

АНТИОКСИДАНТНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ З ІНФЕКЦІЙНИМ ЗАГОСТРЕННЯМ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

О. Я. Дзюблик¹, В. А. Стежка², Н. М. Недлінська¹, В. А. Ячник¹, Г. Б. Капітан¹,
О. О. Мухін¹, В. Я. Клягін¹, Л. В. Чечель¹

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

²ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», Київ

Резюме. Мета роботи — визначення ефективності антиоксидантного препарату кверцетину в комплексній терапії хворих з ІЗ БА вірусної етіології. **Об'єкт дослідження** — 116 хворих з інфекційним загостренням (ІЗ) бронхіальної астми (БА) вірусної етіології у віці ($40,2 \pm 2,0$) року. **Методи дослідження** — клініко-функціональні, вірусологічні, біохімічні, статистичні. **Результати**. Отримана висока клінічна ефективність запропонованої схеми лікування хворих із ІЗ БА вірусної етіології, яка полягає в проведенні посиленого базисного лікування загострення БА (збільшені дози глюкокортикостероїдів і бронхолітиків відповідно до ступеня тяжкості загострення) з додатковим емпіричним призначенням вітаглутаму внутрішньо у дозі 90 мг на добу протягом 5 днів та кверцетину внутрішньо у дозі 40 мг 2 рази на день протягом 7 днів, що дозволило достовірно скоротити тривалість інтоксикаційного синдрому (на $1,5 \pm 0,5$) дня) та загострення в цілому на $(3,8 \pm 0,5)$ дня, прискорити зникнення/зменшення частоти нічних та денних симптомів БА, зменшити на 15,0 % частоту бактеріальних ускладнень та знизити підвищену активність процесу вільнорадикального перекисного окислення ліпідів.

Ключові слова: бронхіальна астма, інфекційне загострення, вірус, антиоксидантна терапія.

АНТИОКСИДАНТНА ТЕРАПІЯ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМ ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

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

Резюме. Цель работы — определения эффективности антиоксидантного препарата кверцетина в комплексной терапии больных с ИО БА вирусной этиологии. **Объект исследования** — 116 больных с инфекционным обострением (ИО) бронхиальной астмы (БА) вирусной этиологии в возрасте ($40,2 \pm 2,0$) лет. **Методы исследования** — клинико-функциональные, вирусологические, биохимические, статистические. **Результаты**. Получена высокая клиническая эффективность предложенной схемы лечения больных с ИО БА вирусной этиологии, которая заключается в проведении усиленного базисного лечения обострения БА (увеличенные дозы глюкокортикостероидов и бронхолитиков соответственно степени тяжести обострения) с дополнительным эмпирическим назначением виталгутама внутрь в дозе 90 мг в сутки в течение 5 дней и кверцетина внутрь в дозе 40 мг 2 раза в день в течение 7 дней, что позволило достоверно сократить продолжительность интоксикационного синдрома (на $1,5 \pm 0,5$) дня) и обострение в целом на $(3,8 \pm 0,5)$ дня, ускорить исчезновение/уменьшение частоты ночных и дневных симптомов БА, уменьшить на 15,0 % частоту бактеріальних ускладнень и снизить повышенную активность процесса свободнорадикального перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, инфекционное обострение, вирус, антиоксидантная терапия.

ANTIOXIDANT THERAPY IN PATIENTS WITH VIRAL ETIOLOGY INFECTIOUS EXACERBATION OF BRONCHIAL ASTHMA

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

Summary. Purpose — to determine the effectiveness of the antioxidant quercetin in the treatment of patients with viral etiology infectious exacerbation (IE) of bronchial asthma (BA). **Object of study** — 116 patients with viral etiology IE of BA, mean age — ($40,2 \pm 2,0$) years. **Methods** — clinical, functional, virological, biochemical, statistics. **Results**. Results of the study indicate a high clinical efficacy of the proposed treatment regimen for patients with viral etiology IE of BA, which is consist with intensive basic treatment of IE of BA (increased doses of corticosteroids and bronchodilators according to the severity of exacerbation) with additional empirical administration of vitahlutam per os at a dose of 90 mg. OD for 5 days and antioxidant quercetin per os at a dose of 40 mg BID for 7 days, allowing significantly reduce the duration of intoxication syndrome (an average of $1,5 \pm 0,5$) day) and exacerbation of a total of $(3,8 \pm 0,5)$ day, to accelerate the disappearance/decrease frequency of night and daytime BA symptoms, reduce at 15,0% incidence of bacterial complications and reduce the increased activity of free radical peroxidation process of lipids.

