

УДК: 616.248-085

**О. Я. Дзюблик¹, В. А. Стежка², Н. М. Недлінська¹,
В. А. Ячник¹, Г. Б. Капітан¹, О. О. Мухін¹, Л. В. Чечель¹**¹ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ;²ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», м. Київ

Етіопатогенетичні аспекти лікування пацієнтів із вірус-індукованим загостренням бронхіальної астми

Ключові слова: бронхіальна астма, загострення, вірус, антиоксидантна система.

Характерною рисою бронхіальної астми (БА) є варіабельність перебігу захворювання з періодичним розвитком загострення – епізодів прогресуючого наростання ядухи, кашлю, появи свистячих хрипів і відчуття нестачі повітря, стиснення грудної клітки чи різної комбінації цих симптомів, яке часто загрожує життю і саме через це є значною проблемою пульмонології [3, 9, 14, 15].

Серед багатьох внутрішніх та зовнішніх факторів, які сприяють розвитку БА та викликають її загострення, в останній час особливе значення приділяється респіраторній інфекції, зокрема вірусній, яка вважається одним з основних тригерів БА. Зв'язок між гострою респіраторною вірусною інфекцією (ГРВІ) та загостренням БА встановлено за результатами багатьох епідеміологічних досліджень. Зокрема, визначається пряма кореляція між сезонним підйомом рівня захворюваності на ГРВІ та частотою загострення БА [13, 17, 21].

У хворих на БА із симптомами ГРВІ спостерігаються більш виражені порушення вентиляційної функції легень та прояви лабораторних ознак запальної реакції (кількість еозинофілів та лейкоцитів крові, рівень еозинофільної інфільтрації легень та ін.) [3, 13, 17], а бронхіальна гіперчутливість зберігається після перенесеної ГРВІ протягом 5–11 тижнів [20].

За результатами сучасних досліджень бронхіальну обструкцію здатні викликати різні віруси: респіраторно-синтиціальний вірус (РС-вірус), риновірус, віруси грипу А і В, аденовірус, вірус парагрипу, коронавірус, метанемовірус та інші, однак найчастіше (до 80 % усіх вірус-індукованих загострень БА) у дорослих і дітей старшого віку причиною бронхіальної обструкції є риновірус різних типів [12, 13, 20].

Респіраторні віруси, перш за все риновірус і РС-вірус, можуть викликати або посилити запальний процес у дихальних шляхах внаслідок безпосередньої альтерації

епітелію бронхів, а також шляхом виділення пошкодженими клітинами та ефекторними клітинами (еозинофілами, лімфоцитами) ряду прозапальних медіаторів – цитокінів та хемокінів (інтерлейкінів, лейкотриєнів, фактора активації тромбоцитів, туморнекротуючого фактора, гістаміну, нейтрофільних протеаз та ін.), що призводить до подальшого порушення епітелію бронхів, посилення запальної реакції та розвитку легеневої недостатності [12, 20]. На додаток до цього підключаються імунні механізми: респіраторні віруси пригнічують загальний та місцевий імунітет, а також сприяють активації Т-хелперів, які посилюють реакції гіперчутливості як уповільненого, так і негайного типу у відповідь на алергенну стимуляцію, що призводить до підвищеної продукції специфічних противірусних IgE та подальшого посилення алергічного запального процесу [1, 10–13]. В патогенезі вірус-індукованого загострення БА мають значення також порушення нейрорегуляторних механізмів – підвищення активності парасимпатичної нервової системи та рівня нейропептидів, зниження рівня нейтральної ендопептидази та продукції NO, які відіграють важливу роль в розвитку бронхоконстрикції. Одним із важливих факторів патогенного впливу ГРВІ є погіршення стану мукоциліарного кліренсу, а також пригнічення фагоцитарної активності альвеолярних макрофагів. Це створює умови для приєднання бактеріальної інфекції та формування вірусно-бактеріальних асоціацій [12, 17, 20, 21]. Найчастіше при ГРВІ виявляється інфікування *M. pneumoniae* та *S. pneumoniae*, що призводить до більш тяжкого перебігу загострення БА [3, 12, 13, 20].

Незважаючи на наявність доведеної високої ефективності сучасних методів базисного лікування хворих БА, які попереджають прогресування захворювання та розвиток його загострень, питання, що пов'язані з виникненням, лікуванням та профілактикою загострень БА

досі залишаються актуальною світовою проблемою медицини внаслідок значних витрат на їх лікування, втрати працездатності та інвалідності пацієнтів [3, 9, 14].

Сучасний підхід до лікування пацієнтів з БА, загострення якої індуковане ГРВІ, має визначитися особливостями впливу вірусної інфекції на організм хворого [10, 17, 20, 21]. З одного боку, це супресивна дія на імунну систему, що сприяє приєднанню бактеріальної флори, з іншого — зниження резистентності організму в цілому, а також поява алергічної реакції та симптомів бронхоконстрикції. У зв'язку з цим у комплексну терапію поряд з посиленою патогенетичною (базисною) терапією БА відповідно до ступеня її тяжкості (адекватні дози глюкокортикостероїдів, бронхолітиків, відхаркуючих засобів тощо) рекомендується включати противірусні препарати, імуномодуючі та за наявності «мікст-інфекції» — антибактеріальні [12, 13, 20, 21].

