратів, потребує певної доказової бази. Всі ці питання й стали *метою нашого дослідження* — визначення доцільності та ефективності використання в комплексному лікуванні хворих на НП середньотяжкого перебігу комбінованого препарату амінокислоти аргініну гідрохлориду і левокарнітину.

Матеріали і методи досліджень

Для вирішення завдання дослідження нами було обстежено та проліковано 20 пацієнтів на НП середньотяжкого перебігу. Серед обстежених хворих на НП пере-

важали чоловіки ($95,0 \pm 4,8$ %), віком від 18 до 48 років. На підставі аналізу даних клінічного, рентгенологічного та лабораторних методів дослідження відповідно до рекомендацій, наведених в наказі МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р., в усіх хворих визначена НП III клінічної групи і вони були госпіталізовані до терапевтичного або пульмонологічного стаціонару.

Хворі були рандомізовані на 2 групи порівняння: до 1-ї групи включили 10 пацієнтів, які отримували комбіновану антимікробну терапію в поєднанні з муколітичним препаратом. До 2-ї групи включили 10 пацієнтів, яким до цієї терапії додатково призначали комплексний препарат амінокислоти аргініну гідрохлориду і левокарнітину (Тіворель, Юрія-Фарм, Україна) — щоденно внутрішньовенно у дозі 100 мг на добу протягом 10 діб. Віковий склад хворих, поширеність запального процесу в легенях та ступінь тяжкості перебігу захворювання в обох групах були співставними.

Усім хворим поряд зі стандартним клініко-лабораторним та рентгенологічним обстеженням додатково проведено лабораторне (біохімічне) обстеження стану активності вільнорадикального та перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ) до та після лікування в порівнянні з 10 практично здоровими особами (донори, контрольна група). Для визначення біохімічних показників ВРПОЛ використовували загальноприйняті спектрометричні та спектрофлуориметричні методи аналізу за допомогою спектрофотометра СФ-46 (фактична похибка вимірювання величин $\delta = \pm 1,0$ %) та спектрофлуориметр МРФ-4 (фактична похибка вимірювання величин $\delta = \pm 1,0$ %). Для характеристики інтенсивності вільнорадикальних реакцій в сироватці крові визначали вміст кінцевих продуктів ПОЛ — активні продукти тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) (в тому числі малонового діальдегіду (МДА)) та продуктів ВРО білків — 2,4-динітрофенілгідрозонів (2,4-ДНФГ) [22–24]. Про стан ферментної ланки антиоксидантної системи організму робили висновок за активністю супероксиддисмутази (фермент, що каталізує реакцію дисмутації двох супероксидних аніон-радикалів з утворенням перекису водню), каталази (фермент, що каталізує реакцію роз-

кладу молекули перекису водню з утворенням води) та сироваткового церулоплазміну [25–27].

Для аналізу результатів дослідження використовували референтні значення досліджуваних біохімічних показників ВРО та ПОЛ: МДА — 7,8–9,2 мкмоль/мл; КТ — 10,5–14,5 од/л; СОД — 1700–2200 од/л; 2,4-ДНФГ — 4,5–7,5 умов. од/л; сироватковий ЦП — 180–450 мг/л.

Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень, що представлені у таблиці, засвідчують наявність у хворих обох груп у вихідному стані розгалуженого вільнорадикального процесу ПОЛ, на що вказує достовірний приріст у порівнянні з контрольною групою в сироватці їхньої крові вмісту одного з кінцевих його продуктів — ТБК-АП.

При цьому у вихідному (до лікування) стані у хворих 1-ї групи виявлено достовірне зниження, у порівнянні з контрольною групою, вмісту в крові білків 2,4-ДНФГ нейтрального характеру, тоді як таке для білків 2,4-ДНФГ основного характеру не відзначалося. Вміст у крові хворих білків 2,4-ДНФГ основного та нейтрального характеру в 2-й групі до лікування не відрізнявся від такого контрольної. Активність антирадикального ферменту СОД в еритроцитах хворих обох груп у вихідному, до лікування, стані не відрізнялася від контрольної величини, тоді як активність антиперекисного ферменту КТ реєструвалася у пацієнтів 1-ї групи на контрольному рівні, а у 2-й групі була достовірно підвищеною. Вміст основного сироваткового антиоксиданта — білка ЦП у вихідному, до лікування, стані характеризувався тенденцією ($p < 0,2$) до підвищення в обох групах хворих.