Key words: bronchial asthma, infectious exacerbation, virus, antioxidant therapy.

Адреса для листування: Олександр Ярославович Дзюблик

ДУ «Національний інститут фізіатрії

і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

10, вул. Амосова, Київ, 03680

ВСТУП

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 встановлений в багатьох епідеміологічних дослідженнях. Зокрема визначається пряма кореляція між сезонним підйомом рівня захворюваності на ГРВІ та частотою загострення БА [1, 9, 13–15, 17, 20, 21].

За результатами сучасних досліджень бронхіальну обструкцію здатні викликати різні віруси: респіраторно-синтиціалний вірус (РС-вірус), риновірус, віруси грипу А і В, аденовірус, вірус парагрипу, коронавірус, метапневмовірус 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 в 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, фактору активації тромбоцитів, фактору некрозу пухлин α , 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 [3, 10–13]. В патогенезі інфекційного загострення (ІЗ) БА вірусної етіології мають значення також порушення нейрорегуляторних механізмів — підвищення активності парасимпатичної нервової системи та кількості нейропептидів, зниження рівня нейтральної ендопептидази та продукції оксиду азоту, 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 [1, 9, 12–14, 20].

Сучасний підхід до лікування пацієнтів з БА, загострення якої індуковане ГРВІ, має визначатися 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, муколітичних 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 пригнічує імунологічний стан організму, порушує обмін речовин, окисно-відновні процеси, погіршує мікроциркуляцію, реологічні властивості крові, призводить 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 обумовлюється адаптивна перебудова метаболізму клітин. Рядом дослідників встановлено, що використання глюкокортикостероїдів в лікуванні пацієнтів із загостренням БА призводить до порушення оксидантно-антиоксидантного захисту організму [16, 18, 19].

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

У зв'язку з цим нашу увагу привернув кверцетин, що являє собою 2-(3,4-дигідроксифеніл)-3,5,7-тригідрокси-4Н-1-бензопіран-4-ОН дигідрат, який отримують з рутину (реєстраційний № UA № UA/0119/02/01 від 12.04.2011 до 27.11.2013). Флавоноїд кверцетин — аглікон багатьох рослинних флавоноїдних глікозидів, у тому числі рутину. Фармакологічні властивості кверцетину обумовлені вираженою антиоксидантною активністю [6]. Завдяки капіляростабілізуючій властивості, пов'язаній з антиоксидантною, мембраностабілізуючою дією, препарат знижує проникність капілярів. Кверцетин має протизапальний ефект за рахунок блокади ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниження синтезу лейкотриєнів, серотоніну та інших медіаторів запалення. Кверцетин має гастропротекторну та радіопротекторну активність. Кардіопротекторна властивість препарату обумовлена 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 імуномодуючу 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 про-остеокластну дію [6].

Мета дослідження — визначення ефективності антиоксидантного препарату кверцетину в комплексній терапії хворих з ІЗ БА вірусної етіології.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В дослідження включали хворих на БА лише за умови підписання ними добровільної згоди з метою та об'ємом запланованих обстежень, необхідністю призначення антиінфекційної терапії та можливим ризиком виникнення її побічних ефектів.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- вік 18 років та більше;
- наявність у хворого загострення БА згідно критеріїв наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 [1];
- інфекційний характер загострення БА — наявність клінічних проявів ГРВІ (гіперемія м'якого піднебіння задньої стінки, зіву та кон'юнктив; прояви риніту, рясне потовиділення, слабкість, світлобоязнь, суглобові та м'язові болі, головний біль).

Критерії виключення:

- термін з моменту появи перших ознак ІЗ БА більш 2–3 днів;
- неінфекційний характер загострення БА;
- проведення противірусної та/або антибактеріальної терапії впродовж останніх 3 міс з приводу будь-якого захворювання;
- наявність у хворого тяжких супутніх захворювань: туберкульозу; онкологічних захворювань; ВІЛ/СНІДу; алкогольної та/або наркотичної залежності; декомпенсованої серцевої, печінкової, ниркової недостатності та ін.;
- наявна або передбачувана непереносимість препаратів дослідження;
- вагітність або лактація.

Відповідно до наведених критеріїв у дослідження включили 116 хворих з ІЗ БА: 60 (51,7 %) чоловіків і 56 (48,3 %) жінок у віці 19–76 років (середній вік — $(40,2 \pm 2,0)$ року). Обстеження та лікування пацієнтів проводили у відділенні технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» переважно в амбулаторних умовах. Причиною госпіталізації хворих був тяжкий стан, неефективність попереднього лікування або соціальні показання (неможливість проведення адекватного лікування в амбулаторних умовах).

