

УДК: 616.248.986.988-085

**О. Я. Дзюблик, В. А. Ячник, Г. Б. Капітан**

ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

# Противірусна терапія при лікуванні хворих з вірус-індукованим загостренням bronхіальної астми

**Ключові слова:** бронхіальна астма, вірус-індуковане загострення, вітаглутам.

Бронхіальна астма – хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, що супроводжується їх підвищеною чутливістю до зовнішніх і внутрішніх подразників та проявляється періодично виникаючими нападами задухи. Це захворювання є одним з найпоширеніших хронічних захворювань органів дихання. Розвиток бронхіальної астми (БА) пов'язують в останні роки з особливим видом запалення бронхів, яке призводить до різкого підвищення їх чутливості, бронхоспазму, набряку слизової оболонки бронхів, утворення великої кількості густого секрету – ці процеси і визначають розвиток астматичного нападу.

Сьогодні на БА страждає значна кількість людей у світі, що призводить до тривалої втрати працездатності та інвалідизації населення. Число хворих з діагнозом «бронхіальна астма» стрімко зростає, як і кількість летальних випадків через цю хворобу [1].

За даними численних клінічних досліджень встановлено, що тяжкий перебіг захворювання і значна кількість летальних випадків при БА насамперед пов'язані з несвоєчасною і неадекватною медичною допомогою під час загострення хвороби.

Загострення БА – це епізоди прогресуючого утрудненого, скороченого дихання, кашлю, свистячого дихання, скутості грудної клітки або комбінація цих симптомів. При цьому характерно зменшення потоку повітря на видиху [1, 2].

На сьогоднішній день фактично встановлено, що загострення хвороби виникає внаслідок контакту з подразниками (інфекція, фактори зовнішнього середовища, численні поллютантів) та/або недостатнього базисного лікування.

Однак в останні роки виникнення БА та її загострення пов'язують з епізодами гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) та складною взаємодією генетичної схильності і факторів навколишнього середовища. Проте особливе значення приділяється саме респіраторній інфекції, зокрема вірусній, яка відіграє значну роль у реалізації впливу навколишнього середовища на розвиток астми та її загострення [3, 4]. Цей зв'язок встановлено за результатами багатьох епідеміологічних досліджень. ГРВІ становлять не менше половини всіх гострих захворювань. Крім того, кожна людина протягом одного року кілька разів хворіє на ГРВІ. Чітко простежується зв'язок між сезонним підйомом рівня захворюваності на ГРВІ та частотою госпіталізацій, пов'язаних із загостренням БА. Найбільш яскраво це проявляється у дітей, але також характерно і для дорослих [7]. У низці клініко-епідеміологічних досліджень підтверджено, що приблизно в 80–85 % усіх випадків загострень астми у дітей і в 60–75 % – у дорослих основними тригерами виступають респіраторні віруси [7, 8]. Зазначені віруси є одними з основних чинників, що здатні опосередковано викликати обструкцію дихальних шляхів [9–11]. Clare S. Murray і співавтори вказують на те, що причиною загострення БА у дорослих і дітей старшого віку найчастіше є риновіруси – до 80 % випадків, віруси грипу – до 15 %, ентеровіруси – 4 %, а також метаневмовірус і респіраторно-синцитіальний (РС) вірус – 2 % випадків всіх вірус-індукованих загострень. Також причиною бронхообструкції можуть бути аденовіруси, віруси парагрипу типів 1–3, коронавіруси [4].

ГРВІ не тільки є тригером загострення астми, але й впливає на її перебіг, значно ускладнюючи і пролонгую-

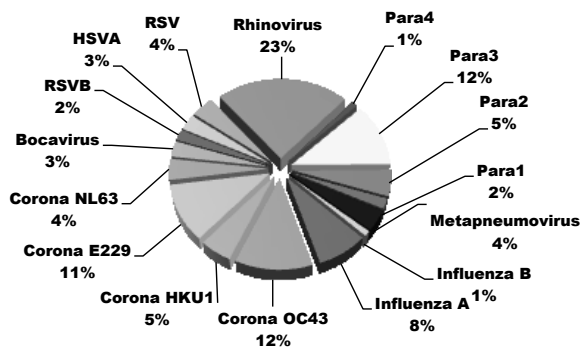


Рис. 1. Частота виявлення вірусних збудників у дорослих, хворих на ГРВІ (Garbino J. et al.)

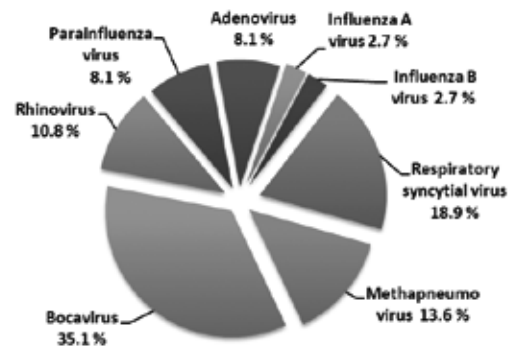


Рис. 2. Спектр вірусних збудників у дітей під час загострення БА (Дзюблик І. В. та співавт.)