Таким чином, у вихідному, до лікування, стані у хворих на НП виявлено включення окремих ланок АОЗ організму (підвищений вміст ЦП в сироватці та активності КТ в еритроцитах) у відповідь на наявність розгалуженого вільнорадикального процесу ПОЛ (накопичення в сироватці ТБК-АП).

Лікування хворих 1-ї групи мало суттєві статистично вірогідні переваги у порівнянні з таким хворих 2-ї. У вихідному стані до початку лікування в обох групах хворих визначався абсолютний лейкоцитоз в периферичній

Таблиця 1

Показники стану прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих на НП середньотяжкого перебігу до та після лікування, $M \pm m$

Показник	Контрольна група (n = 10)	1-ша група (n = 10)		2-га група (n = 10)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5	6
Кількість лейкоцитів в крові, Г/л	4,00 — 9,00	$7,9 \pm 1,4$	$5,8 \pm 0,5$	$8,7 \pm 1,1$	$7,0 \pm 0,5$
МДА, нмоль/мл	$2,51 \pm 0,22$	$4,27 \pm 0,66$	$3,08 \pm 0,26^*$	$3,40 \pm 0,44$	$2,79 \pm 0,33^*$
ДФГ (370), опт. од/мл	$4,33 \pm 0,29$	$4,03 \pm 0,21$	$3,57 \pm 0,21$	$4,95 \pm 0,86$	$3,72 \pm 0,42^{\#}$
ДФГ (430), опт. од/мл	$2,75 \pm 0,21$	$2,01 \pm 0,22^{\#}$	$1,99 \pm 0,29$	$2,45 \pm 0,29$	$2,23 \pm 0,29$
ТБК-АП, нмоль/мл	$2,50 \pm 0,25$	$3,62 \pm 0,42$	$2,56 \pm 0,29^*$	$3,73 \pm 0,36^{\#}$	$3,62 \pm 0,55$
Активність СОД, опт. од/мл Hb	$3,29 \pm 0,20$	$3,69 \pm 0,31$	$6,11 \pm 0,38^{**}$	$4,08 \pm 0,45$	$5,15 \pm 0,37^{**}$
Активність каталази, хв. мг Hb	1793 ± 101	2045 ± 182	1940 ± 125	$2273 \pm 196^{\#}$	2118 ± 182
Вміст церулоплазміну, мг/л	355 ± 17	408 ± 36	329 ± 29	416 ± 41	339 ± 38
ФАС, ум. одиниць	2500 ± 360	2211 ± 323	$4098 \pm 503^{**}$	2709 ± 400	$3808 \pm 428^{**}$

Примітка: * — достовірна відмінність показника між контрольною та хворими 1-ї та 2-ї груп до та після лікування ($p < 0,05$); # — достовірна відмінність показника між хворими 1-ї та 2-ї груп після лікування ($p < 0,05$).

крові, що підтверджувало наявність гострого запального процесу в тканині легень, діагностованого за результатами рентгенологічних та клініко-лабораторних досліджень.

Наслідком цього в обох групах хворих виявлявся оксидативний стрес, свідченням чому було накопичення в еритроцитах МДА (відповідно, $4,27 \pm 0,66$) та $(3,40 \pm 0,44)$ нмоль/г проти $(2,51 \pm 0,22)$ нмоль/г у контрольній групі та ТБК-АП (відповідно $3,62 \pm 0,62$) та $(3,73 \pm 0,36)$ нмоль/г проти $(2,50 \pm 0,25)$ нмоль/г у контрольній групі). У зв'язку з цим визначалася функціональна напруга у ферментній антиоксидантній системі організму хворих, на що вказувало зниження активності антирадикального ферменту СОД (тканевої) (відповідно, $3,69 \pm 0,31$) та $(4,08 \pm 0,45)$ ум. од./((мг білка)·хв) проти $(3,29 \pm 0,20)$ ум. од./((мг білка)·хв у донорів).