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 до початку даного загострення БА у переважної більшості хворих був частково контрольований (у 58,6 % хворих) або неконтрольований (у 21,6 %) перебіг захворювання. Повний контроль за перебігом БА визначили лише 19,8 % пацієнтів.

За клініко-функціональними даними легкий ступінь тяжкості даного загострення діагностували

у 41,4 % пацієнтів, середньої тяжкості — у 53,5 % і тяжкий — у 5,2 %.

На основі наявних даних щодо ролі вірусних етіопатогенів у розвитку ІЗ БА та змін стану активності антиоксидантного захисту, які розвиваються під його впливом, ми доповнили медикаментозну терапію хворих з ІЗ БА (посилене базисне лікування (згідно рекомендацій наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [1])) етіотропною терапією (противірусний препарат вітаглутам) та патогенетичним антиоксидантним препаратом кверцетином.

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

До складу 1-ї групи включили 54 хворих, у яких основу медикаментозної терапії (посилене базисне лікування) склали 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, у яких проводили посилене базисне лікування з противірусним препаратом системного застосування вітаглутамом (Інгавірин, Валента Фармацевтика, Російська Федерація) перорально у дозі 90 мг 1 раз на добу. Загальна тривалість противірусної терапії складала 5 днів, в усіх випадках вона була емпіричною (призначалась за наявності клінічних проявів ГРВІ до отримання результатів вірусологічного дослідження).

До складу 3-ї групи включили 21 хворого, яким для подолання прооксидантного впливу гострого інфекційного процесу на макроорганізм та покращання стану антиоксидантного захисту додатково до комплексного (посиленого базисного лікування та противірусного) призначали препарат кверцетин (Квертин, ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) у дозі 40 мг 2 рази на день протягом 7 днів.

Для вірусологічного дослідження в усіх хворих проводили забір біоматеріалу — мазок або змив із слизової носової порожнини.

Мазки відбирали сухими стерильними зондами з ватними тампонами. Для дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) після взяття матеріалу тампон (робочу частину зонда з ватним тампоном) поміщали в стерильну одноразову мікропробірку з 500 мкл стерильного транспортного середовища і доставляли у контейнерах з холодоагентом при температурі $+4^\circ\text{C}$ до лабораторії кафедри вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України (Київ).

В дослідженні використовували сучасні експрес-методи індикації вірусів та вірусних антигенів в клінічному матеріалі — 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 етидію [3–5, 8].

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).

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, коронавірусу.

Для визначення активності системи ВРПОЛ використовували реєстрацію спонтанного (СХЛ) та Fe^{2+} -індукованого надслабкого світіння плазми крові хворих — хемілюмінесценції [7]. Реєстрували протягом 6 хв Fe^{2+} -ініційовану хемілюмінограму (ІХЛ). На ній визначали наступні показники: амплітуду швидкого спалаху світіння (h, імп/с), максимальну амплітуду повільного спалаху надслабкого світіння (H, імп/с) та його амплітуду на 6-й хв реєстрації ІХЛ (I6, 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 (t1, с) та час виходу кривої ІХЛ на плато або максимум світіння (t2, с), за показаннями хемілюмінометра отримували світлосуму ІХЛ за 6 хв реєстрації (S1, імп/6 хв) та розраховували показник резистентності ліпідів біологічного субстрату до переокислення (S2, імп/6 хв). Результати обстеження хворих у вихідному стані та на 7-му добу лікування порівнювали з аналогічними показниками 9 практично здорових донорів (контрольна група). Дослідження проводили в лабораторії медико-біологічних критеріїв професійних впливів ДУ «Інститут медицини праці НАМН України» (Київ).

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) симптоми та функціональні ознаки загострення захворювання або значно зменшувались їх вираженість (до рівня стану до даного загострення — покращання). 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 у відповідності з визначеними критеріями 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.

Дослідження виконане за кошти держбюджету.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними скринінгового вірусологічного обстеження 80 хворих ІЗ БА вірусної етіології 46 ((57,5 ± 5,5) %) ідентифікували вірусні етіопатогени.

За допомогою методу мультиплексної ПЛР ідентифікували 46 штамів вірусів та методом ІХА (прості/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) % пацієнтів; метапневмовірус — у (8,7 ± 4,2) %; РС-вірус — у (6,5 ± 3,6) %, корона-, аденовірус, вірус парагрипу, вірус грипу А та Б — кожний у (4,4 ± 3,0) % випадків.