Відомо, що БА сама по собі та особливо її загострення пригнічують імунологічний стан організму, порушують обмін речовин, окисно-відновні процеси, погіршують мікроциркуляцію, реологічні властивості крові, призводять до мукоциліарної недостатності, гіпоксемії і як наслідок — прогресування дихальної недостатності. Відомо, що основним чинником, що обмежує патологічний вплив активних метаболітів кисню (АМК) в організмі людини, є антиоксидантна система. Доведено, що у здорових людей активність антиоксидантних ферментів наростає залежно від продукції АМК за механізмом субстратної індукції, чим і зумовлюється адаптивна перебудова метаболізму клітин [16, 18, 19]. Рядом дослідників встановлено, що використання глюкокортикостероїдів у лікуванні загострення БА призводить до порушення оксидантно-антиоксидантного захисту організму.

Зважаючи на це, хворому із загостренням БА на фоні посиленої базисної та противірусної терапії доцільно додатково призначати фармакологічний засіб з антиоксидантним типом фармакологічної дії [18].

Мета дослідження — підвищити ефективність лікування хворих із загостреною БА вірусної етіології шляхом оптимізації лікування з використанням в комплексній терапії препарату з антивірусною активністю — вітаглутаму та антиоксидантною дією — кверцетину.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 116 хворих із загостреною БА: 60 (51,7 %) чоловіків і 56 (48,3 %) жінок у віці 19–76 років (середній вік — $(40,2 \pm 2,0)$ року), які обстежувалися та лікувалися в амбулаторних або стаціонарних умовах ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМН України).

Серед хворих інтермітуючу БА діагностували у 16,4 % пацієнтів, персистуючу — у 83,6 % (легкий перебіг — у 30,9 % хворих, перебіг середньої тяжкості — у 53,6 %, тяжкий перебіг — у 15,5 %). За даними АСТ-тесту переважали хворі з частково контрольованим (у 58,6 % хворих) або неконтрольованим (у 21,6 %) перебігом захворювання. Повний контроль за перебігом БА визначили лише 19,8 % пацієнтів.

Давність захворювання на БА становила в середньому $(12,6 \pm 2,5)$ року.

Середня частота загострень БА протягом останнього року у обстежених хворих становила $(2,5 \pm 0,6)$ разу з середньою тривалістю кожного — $(12,6 \pm 2,1)$ дня. У 17,2 % пацієнтів дане загострення БА виникло втретє протягом року, у 5,2 % — вчетверте.

За клініко-функціональними даними та ознаками тяжкості загострення БА легкий ступінь тяжкості даного загострення діагностували у 41,4 % пацієнтів, середньої тяжкості — у 53,5 %, тяжкий — у 5,2 %.

На основі отриманих даних щодо ролі вірусних етіопатогенів у розвитку інфекційного загострення БА та змін стану активності антиоксидантного захисту, які розвиваються під його впливом, авторами було запропоновано використання в медикаментозній терапії хворих із загостреною БА, яка здійснювалася відповідно до рекомендацій, наведених в наказі МОЗ України від 19.03.2007 року № 128 [3], препаратів з етіотропною та патогенетичною дією — противірусного препарату вітаглутаму та антиоксидантного препарату кверцетину.

В дослідження з вивчення ефективності цих препаратів у хворих із загостреною БА не включали хворих з тяжкою, декомпенсованою або нестабільною соматичною патологією, яка загрожувала життю хворого або погіршувала прогноз захворювання; які мали ускладнений перебіг основного захворювання у вигляді бактеріальної інфекції дихальних шляхів, що визначалося клінічно та/або лабораторно; які на початок спостереження приймали будь-які противірусні (в тому числі препарати інтерферону чи індуктори інтерферону) та/або антибактеріальні препарати; мали алергічну реакцію на препарати дослідження та якщо з моменту появи перших ознак вірус-індукованого загострення БА пройшло більше 2 діб [11].

Залежно від об'єму терапевтичних заходів хворі були розподілені на 3 групи дослідження.

До складу 1-ї групи включили 55 хворих, у яких основу медикаментозної терапії становили протизапальні препарати (інгаляційні та системні глюкокортикостероїди) в поєднанні з бронхолітиками (β_2 -агоністи та холінолітики короткої або тривалої дії), мукорегулятори та антигістамінні засоби. Об'єм терапевтичних заходів та шляхи введення препаратів визначалися ступенем тяжкості загострення та відповіддю на початковий етап терапії.

До складу 2-ї групи включили 41 хворого, яким додатково призначили противірусний препарат системного застосування вітаглутам (Інгавірин) перорально у дозі 90 мг 1 раз на добу. Загальна тривалість противірусної терапії становила 5 днів, в усіх випадках вона була емпіричною (призначалася за наявності клінічних проявів ГРВІ до отримання результатів вірусологічного дослідження).