Використання препарату дослідження також сприяло більш суттєвому зниженню, до рівня контрольної групи, вмісту кінцевого продукту ПОЛ — МДА в еритроцитах крові хворих 1-ї групи (до $3,08 \pm 0,26$) нмоль/г та ТБК-АП (до $2,56 \pm 0,29$) нмоль/мл у порівнянні з хворими 2-ї групи (відповідно, МДА до $2,79 \pm 0,33$) нмоль/г проти $(2,51 \pm 0,22)$ нмоль/г у донорів), ТБК-АП до $(3,62 \pm 0,55)$ нмоль/мл). Включення даного препарату в комплексне лікування хворих 1-ї групи достовірно нівелювало функціональну напругу в антирадикальному ланцюзі антиоксидантного захисту організму. Зокрема, це проявлялося нормалізацією активності ферменту СОД (тканевої) на 65 % — до $(6,11 \pm 0,38)$ ум. од./((мг білка)·хв) проти $(3,69 \pm 0,31)$ ум. од./((мг білка)·хв у вихідному стані та $(3,29 \pm 0,20)$ ум. од./((мг білка)·хв у донорів). Тоді як у хворих 2-ї групи лікування призвело до нормалізації активності цього ферменту лише на 26 % (до $5,15 \pm 0,37$) ум. од./((мг білка)·хв) проти $(4,08 \pm 0,45)$ ум. од./((мг гемоглобіну)·хв у вихідному стані, та $(3,29 \pm 0,20)$ ум. од./((мг гемоглобіну)·хв у донорів).

Отже, додаткове включення комбінованого препарату аргініну гідрохлориду і левокарнітину до комплексної терапії хворих на НП середньотяжкого перебігу дозволило зменшити вираженість системної активації вільнорадикальних процесів в організмі, індукції оксидативного стресу та процесу перекисного окислення ліпідів та покращити стан антиоксидантного захисту організму з 26,0 до 65,0 %.

Завдяки зменшенню інтенсивності та тривалості запальної реакції за рахунок позитивних змін прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих 1-ї групи в порівнянні з 2-ю достовірно меншими ($p < 0,05$) виявилися тривалість симптомів інтоксикації ($2,6 \pm 0,2$) та $(4,5$

$\pm 0,3)$ дня, відповідно) та термін нормалізації температури тіла ($1,8 \pm 0,5$) та $(3,8 \pm 0,6)$ дня, відповідно). Більш швидка нормалізація загального стану хворих 1-ї групи дозволила достовірно ($p < 0,05$) скоротити тривалість протиінфекційної терапії в порівнянні з пацієнтами 2-ї групи — до $(6,9 \pm 0,3)$ проти $(9,1 \pm 0,8)$ дня, відповідно та скоротити тривалість стаціонарного лікування в середньому на 3,8 дня. В той же час достовірних змін в інтенсивності та тривалості інших симптомів запалення — задишки, кашлю, виділенні мокротиння, аускультативних явищ не відзначено ($p > 0,05$). Аналіз динаміки даних клініко-лабораторного та рентгенологічного обстеження хворих також засвідчив, що проведена терапія сприяла досягненню практично однакових позитивних результатів в обох підгрупах порівняння: у 1-й групі одужання встановлено у $(90,0 \pm 9,5)$ % хворих, покращання — у $(10,0 \pm 9,5)$ %, у 2-й — у $(80,0 \pm 12,6)$ % та у $(20,0 \pm 12,6)$ % хворих, відповідно ($p > 0,05$).

При оцінці безпеки проведеної терапії також не виявили достовірних відмінностей відносно частоти виникнення небажаних явищ між групами порівняння, які зареєстрували у $(10,0 \pm 9,5)$ % хворих 1-ї групи та у $(10,0 \pm 12,6)$ % — 2-ї ($p > 0,05$). Усі небажані явища були незначно вираженими та не вимагали відміни або ж корекції призначеної терапії.