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

В процесі лікування у більшості хворих усіх груп спостерігали позитивну динаміку показників, що характеризують тяжкість запалення та наявність бронхообструктивного синдрому. На 3–7-й день лікування звертала на себе увагу більш швидка (в середньому на (1,5 ± 0,5) дня) позитивна динаміка зникнення клінічних проявів інтоксикації та катаральних симптомів ГРВІ у хворих 2-ї та 3-ї групи — достовірне ($p < 0,05$) зменшення кількості хворих з лихоманкою, слабкістю, головним та м'язовим болем, гіперемією слизових оболонок та кон'юнктиви, утрудненим носовим диханням, кашлем тощо. У цих хворих на 2–3 добу спостереження також було відмічено більш швидке ($p < 0,05$) зникнення або зменшення частоти нічних та денних симптомів БА в порівнянні з пацієнтами 1-ї групи. У хворих 3-ї групи вдалося скоротити тривалість загострення на (3,8 ± 0,5) дня.

Аналіз клініко-функціональних показників наприкінці спостереження (20–22-й день) свідчить, що проведена терапія сприяла досягненню однакових позитивних результатів в усіх групах порівняння: повну ліквідацію загострення (повернення до вихідного стану) встановили у (80,0 ± 5,4) % хворих 1-ї групи, покращання — (20,0 ± 5,4) %, у хворих 2-ї групи — у (85,4 ± 5,5) та (14,6 ± 5,5) % відповідно та у хворих 3-ї групи — у (90,0 ± 6,7) та (10,0 ± 6,7) % відповідно. В той же час слід зазначити, що поєднання противірусного та антиоксидантного препаратів з посиленням базисним лікуванням ІЗ 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) % пацієнтів 2-ї групи за клініко-лабораторними даними виникло бактеріальне ускладнення (поява гнійного мокротиння та збільшення її кількості), що потребувало призначення антибактеріальних препаратів та продовження терміну лікування.

У хворих усіх груп передчасного припинення лікування внаслідок поганого комплайнсу, розвитку інфекційних ускладнень або побічних реакцій, у т.ч. токсико-алергічних, не було.

Динаміка клініко-функціональних показників ІЗ БА повністю співпала з такою результатів лабораторного визначення стану ВРПОЛ, яке було проведено 21 хворому з ІЗ БА (10 пацієнтам 2-ї групи та 11 — 3-ї).

У вихідному стані (до початку лікування) у хворих 2-ї та 3-ї групи, у порівнянні з донорами, визначали підвищений рівень СХЛ плазми крові — (521 ± 24) проти (408 ± 16) імп/1 хв, $p < 0,01$ (таблиця). Крім цього, за умови ініціації у плазмі крові хворих процесу ВРПОЛ іонами Fe^{2+} виявили тенденцію до прискорення перебігу процесу ПОЛ в ній ((32,4 ± 4,0) проти (22,4 ± 4,3) імп/с, $p < 0,1$), яка супроводжувалася достовірним зниженням вмісту перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій ((10481 ± 566) проти (12588 ± 694) імп/6 хв, $p < 0,05$) та зростанням резистентності ліпідів до переокислення ((10250 ± 812) проти (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 БА.

Через 1 тиждень лікування у хворих 2-ї групи, у порівнянні з донорами, в плазмі крові стрімко зростає

рівень СХЛ ((970 ± 8) проти (297 ± 33) імп/1 хв, $p < 0,001$) та в умовах реєстрації ІХЛ в ній: накопичувалися первинні продукти процесу ПОЛ — токсичні гідроперекиси ліпідів ((88,0 ± 2,7) проти (64,0 ± 8,5) імп/с, $p < 0,05$); прискорювалися перебіг процесу ПОЛ ((48,0 ± 7,1 проти (19,3 ± 7,1) імп/с ($p < 0,02$) і (26,0 ± 2,7) 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) проти (9353 ± 634) імп/6 хв, $p < 0,01$); зменшувалася резистентність ліпідів до переокислення ((14122 ± 1804) 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.