До складу 3-ї групи включили 21 хворого, 11 пацієнтам додатково до комплексного (посиленого базисного лікування, противірусного) призначали препарат кверцетин у дозі 80 мг на день протягом 7 днів, 10 пацієнтів взяті з 2-ї групи для порівняння.

Для вірусологічного дослідження в усіх хворих проводили забір біоматеріалу у вигляді мазку або змиву з носової порожнини.

Мазки з носу відбирали сухими стерильними зондами з ватними тампонами. Для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР-дослідження) після взяття матеріалу тампон (робочу частину зонда з ватним тампоном) поміщали в стерильну одноразову мікропробірку з 500 мкл стерильного транспортного середовища. Кінчик зонда відламували або відрізали з розрахунку можливості щільно закрити кришку пробірки. Пробірку із транспортним середовищем та частиною зонду закривали поміщали у спеціальний штатив та транспортували до лабораторії [2–5, 8].

Для запобігання інактивації вірусів мазок з носової порожнини вміщували в пробірку з 2,0–3,0 мл спеціального вірусного транспортного середовища (ВТС) або у фізіологічний розчин. Матеріал (змив або мазок із носової порожнини та сироватку крові) для дослідження транспортували у контейнерах з холодоагентом при температурі +4 °С до лабораторії кафедри вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України.

В роботі використовували комплекс методичних підходів, що включали в себе сучасні експрес-методи індикації вірусів та вірусних антигенів в клінічному матеріалі – прості/швидкі тести на основі імунохроматографічного аналізу (ІХА) та ПЛР з фіксацією результату або в реальному часі – realtime-PCR або з використанням агарозного гелю та забарвлення зразків ДНК бромідом етідію [1, 2, 4, 5].

Для експрес-діагностики грипу А і В, аденовірусу та РС-вірусу використовували прості/швидкі тести «СІТО TEST INFLUENZA A&B» (Фармаско, Україна) та «CERTEST RSV-ADENO RESP BLISER TEST» (SerTest, Іспанія). В основі їх дії лежить метод імунохроматографічного аналізу (ІХА) – специфічної взаємодії антигенів і антитіл на хроматографічній мембрані тесту після її змочування рідиною досліджуваного зразка від хворого. Така взаємодія відбувається внаслідок дифузного переміщення індикаторного імунного компоненту, забарвленого колоїдним золотом (КЗ), заздалегідь нанесеного на мембрану, та антигенів досліджуваного зразка після нанесення останнього на мембрану. Для візуального виявлення специфічної імунної реакції в певній зоні смуги хроматографічної мембрани попередньо жорстко сорбовані необхідні компоненти, які дозволяють сконцентрувати барвник у вигляді забарвленої смуги [5, 8].

За допомогою методу ПЛР визначали наявність маркерів ДНК/РНК збудників: аденовірусу, бокавірусу, метапневмовірусу, коронавірусу, вірусу грипу А (субтипів Н1, Н3, Н5), вірусу грипу В, РС-вірусу А і В, риновірусу. В основу ПЛР покладено лізис клітин за допомогою потужного хаотропного агента гуанідину тіоціонату (GuSCN) та сорбцію зразків ДНК на носії (діатомова земля). Після відмивок у пробі залишається сорбована на носії ДНК, з якої вона досить легко знімається за допомогою елюючого розчину [1].

Стан активності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів вивчали у 21 хворого з вірус-індукованим

загостренням БА (у 10 хворих із 2-ї групи та у 11 хворих із 3-ї групи) порівняно з 9 практично здоровими особами (донорами) у вихідному стані та через 1 тиждень лікування (спостереження). Для визначення активності системи вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ) використовували реєстрацію спонтанного (СХЛ) та Fe^{2+} -індукованого надслабкого світіння плазми крові хворих (хемілюмінесценції). Реєстрували протягом 6 хв Fe^{2+} -ініційовану хемілюмінограму (ІХЛ). На ній визначали такі показники: амплітуду швидкого спалаху світіння (h , імп/с), максимальну амплітуду повільного спалаху надслабкого світіння (H , імп/с) та його амплітуду на 6-й хвилині реєстрації ІХЛ (I_6 , імп/с), величину « $\angle\alpha$ » нахилу зростання повільного спалаху ІХЛ біологічного субстрату, латентний період реакції після ініціації ХЛ – час від моменту внесення до біологічного субстрату стандартної дози Fe^{2+} до початку розвитку повільного спалаху ІХЛ (t_1 , с) та час виходу кривої ІХЛ на плато, або максимум світіння (t_2 , с), за показаннями хемілюмінометра отримували світлосуму ІХЛ за 6 хвилин реєстрації (S_1 , імп/6 хв) та розраховували показник резистентності ліпідів біологічного субстрату до переокислення (S_2 , імп/6 хв) [5]. Результати обстеження хворих у вихідному стані та на 7-му добу лікування порівнювали з аналогічними показниками, що отримали у 9 практично здорових донорів (внутрішньолaboratorний контроль). Дослідження здійснювали в лабораторії медико-біологічних критеріїв професійних впливів ДУ «Інститут медицини праці НАМН України».