Висновки

Додаткове включення комбінованого препарату аргініну гідрохлориду і левокарнітину до комплексної терапії хворих на НП середньотяжкого перебігу дозволило зменшити вираженість системної активації вільнорадикальних процесів в організмі, індукції оксидативного стресу та процесу перекисного окислення ліпідів та покращити стан антиоксидантного захисту організму з 26,0 до 65,0 %.

Завдяки зменшенню інтенсивності та тривалості запальної реакції за рахунок позитивних змін прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих 1-ї групи в порівнянні з 2-ю достовірно меншими ($p < 0,05$) виявилися тривалість симптомів інтоксикації ($2,6 \pm 0,2$) та $(4,5 \pm 0,3)$ дня, відповідно) та термін нормалізації температури тіла ($1,8 \pm 0,5$) та $(3,8 \pm 0,6)$ дня, відповідно). Більш швидка нормалізація загального стану хворих 1-ї групи дозволила достовірно ($p < 0,05$) скоротити тривалість протиінфекційної терапії в порівнянні з 2-ю групою — до $(6,9 \pm 0,3)$ проти $(9,1 \pm 0,8)$ дня, відповідно та скоротити тривалість стаціонарного лікування в середньому на 3,8 дня.

ЛІТЕРАТУРА

1. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пulмонологія». Наказ № 128 від 19.03.2007 р. К.: Велес. 2007. 146 с.
2. Фещенко ЮІ, Дзюблик АЯ. Рациональная антибиотикотерапия больных с инфекциями нижних дыхательных путей. Укр. пульмонол. журн. 2009;(4):5–8.
3. Смоленов ИВ, Алексеева ЯГ, Смирнов НА. Роль неантибактериальных лекарственных средств в лечении пневмонии. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2002;(4):45–49.
4. Фуштей ИМ, и др. Ошибки диагностики и лечения внебольничной пневмонии в стационарных условиях. Світ медицини та біології. 2015;(1):85–88.
5. Фуштей ИМ, и др. Патогенетическая терапия внебольничной пневмонии в клинической практике. Запорожский мед. журн. 2011;(3):58–60.
6. Савченкова ЛВ, Саидова МН, Сангинова НС. Адьюнктивная терапия внебольничной пневмонии: необходимость и достаточность. Журнал инфектологии. 2016;8(4):18–22.

REFERENCES

1. Ministerstvo okhorony zdorovya Ukrainy. Pro zatverdzhennya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoyi dopomogy za spetsialnistyu «Pulmonologiya». Nakaz № 128 vid 19.03.2007 (On approval of clinical protocols for the provision of medical aid in the specialty «Pulmonology». Decree No. 128, dated 19.03.2007). Kyiv, Veles. 2007;146 p.
2. Feshchenko Yul, Dzyublik AY. Ratsionalnaya antibiotikoterapiya bolnykh s infektsiyami nizhnikh dykhatelnykh putey (Rational antibiotic treatment of patients with lower respiratory tract infections). Ukr. Pulmonol. Zhurn. 2009;(4):5–8.
3. Smolenov IV, Alekseyeva YaG, Smirnov NA. Rol neantibakterialnykh lekarstvennykh sredstv v lechenii pnevmonii (The role of non-antibacterial drugs in the treatment of pneumonia). Klin. mikrobiol. i antimikrob. khimioter. 2002;(4):45–49.
4. Fushtey IM, et al. Oshibki diagnostiki i lecheniya vnebolnichnoy pnevmonii v statsionarnykh usloviyakh (Errors in the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in stationary conditions). Svit medytsyny ta biologiyi. 2015;(1):85–88.