Застосування у комплексному лікуванні хворих 3-ї групи антиоксидантного препарату кверцетину сприяло достовірному зниженню підвищеної активності ВРПОЛ та дозволило у значній мірі уникнути неминучого прооксидантного впливу запального процесу, активованого загостренням хвороби, та проведенням посиленої базисної та противірусної терапії. Зокрема, у порівнянні з 2-ю групою, достовірно меншим став рівень СХЛ у плазмі крові ((567 ± 66) проти (970 ± 8) імп/1 хв, $p < 0,001$) та в умовах реєстрації ІХЛ в ній: зберігалася накопичення первинних продуктів процесу ПОЛ — токсичних гідроперекисів ліпідів ((87,3 ± 4,5) проти (88,0 ± 2,7) імп/с, $p > 0,5$) та у меншій мірі накопичення перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій

Таблиця – Активність системи вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у плазмі крові хворих, (M ± m)

№ п/п	Група обстежених	СХЛ, імп/1хв	Fe^{2+} -індукована хемілюмінесценція							
			h, імп/с	H, імп/с	I ₆ хв, імп/с	$\angle\alpha$, °	t ₁ , с	t ₂ , с	S ₁ , імп/6 хв	S ₂ , імп/6 хв
1-й день дослідження										
1	Контрольна	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	2-га та 3-тя	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
7-й день дослідження										
3	Контрольна	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	2-га	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	3-тя	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

Примітки:

1. p₁₋₂ — рівень відмінностей між групами у вихідному стані;
2. p₁₋₃ — рівень відмінностей в контрольній групі через 1 тиждень спостереження;
3. p₃₋₄ — рівень відмінностей між контрольною групою і 2-ю групою через 1 тиждень спостереження;
4. p₃₋₅ — рівень відмінностей між контрольною групою і 3-ю групою через 1 тиждень спостереження;
5. p₄₋₅ — рівень відмінностей між 2-ю та 3-ю групою через 1 тиждень спостереження.

((13612 ± 989) проти (17929 ± 845) імп/6 хв, $p < 0,01$). Також у плазмі крові хворих 3-ї групи спостерігали зменшення інтенсивності перебігу процесу ПОЛ ((32,7 ± 7,8) проти (48,0 ± 7,1) імп/с, $p < 0,2$), швидкості окислення ліпідів ((7,0 ± 0,9) проти (15,3 ± 2,7)°, $p < 0,02$) та їх резистентності до переокислення ((10212 ± 419) проти (14122 ± 1804) імп/6 хв, $p < 0,05$), але при цьому рівні останніх двох показників, тривалість латентного періоду перед розвитком повільного спалаху ІХЛ та час виходу надслабкого світіння на плато (або максимум) не відрізнялися від таких контрольної групи.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про високу клінічну ефективність запропонованої схеми лікування хворих із ІЗ БА вірусної етіології, яка полягає в проведенні посиленого базисного лікування загострення БА (збільшені дози глюкокортикостероїдів і бронхолітиків відповідно до ступеня тяжкості загострення) з додатковим емпіричним призначенням вітаглутаму внутрішньо у дозі 90 мг на добу протягом 5 днів та антиоксидантного препарату кверцетину внутрішньо у дозі 40 мг 2 рази на день протягом 7 днів, що дозволило достовірно скоротити тривалість інтоксикаційного синдрому (в середньому на (1,5 ± 0,5) дня) та загострення в цілому на (3,8 ± 0,5) дня, прискорити зникнення/зменшення частоти нічних та денних симптомів БА, зменшити на 15,0 % частоту бактеріальних ускладнень та знизити підвищену активність процесу вільнорадикального перикисного окислення ліпідів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги спеціальністю «Ппульмонологія» [Текст]. – Київ : ТОВ «Велес», 2007. – 148 с.
2. Посібник з медичної вірусології [Текст] / В. М. Гирін [та ін.] ; за ред. В. М. Гиріна – Київ : Здоров'я, 1995. – 368 с.
3. Выявление респираторных вирусов человека в биологических образцах методом мультиплексной ПЦР [Текст] / А. А. Никонова [и др.] // Актуал. вопр. епидемиол. инфекц. бол. – 2006. – № 8. – С. 737–741.
4. 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.
5. Практические аспекты современной клинической микробиологии [Текст] / Л. З. Скала [и др.] – М.: ТОО «ЛАБИНФОРМ», 1997. – 184 с.
6. Роговський, В. С. Перспективи використання препаратів кверцетина для профілактики і лікування атеросклероза [Текст] / В. С. Роговський, А. І. Матюшин, Н. Л. Шимановський // Международный медицинский журнал. – № 3. – 2011. – 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 / КНИИФП. – Киев, 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 обострениях 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 // J. 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) [Електронний 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. – № 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. 222–239.12
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.