Для подолання прооксидантного впливу гострого інфекційного процесу на організм хворого та покращення стану антиоксидантного захисту організму 11 хворим 3-ї групи призначався препарат кверцетин у фармакопейно припустимих дозах та режимах (щодня всередину по 40 мг 2 рази на добу).

Кверцетин – лікарський препарат, 2-(3,4-дигідроксифеніл)-3,5,7-тригідрокси-4Н-1-бензопіран-4-ОН-дигідрат, який отримують з рутину (реєстраційний № UA/0119/02/01 від 12.04.2011 до 27.11.2013), ангіопротектор. Флавоноїд кверцетин – аглікон багатьох рослинних флавоноїдних глікозидів, у тому числі рутину. Фармакологічні властивості кверцетину зумовлені вираженою антиоксидантною активністю [6]. Завдяки капіляростабілізуючій властивості, пов'язаній з антиоксидантною, мембраностабілізуючою дією, препарат знижує проникність капілярів. Кверцетин має проти-запальний ефект, що зумовлено блокадою ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу лейкотрієнів, серотоніну та інших медіаторів запалення. Кверцетин має гастропротекторну дію, а також виявляє радіопротекторну активність. Кардіопротекторна властивість препарату зумовлена підвищенням енергетичного забезпечення кардіоміоцитів завдяки антиоксидантній дії та поліпшенню кровообігу. Репаративна властивість кверцетину полягає у прискореному загоєнні ран. Препарат може впливати на процеси ремоделювання кісткової тканини та проявляє стійку імуномодулюючу активність. Експериментально визначена також діуретична, спазмолітична та антисклеротична властивість

цього лікарського засобу. Він здатний нормалізувати артеріальний тиск і стимулювати вивільнення інсуліну, пригнічувати синтез тромбоксану, уповільнювати агрегацію тромбоцитів. Завдяки естрогеноподібним властивостям (вплив на пролінгідроксилазу, пригнічення фактора некрозу пухлин та синтез інтерлейкінів) препарат має прооостеокластну дію [6].

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 [17]. Клінічно ефективним лікування вважали, якщо після завершення дослідження повністю зникали (одужання) або значно зменшувалася вираженість (покрашення) симптомів та функціональних ознак загострення захворювання. Для оцінки клінічної ефективності препаратів дослідження використовували результати лікування пацієнтів, які закінчили курс лікування препаратом дослідження, а також тих, що припинили прийом препаратів дослідження внаслідок їхньої неефективності та/або розвитку серйозних небажаних явищ.

Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, їх тяжкістю та появою клінічно значущих змін показників лабораторних досліджень. Небажаним вважали будь-яке несприятливе явище (в тому числі клінічно значуще відхилення даних лабораторних досліджень), яке виникло у пацієнта під час проведення клінічного дослідження незалежно від того, пов'язано воно чи ні з прийомом даного препарату. Для кожного небажаного явища відповідно до визначених критеріїв оцінювали зв'язок з препаратом дослідження (сумнівний, можливий, ймовірний, неможливо оцінити, відсутній) та ступінь тяжкості (легкий, середній, тяжкий). Для аналізу безпеки та переносимості антибіотиків дослідження використовували результати обстеження усіх рандомізованих пацієнтів, які прийняли хоча б одну дозу препарату дослідження, незалежно від того, закінчили вони дослідження чи ні.

Наукові дослідження виконували за рахунок держбюджету.

Результати та їх обговорення

Для встановлення частоти загострень БА вірусної етіології та виявлення спектра основних вірусних етіологічних агентів вірус-індукованого загострення БА проводили скринінгове вірусологічне обстеження усіх пацієнтів, включених у дослідження. За даними лабораторного обстеження із 80 хворих – у 46 (57,5 ± 5,5) % ідентифікували вірусні етіопатогени.

За допомогою методу мультиплексної ПЛР ідентифікували 46 штамів вірусів та методом ІХА (швидкі тести «СІТО TEST INFLUENZA A+B», «RS-virus+ Adenovirus») – 6 штамів. Найбільшу етіологічну значущість серед вірусних збудників мав риновірус – у (52,2 ± 7,4) % випадків. Значно рідше виявляли бокавірус – у (13,0 ± 4,9) % випадків; метанепневмовірус – (8,7 % ± 4,2) %; респіраторно-синцитіальний вірус – (6,5 % ± 3,6) %, коронавірус, аденовірус, вірус паратрипу, грипу А та Б – у (4,4 ± 3,0) % випадків кожний.

На початку лікування групи порівняння за основними клініко-функціональними ознаками вірус-індукованого загострення БА суттєво не відрізнялися.