7. Куликов ВЮ, и др. Свободно-радикальное окисление липидов в норме и при патологии. Москва. 1975;89 с.
8. Куликов ВЮ, и др. Клинические экспериментальные аспекты общей патологии. Новосибирск. 1980;160 с.
9. Кожеников ЮН. О преисом окислении липидов в норме и патологии (обзор). Вопросы медицинской химии. 1985;(4):1–7.
10. Ананенко АА, Вельтищев ЮЕ. Метаболизм легких при неспецифических заболеваниях органов дыхания. Ленинград. 1979;150 с.
11. Annard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicime. Lancet. 1994;343:1199–1206.
12. Звягина ТВ, Аникеева ТВ, Белоконов ТМ. Клиническое значение изменений метаболизма оксида азота в пульмонологии. Укр. пульмонол. журн. 2002;1:66–68.
13. Степанов ЮМ, и др. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы). Журн. АМН Украины. 2004;10(1):340–352.
14. Алмакаева ЛГ, Литвинова ЕВ. Аргинин и его применение в медицине и фармации. Ліки України. 2011;5(1):23–26.
15. Дзюблик ОЯ, та ін. Спосіб лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології : інформаційний лист. Державна установа «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Київ : НІФП НАМН. 2016;4 с.
16. Кнорре ДГ, Мызина СД. Биологическая химия. Москва: Наука. 2002;479с.
17. Кузин ВМ. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике). РМЖ. 2003;(10):12–15.
18. Брин ИЛ. Элькар (20 % раствор L-карнитина) в педиатрии. Научный обзор. Москва, 2005;36 с.
19. Верткин АЛ. L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты. Неврология–ревматология. Приложение Consilium medicum. 2012;(1):82–85.
20. Рычкова ТИ, и др. Коррекция функциональных изменений сердечно-сосудистой системы препаратом L-карнитина у детей и подростков с сочетанной патологией. Режим доступа: www.lvrach.ru/2010/08/15434972(дата звернення: 25.09.2018).
21. Геппе НА, и др. Эффективность L-карнитина в реабилитации детей после перенесенных острых респираторных заболеваний. Вопросы практической педиатрии. 2010;5(2):50–56.
22. Дубинина ЕЕ, и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вопросы мед. химии. 1995;(41):24–26.
23. Ореховича ВН, Стальная ИД, Гаришвили ТГ. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. Москва: Медицина. 1977;66.
24. Гаврилов ВГ, Гаврилова АР, Мажуль ММ. Методика определения малонового диальдегида в сыворотке крови. Вопросы мед. химии. 1987;(1):118–122.
25. Архиповой ОГ. Определение активности каталазы в крови. Методы исследований в профпатологии Москва: Медицина. 1988;156–157.
26. Misra H, Fridovich I. Metode of determinate superoxiddismutase activity in humen erythrocytes. J. Biol. Chem. 1972;(244):6049–6055.
27. Колб ВГ, Камышников ВС. Определение активности церулоплазмينا в сыворотке крови модифицированным методом Ревина. Справочник по клинической химии. Минск: Беларусь. 1982;290–292.
5. Fushtey IM, et al. *Patogeneticheskaya terapiya vnebolnichnoy pnevmonii v klinicheskoy praktike* (Pathogenetic therapy of community-acquired pneumonia in clinical practice). Zaporozhskiy med. zhurn. 2011;13(3):58–60.
6. Savchenkova LV, Saidova MN, Sanginova NS. *Adyunktivnaya terapiya vnebolnichnoy pnevmonii: neobkhodimost i dostatochnost* (Adjunctive therapy of community-acquired pneumonia: the need and sufficiency). Zhurnal infektologii. 2016;8(4):18–22.
7. Kulikov VYu, et al. *Svobodno-radikalnoye oksisleniye lipidov v norme i pri patologii* (Free-radical oxidation of lipids in normal and pathological conditions). Moskva. 1975;89 p.
8. Kulikov VYu, et al. *Klinicheskiye eksperimentalnyye aspekty obshchey patologii* (Clinical experimental aspects of general pathology). Novosibirsk. 1980;160 p.
9. Kozhevnikov YuN. *O prekinom oksilenii lipidov v norme i patologii (obzor)* (On the oxidation of lipids in health and disease (review)). Voprosy meditsinskoy khimii. 1985;(4):1–7.