чи його. У хворих на БА з симптомами ГРВІ спостерігають більш тяжку ступінь порушення вентиляційної функції легень. На жаль, виявлено безпосередній зв'язок між вірусною інфекцією і летальним результатом внаслідок загострення БА, зокрема в тих випадках, коли пацієнт не отримує необхідної терапії [5–9].

Відзначено, що найбільш часто у дорослих, хворих на ГРВІ, зустрічаються коронавіруси (32,3%), риновіруси (22,6%), віруси парагрипу (19,5%), грипу (9,7%), РС вірус людини (8,6%), людський метапневмовірус (4,2%) і бокавірус (3,1%) (рис. 1) [12].

Поширеність та вираженість ураження респіраторними вірусами значно відрізняється у різних вікових групах. Так, за даними І. В. Дзюблик і співавторів, вірусні збудники у дітей із загостренням БА було виявлено у (72,5 ± 3,8) % пацієнтів [13]. Найбільшу етіологічну значимість серед них мав бокавірус – в 35,1% випадків. Значно рідше виявляли РС вірус – в 18,9% випадків, метапневмовірус – 13,6%, риновірус – 10,8%, парагрип і аденовірус – 8,1% кожний, грип типів А і В – 5,4% випадків (рис. 2).

Негативна роль вірусних агентів у розвитку та загостренні БА безумовна, але питання діагностики, лікування та профілактики вірус-індукованого загострення астми остаточно не вирішені й досі [3, 5, 9]. Причиною цього є велика різноманітність респіраторних вірусів (більше 200 видів). Тому виникають значні труднощі на шляху їх верифікації, визначення особливостей патогенезу, лікування обмеженим арсеналом протівірусних препаратів з доведеною клінічною ефективністю відносно респіраторних збудників тощо [1–3]. Всі ці обставини пояснюють відсутність інформації у міжнародних і національних рекомендаціях з питань діагностики та лікування вірус-індукованого загострення БА [3, 5, 9, 10].

Національні та міжнародні рекомендації радять брати за основу обґрунтованого лікування хворих БА та її загострення протизапальні препарати, насамперед інгаляційні глюкокортикостероїди (ГКС) у поєднанні з бронхолітиками (інгаляційними β<sub>2</sub>-агоністами короткої або пролонгованої дії), теофіліни, модифікатори лейкотрієнів тощо [1, 2]. Обсяг лікувальних заходів визначається лише ступенем тяжкості перебігу астми та її загострення, без урахування етіологічних факторів. За наявності інфекційної етіології загострення БА такий підхід може пролонгувати лікування, знижувати його ефективність,

зумовлювати виникнення ускладнень. Ці обставини вимагають від нас пошуку нових терапевтичних рішень щодо лікування хворих з вірус-індукованим загостренням астми [9].

Сучасний підхід до лікування хворих із загостренням БА, асоційованого з ГРВІ, має визначитися особливостями впливу вірусної інфекції на організм пацієнта. З одного боку, це супресивна дія на імунну систему, що сприяє приєднанню бактеріальної флори, з іншого – зниження резистентності організму в цілому. У зв'язку з цим, в комплексну терапію поряд з посиленою базисною терапією БА згідно зі ступенем тяжкості її перебігу (адекватні дози ГКС, бронхолітиків, відхаркувальних засобів тощо), можливо, слід включати протівірусні, імуномодулюючі препарати, а за наявності «мікст-інфекції» – антибактеріальні препарати [1–4].

Незважаючи на наявність нових високоефективних хіміопрепаратів з доведеною протівірусною активністю, їх ефективність і безпека в лікуванні пацієнтів з інфекційним, зокрема вірус-індукованим загостренням БА, залишається невизначеною. Для оптимального їх використання необхідні сучасні локальні дані щодо спектра вірусних збудників і ролі окремих етіопатогенів у розвитку загострення БА, визначення особливостей, ефективності та безпеки протівірусних препаратів у комплексному лікуванні таких пацієнтів.

**Мета** дослідження: встановити частоту і спектр вірусних збудників при загостренні БА, вивчити ефективність і безпеку протівірусного препарату вітаглутам у комплексному лікуванні таких хворих.

#### Матеріали та методи дослідження

За єдиним протоколом відкритого проспективного порівняльного (у двох паралельних групах) рандомізованого ІV фази дослідження обстежили 167 пацієнтів з інфекційним загостренням БА. Термін проведення дослідження: січня 2011 року – грудень 2013 року.

У всіх хворих відзначалися клінічні прояви ГРВІ. Всі пацієнти були зі встановленим діагнозом БА і приймали адекватну базисну терапію протягом останніх 3 місяців. У дослідження включали пацієнтів лише за умови їх добровільної згоди з цілями і обсягом запланованих обстежень та підписання ними інформованої згоди на участь у дослідженні.