В процесі лікування у більшості хворих усіх груп порівняння спостерігалася позитивна динаміка показників, що характеризують тяжкість запалення та наявність бронхообструктивного синдрому. На візитах 2–3 звертала на себе увагу більш швидка (в середньому на 1–2 доби) позитивна динаміка зникнення клінічних проявів інтоксикації та катаральних симптомів ГРВІ у хворих 2-ї та 3-ї груп – достовірне ($p < 0,05$) зменшення кількості хворих з лихоманкою, слабкістю, головним та м'язовим болем, гіперемією слизової оболонки та кон'юнктиви, утрудненим носовим диханням, кашлем тощо. У цих хворих на 2–3-тю добу спостереження також було відмічено більш швидке ($p < 0,05$) зникнення або зменшення нічних та денних симптомів БА порівняно з пацієнтами 1-ї групи. Водночас достовірного зменшення застосування бронхолітиків за потребою та клінічних проявів бронхообструкції при подальшому спостереженні у пацієнтів усіх груп не зафіксовано.

Аналіз клініко-функціональних показників наприкінці спостереження (візит 4) свідчить, що проведена терапія сприяла досягненню позитивних результатів в усіх групах порівняння: в усіх хворих досягнуто покращення загального стану, зменшення клінічних ознак бронхообструкції, частоти денних та нічних симптомів, потреби в скоропомічних препаратах тощо.

Результати лікування: повну ліквідацію загострення (повернення до вихідного стану) встановили у (80,0 ± 5,4) % хворих 1-ї групи, покращення – у (20,0 ± 5,4) %, у хворих 2-ї групи – у (85,4 ± 5,5) % та (14,6 ± 5,5) % відповідно, у хворих 3-ї групи – у (90,0 ± 6,7) % та (10,0 ± 6,7) % відповідно. Водночас слід зазначити, що поєднане використання противірусного та антиоксидантного препаратів в базисному лікуванні вірус-індукованого загострення БА дозволило скоротити тривалість загострення в цілому за рахунок більш швидкого зникнення клінічних проявів інфекційного запалення.

У 11 (20,0 ± 5,4) % хворих 1-ї групи та у 2 (4,9 ± 3,4) % хворих 2-ї групи за клініко-лабораторними даними розвинулося бактеріальне ускладнення (поява гнійного мокротиння та збільшення його кількості), що потребувало призначення антибактеріальних препаратів та продовження терміну лікування. У хворих 3-ї групи передчасного припинення лікування внаслідок поганого комплаєнсу, розвитку інфекційних ускладнень або побічних реакцій, у тому числі токсико-алергічних, не було.

Динаміка клініко-функціональних показників вірус-індукованого загострення БА повністю співпала з результатами лабораторного визначення стану вільнорадикального перекисного окислення ліпідів, яке було проведено 21 хворому із загостренням БА вірусної етіології (10 пацієнтам 2-ї групи та 11 – 3-ї) порівняно з 9 практично здоровими особами (донорами).

Згідно з наведеними у таблиці даними у вихідному до лікування стані у всіх хворих порівняно з донорами визначався підвищений рівень СХЛ плазми крові – (521 ± 24) імп/1 хв проти (408 ± 16) імп/1 хв ($p < 0,01$).

Таблиця

| Активність системи вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у плазмі крові хворих (M ± m) | | | | | | | | | |
|---|--------------|--|------------|---------------------------|------------|--------------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|
| Група обстежених | СХЛ, імп/1хв | Fe ²⁺ -індукована хемілюмінесценція | | | | | | | |
| | | h, імп/с | H, імп/с | I _{6 хв} , імп/с | <a, о | t ₁ , с | t ₂ , с | S ₁ , імп/6 хв | S ₂ , імп/6 хв |
| 1. Донори | 408 ± 16 | 77,6 ± 9,4 | 22,4 ± 4,3 | 16,0 ± 5,2 | 7,4 ± 1,7 | 82,0 ± 4,3 | 328,0 ± 19,3 | 12588 ± 694 | 10250 ± 812 |
| 2. Хворі (базисна терапія) | 521 ± 24 | 70,5 ± 5,2 | 32,4 ± 4,0 | 18,0 ± 6,5 | 8,6 ± 1,2 | 82,5 ± 16,2 | 312,0 ± 13,5 | 10481 ± 566 | 7291 ± 688 |
| 3. Донори | 297 ± 33 | 64,0 ± 8,5 | 19,3 ± 7,1 | 12,7 ± 3,5 | 7,0 ± 1,4 | 78,3 ± 15,0 | 314,2 ± 12,1 | 9353 ± 634 | 10207 ± 362 |
| 4. Хворі (базисна терапія + протівірусна) | 970 ± 8 | 88,0 ± 2,7 | 48,0 ± 7,1 | 26,0 ± 2,7 | 15,3 ± 2,7 | 55,0 ± 13,4 | 276,7 ± 14,6 | 17929 ± 845 | 14122 ± 1804 |
| 5. Хворі (базисна терапія + протівірусна + кверцетин) | 567 ± 66 | 87,3 ± 4,5 | 32,7 ± 7,8 | 26,7 ± 9,9 | 7,0 ± 0,9 | 78,3 ± 15,0 | 334,2 ± 17,4 | 13612 ± 989 | 10212 ± 419 |
| P ₁₋₂ | < 0,01 | > 0,5 | < 0,1 | > 0,5 | > 0,5 | > 0,5 | > 0,5 | < 0,05 | < 0,05 |
| P ₁₋₃ | < 0,02 | < 0,5 | > 0,5 | > 0,5 | > 0,5 | > 0,5 | > 0,5 | < 0,01 | > 0,5 |
| P ₃₋₄ | < 0,001 | < 0,05 | < 0,02 | < 0,01 | < 0,02 | > 0,5 | > 0,5 | < 0,01 | < 0,05 |
| P ₃₋₅ | < 0,01 | < 0,05 | < 0,5 | < 0,5 | > 0,5 | > 0,5 | > 0,5 | < 0,01 | > 0,5 |
| P ₄₋₅ | < 0,001 | > 0,5 | < 0,2 | > 0,5 | < 0,02 | > 0,5 | > 0,5 | < 0,01 | < 0,05 |