10. Ananenko AA, Veltishchev YuYe. *Metabolizm legkikh pri nespetsificheskikh zabolevaniyakh organov dykhaniya* (Lung metabolism in nonspecific respiratory diseases). Leningrad. 1979;150 p.
11. Annard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicime. Lancet. 1994;343:1199–1206.
12. Zvyagina TV, Anikayeva TV, Belokon TM. *Klinicheskoye znacheniye izmeneniy metabolizma oksida azota v pulmonologii* (The clinical significance of changes in the metabolism of nitric oxide in pulmonology). Ukr. Pulmonol. Zhurn. 2002;1:66–68.
13. Stepanov YuM, et al. *Arginin v meditsinskoy praktike (obzor literatury)* (Arginine in medical practice (literature review)). Zhurn. AMN Ukrainy. 2004;10(1):340–352.
14. Almayeva LG, Litvinova YeV. *Arginin i yego primeneniye v meditsine i farmatsii* (Arginine and its use in medicine and pharmacy). Liky Ukrainy. 2011;5(1):23–26.
15. Dzyublyk OYa, et al. *Sposib likuvannya khvorykh iz infektsiynym zagostrennyam khronichnoho bronkhitu virusnoyi etiologii: informatsiynyy lyst* (Method of treatment of patients with infectious exacerbation of chronic bronchitis of viral etiology: informational letter). Derzhavna ustanova «Natsionalnyy instytut ftyziatriyi i pulmonolohiyi im. F.H. Yanovskogo NAMN Ukrainy». Kyiv, NIFP NAMN. 2016;4 p.
16. Knorre DG, Myzina SD. *Biologicheskaya khimiya* (Biological chemistry). Moskva: Nauka. 2002;479 p.
17. Kuzin VM. *Karnitina khlorid (25 let v klinicheskoy praktike)* (Carnitine chloride (25 years in clinical practice)). RMZH. 2003;(10):12–15.
18. Brin IL. *Elkar (20 % rastvor L-karnitina) v pediatrii* (Elkar (20% L-carnitine solution) in pediatrics). Nauchnyy obzor. Moskva, 2005;36 p.
19. Vertkin AL. *L-karnitin v meditsinskoy praktike: dokazannyye efekty* (L-carnitine in medical practice: proven effects). Nevrologiya-revmatologiya. Prilozheniye Consilium medicum. 2012;(1):82–85.
20. Rychkova TI, et al. *Korreksiya funktsionalnykh izmeneniy serdечно-sosudistoy sistemy preparatom L-karnitina u detey i podrostkov s sochetannoy patologiyey* (Correction of functional changes in the cardiovascular system with L-carnitine in children and adolescents with a combined pathology). Available at: www.lvrach.ru/2010/08/15434972
21. Geppe NA, et al. *Effektivnost L-karnitina v reabilitatsii detey posle perenesennykh ostryykh respiratornykh zabolevaniy* (The effectiveness of L-carnitine in the rehabilitation of children after acute respiratory diseases). Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2010;5(2):50–56.
22. Dubinina YeYe, et al. *Oksidativnaya modifikatsiya belkov syvorotki krovi cheloveka, metod yeye opredeleniya* (Oxidative modification of human serum proteins, method of its determination). Voprosy med. khimii. 1995;(41):24–26.
23. Orekhovicha VN, Stalnaya ID, Garishvili TG. *Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoy kisloty. Sovremennyye metody v biokhimii* (Method for the determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid). Moskva: Meditsina. 1977;66.
24. Gavrilov VG, Gavrilova AR, Mazhul MM. *Metodika opredeleniya malonovogo dialdegida v syvorotke krovi* (Method for the determination of malondialdehyde in serum). Voprosy med. khimii. 1987;(1):118–122.
25. Arkhipovoy OG. *Opredeleniye aktivnosti katalazy v krovi* (Determination of catalase activity in the blood). Metody issledovaniy v profpatologii. Moskva: Meditsina. 1988;156–157.
26. Misra H, Fridovich I. Metode of determinate superoxiddismutase activity in humen erythrocytes. J. Biol. Chem. 1972;(244):6049–6055.
27. Kolb VG, Kamyshnikov VS. *Opredeleniye aktivnosti tseruloplazmina v syvorotke krovi modifitsirovannym metodom Revina* (Determination of ceruloplasmin activity in serum by the modified Revin method). Spravochnik po klinicheskoy khimii. Minsk: Belarus. 1982;290–292.