Крім цього, за умови ініціації у плазмі крові хворих процесу ВРПОЛ іонами Fe²⁺ виявлено тенденцію до прискорення перебігу процесу ПОЛ в ній – (32,4 ± 4,0) імп/с проти (22,4 ± 4,3) імп/с (p < 0,1), яке супроводжувалося достовірним зниженням вмісту перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій – (10481 ± 566) імп/6 хв проти (12588 ± 694) імп/6 хв (p < 0,05) та зростанням резистентності ліпідів до переокислення – (7291 ± 688) імп/6 хв (p < 0,05). Останнє засвідчувало наявність у хворих порушень ліпідного складу плазми крові за рахунок зменшення тих фракцій ліпідів, що найбільш легко окислюються. Це опосередковано вказує на наявність тривалої активації процесу ВРПОЛ у хворих на бронхіальну астму.

Через 1 тиждень у хворих із 2-ї групи в плазмі крові стрімко зростав рівень СХЛ – (970 ± 8) імп/1 хв проти (297 ± 33) імп/1 хв (p < 0,001). А в умовах реєстрації ІХЛ в ній накопичувалися первинні продукти процесу ПОЛ – токсичні гідроперекиси ліпідів – (88,0 ± 2,7) імп/с проти (64,0 ± 8,5) імп/с (p < 0,05); прискорювалися перебіг процесу ПОЛ – (48,0 ± 7,1) імп/с проти (19,3 ± 7,1) імп/с (p < 0,02) і (26,0 ± 2,7) імп/с проти (12,7 ± 3,5) імп/с (p < 0,01) та швидкість окислення ліпідів – (15,3 ± 2,7) проти (7,0 ± 1,4) (p < 0,02); накопичувалися перекисні продукти вільнорадикальних реакцій – (17929 ± 845) імп/6 хв проти (9353 ± 634) імп/6 хв (p < 0,01); зменшувалася резистентність ліпідів до переокислення – (14122 ± 1804) імп/6 хв проти (10207 ± 362) імп/6 хв (p < 0,05). При цьому на 29,8 % та 11,9 % відповідно зменшувалася тривалість латентного періоду перед розвитком повільного спалаху ІХЛ та час виходу надслабкого світіння на плато (або максимум), що вказувало на наявність

інтегральної антиоксидантної недостатності в організмі хворих. Отже, базисна терапія мала чіткий і однозначний прооксидантний вплив на організм хворих.

Застосування у комплексному лікуванні хворих із загостренням БА вірусної етіології нетяжкого перебігу вітаглутаму 5 днів та кверцетину протягом 1 тижня (3-я група) порівняно з 10 хворими 2-ї групи, яким до комплексного лікування додавався тільки вітаглутам 5 днів, сприяло достовірному зниженню підвищеної активності ВРПОЛ. Зокрема, достовірно менше вираженим був рівень СХЛ у плазмі крові – (567 ± 66) імп/1 хв проти (970 ± 8) імп/1 хв (p < 0,001). В умовах реєстрації ІХЛ в ній зберігалася накопичення первинних продуктів процесу ПОЛ – токсичних гідроперекисів ліпідів – (87,3 ± 4,5) імп/с проти (88,0 ± 2,7) імп/с (p > 0,5) та меншою мірою – накопичення перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій – (13612 ± 989) імп/6 хв проти (17929 ± 845) імп/6 хв (p < 0,01). Однак при цьому у плазмі крові хворих 3-ї групи спостерігалася достовірне зменшення інтенсивності перебігу процесу ПОЛ – (32,7 ± 7,8) імп/с проти (48,0 ± 7,1) імп/с (p < 0,2), а швидкість окислення ліпідів – (7,0 ± 0,9) проти (15,3 ± 2,7) (p < 0,02) та їхня резистентність до переокислення – (10212 ± 419) імп/6 хв проти (14122 ± 1804) імп/6 хв (p < 0,05) нормалізувалися до контрольних величин – відповідно (7,0 ± 1,4) та (10207 ± 362) імп/6 у донорів. Тривалість латентного періоду перед розвитком повільного спалаху ІХЛ та час виходу надслабкого світіння на плато (або максимум) не відрізнялися від таких у донорів.

Отже, застосування у комплексному лікуванні хворих із загостренням БА вірусної етіології нетяжкого перебігу

одного із сучасних антиоксидантних препаратів – кверцетину – дозволяє значною мірою уникнути неминучого прооксидантного впливу запального процесу, спричиненого загостренням хвороби та проведенням її базисної терапії.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про високу клінічну ефективність запропонованої схеми лікування хворих із загостренням БА вірусної етіології, яка полягає в проведенні базисного лікування загострення БА з призначенням посиленних доз глюкокортикостероїдів і бронхолітиків відповідно до ступеня тяжкості загострення з додатковим емпіричним прийомом вітаглутаму (Інгавірину) у дозі 90 мг на добу протягом 5 днів та антиоксидантного препарату кверцетину у фармакопейно припустимих дозах та режимах (щодня всередину по 40 мг 2 рази на добу) протягом 7 днів, що дозволило достовірно скоротити: тривалість інтоксикаційного синдрому (в середньому на 1,5 дні), термін припинення задишки (в середньому на 1,5 дні) та загострення в цілому (на 3,8 дня), а також зниженні кількості бактеріальних ускладнень на 15,0 % за рахунок противірусної дії та покращення показників активності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (зменшення вираженості системної активації вільнорадикальних процесів в організмі хворих, індукції оксидативного стресу та процесу перекисного окислення ліпідів та уникнення неминучого прооксидантного впливу запального процесу, який виникає в результаті загострення хвороби).

Література

1. *Выявление респираторных вирусов человека в биологических образцах методом мультиплексной ПЦР* [Текст] / А. А. Никонова [и др.] // Актуал. вопр. эпидемиол. инфекц. бол. – 2006. – № 8. – С. 737–741.
2. *Лабинская, А. С. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований* [Текст] / А. С. Лабинская, Л. П. Блинкова, А. С. Ещина. – М.: Медицина, 2005. – С. 432–461.
3. *Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія»* [Текст]. – К.: ТОВ «Велес», 2007. – 148 с.
4. *Посібник з медичної вірусології* [Текст] / В. М. Гирін [та ін.] / За ред. В. М. Гіріна. – К.: Здоров'я, 1995. – 368 с.
5. *Практические аспекты современной клинической микробиологии* [Текст] / Л. З. Скала [и др.]. – М.: ТОО «ЛАБИНФОРМ», 1997. – 184 с.
6. *Роговський, В. С. Перспективи применения препаратов кверцетина для профилактики и лечения атеросклероза* [Текст] / В. С. Роговський, А. И. Матюшин, Н. Л. Шимановський // Междунар. мед. журн. – 2011. – № 3. – С. 114–118.
7. *Стежка, В. А. Функциональное состояние системы свободнорадикального окисления как патогенетически обоснованный критерий гигиенической оценки воздействия на организм факторов производственной и окружающей среды* [Текст] / В. А. Стежка // Довкілля та здоров'я. – 1999. – № 1. – С. 2–9.
8. *Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения* [Текст]: метод. рекомендации. – К., 1988. – 18 с.
9. *Фещенко, Ю. И. Достижение контроля – современная стратегия ведения бронхиальной астмы* [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Астма та алергія. – 2007. – № 1–2. – С. 5–9.
10. *Чучалин, А. Г. Роль респираторных инфекций в обострении бронхиальной астмы* [Текст] / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 32–34.
11. *Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых* [Текст] / Л. В. Колобухина [и др.] // Consilium Medicum. – 2009. – № 11. – С. 1–6.
12. *Busse, W. W. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations* [Text] / William W. Busse, R. F. Lemanske, J. E. Gern // The Lancet. – 2010. – Vol. 376, № 9743. – P. 826–834.
13. *Dulek Daniel, E. Viruses and asthma* [Text] / E. Daniel Dulek, R. Monroe Carell // Jr. Biochimica et Biophysica Acta. – 2011. – № 2. – P. 1–10.
14. *Global Initiative for Asthma (GINA) program: the global burden of asthma executive summary of the GINA Dissemination Committee report* [Text] / M. Masoli [et al.] // Allergy. – 2004. – Vol. 59. – P. 469–478.
15. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (2011) [Електр. ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ginasthma.org>.
16. *Mak, J. C. Reactive oxidant species in asthma* [Text] / J. C. Mak, M. M. Chan-Yeung // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2006. – Vol. 12(1). – P. 7–11.
17. *Murray, Clare S. Allergens, viruses, and asthma exacerbations* [Text] / Clare S. Murray, A. Simpson, A. Custovic // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2004. – Vol. 1, № 2. – P. 99–104.
18. *Nadeem, A. Oxidant-antioxidant imbalance in asthma: scientific evidence, epidemiological data and possible therapeutic options* [Text] / A. Nadeem, A. Masood, N. Siddiqui // Ther. Adv. Respir. Dis. – 2008. – Vol. 2 (4). – P. 215–235.
19. *Rahman, I. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases* [Text] / I. Rahman, S. K. Biswas, A. Kode // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 533 (1–3). – P. 222–239.
20. *The role of respiratory viruses in the origin and exacerbations of asthma* [Text] / Nikolaos G. Papadopoulos [et al.] // Current opinion in allergy and clinical immunology. – 2003. – Vol. 3, № 1. – P. 39–44.
21. *Wan, Tan C. Viruses in asthma exacerbations* [Text] / Tan C. Wan // Current opinion in pulmonary medicine. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 21–26.

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННЫМ ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

А. Я. Дзюблик, В. А. Стежка, Н. М. Недлинская,
В. А. Ячник, Г. Б. Капитан, А. А. Мухин, Л. В. Чечель

Резюме

Объект исследования – 116 больных с инфекционным обострением бронхиальной астмы вирусной этиологии: 60 (51,7 %) мужчин и 56 (48,3 %) женщин в возрасте 19–76 лет (средний возраст – (40,2 ± 2,0) года).

Цель работы – повысить эффективность лечения больных с инфекционным обострением бронхиальной астмы вирусной этиологии путем оптимизации лечения с использованием в комплексной терапии препарата с антивирусной активностью – витаглутаму и антиоксидантным действием – кверцетина.

Материалы и методы исследования – клинико-функциональные, вирусологические, биохимические, статистические.

Результаты. Проведенное исследование свидетельствует о высокой клинической эффективности предложенной схемы лечения больных с обострением бронхиальной астмы вирусной этиологии, которая заключается в проведении базисного лечения обострения бронхиальной астмы с назначением повышенных доз ГКС и бронхолитиков соответственно степени тяжести обострения с дополнительным эмпирическим приемом витаглутаму в дозе 90 мг сутки в течение 5 дней и антиоксидантного препарата кверцетину в фармакопейно допустимых дозах и режимах (ежедневно внутрь по 40 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней), что позволило достоверно сократить: продолжительность интоксикационного синдрома (в среднем на 1,5 дня), длительность прекращения одышки (в среднем на 1,5 дня) и обострения в целом (на 3,8 дня), а также снизить количество бактериальных осложнений на 15,0 % за счет противовирусного действия и улучшения показателей активности свободнорадикального перекисного окисления липидов (уменьшение выраженности системной активации свободнорадикальных процессов в организме больных, индукции оксидативного стресса и процесса

перекисного окисления липидов и избежание прооксидантного воздействия воспалительного процесса, который возникает в результате обострения болезни).

Предложенную схему целесообразно использовать для лечения больных с инфекционным обострением бронхиальной астмы вирусной этиологии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, обострение, вирус, антиоксидантная система.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2013, №2.
А. Я. Дзюблык
ГУ «Национальный институт фтизиатрии
и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»,
профессор
03680, Украина, г. Киев, ул. Амосова, 10
тел.: 38044 270 3561, факс: 38044 275 2753
e-mail: treat@pulmon.kiev.ua

ETIOPATHOGENIC ASPECTS OF TREATMENT VIRUS-INDUCED ACUTE ASTHMA

*O. Ya. Dzyublyk, V. A. Stezhka, N. M. Nedlinska,
V. A. Iachnyk, G. B. Kapitan, A. A. Mukhin, L. V. Chechel*

Summary

The object of study – 116 patients with infectious exacerbation of asthma viral etiology: 60 (51,7 %) men and 56 (48,3 %) of women aged 19–76 years (mean age – $(40,2 \pm 2,0)$ years).

Purpose – to improve the treatment of patients with infectious exacerbation of asthma viral etiology by optimization of treatment with the drug in the treatment with the antiviral activity – vitaglutama and antioxidant – quercetin.

Methods of research – clinical, functional, virological, biochemical, and statistical.

Results. The results of the study indicate a high clinical efficacy of the proposed treatment regimen of patients with bronchial asthma exacerbation of

viral etiology that is to conduct basic treatment of exacerbation of bronchial asthma with the appointment of high doses of corticosteroids and broholitikov respectively exacerbation severity with additional empirical vitaglutama receiving a dose of 90 mg daily for 5 days and the antioxidant quercetin in Pharmacopeial drug permissible doses and regimens (daily inside of 40 mg 2 times a day for 7 days), thus significantly reduce the duration of intoxication syndrome (an average of 1,5 days), the termination of apnea (an average of 1,5 days), duration of exacerbation as a whole (by 3,8 days), as well as reduce the number of bacterial complications of 15,0 % due to the antiviral effect and improve the performance of free-radical activity of lipid peroxidation (relief of systemic activation of free radical processes in the body of patients, induction oksidatsynogo stress and lipid peroxidation process and to avoid pro-oxidant effects of the inflammatory process that occurs as a result of acute illness).

The proposed scheme should be used for the treatment of patients with infectious exacerbation of asthma viral etiology.

Key words: asthma, exacerbation, virus, anti-oxidant system.

Theoretical and practical J. «Asthma and allergy», 2013, 2.
O. Ya. Dzyublyk
«National institute
of phthiology and pulmonology
named after F. G. Yanovsky»,
National Academy of medical sciences of Ukraine»,
professor
03680, Ukraine, Kyiv, M. Amosova str., 10
tel.: 38044 270 3561, fax: 38044 275 2753
e-mail: treat@pulmon.kiev.ua

®