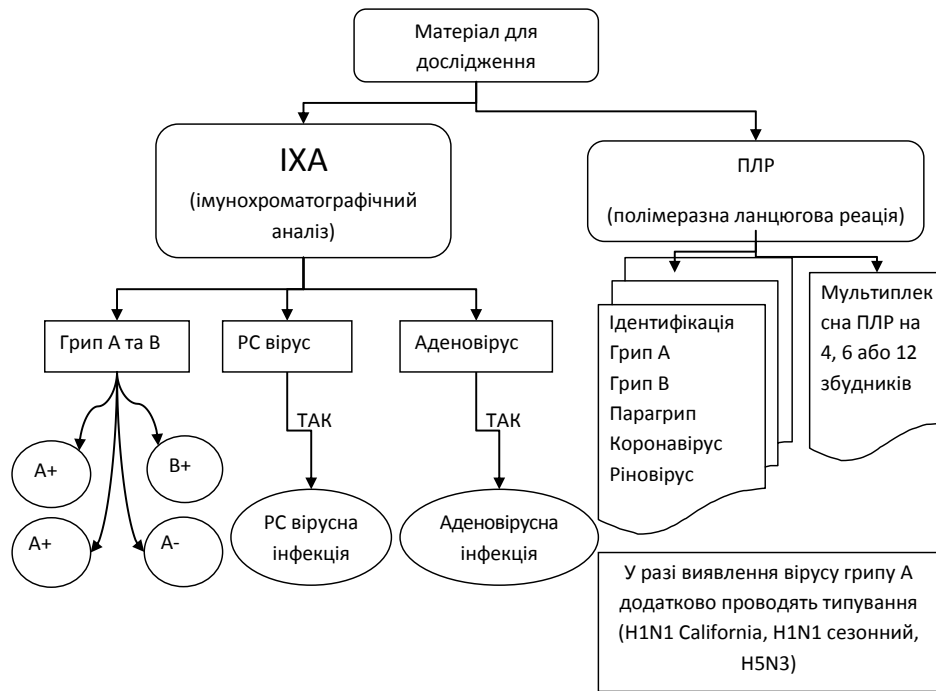


Рис. 3. Алгоритм лабораторної діагностики вірусних збудників у хворих з вірус-індукованим загостренням БА

У дослідження не включали хворих з тяжкою, декомпенсованою або нестабільною соматичною патологією, яка погіршувала прогноз захворювання або загрожувала життю хворого. Хворих, що мали ускладнений перебіг основного захворювання у вигляді бактеріальної інфекції дихальних шляхів (пневмонія), яка визначалася клінічно і/або лабораторно, у дослідження включено не було. Також не включали пацієнтів, які на початку спостереження приймали будь-які противірусні препарати (в тому числі інтерферон або індуктори інтерферону) та/або антибактеріальні препарати, а також пацієнтів, що мали в анамнезі алергічну реакцію на досліджуваний препарат. У дослідження не включали хворих, у яких з моменту появи перших ознак загострення БА пройшло більше 10 діб.

Згідно з наведеними критеріями у дослідження включили 167 хворих із загостренням БА: 77 (46,1 %) чоловіків і 90 (53,9 %) жінок віком 19–76 років (середній вік –  $48,2 \pm 1,3$ ) року), які обстежувалися і лікувалися в амбулаторних або стаціонарних умовах в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

Оцінку загального стану та клініко-інструментальних ознак загострення астми проводили на початку спостереження (візит 1), через 2–3 дні (візит 2), на 7–10-й (візит 3) та 20–22-й день (візит 4). Робота виконана за рахунок коштів держбюджету.

На візиті 1 і наступних етапах спостереження всім пацієнтам проводилося дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД). За наявності клінічно значущих порушень всім хворим проводили клінічний аналіз крові, сечі, біохімічне дослідження крові, а також рентгенологічне обстеження органів грудної клітки та електрокардіографію (ЕКГ).

Для виявлення основних вірусних агентів інфекційного загострення БА всім хворим проводили вірусологічне дослідження біологічного матеріалу (мазки зі слизової оболочки носової порожнини). Матеріал відбирали в найбільш ранній терміні від початку захворювання, в більшості випадків – не пізніше 2-ї доби. Дослідження матеріалу проводилося на кафедрі вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, за участі завідувачою кафедрою І. В. Дзюблик.

Для визначення частоти виявлення вірусних етіопатогенів, а також встановлення їх спектра, авторами було розроблено алгоритм лабораторної діагностики, який полягав у використанні сучасних імунохроматографічних експрес-тестів (ІХА-тестів) у поєднанні з молекулярно-біологічною (полімеразна ланцюгова реакція – ПЛР) діагностикою (рис. 3).

Для вивчення спектра вірусних збудників автори використовували ряд різноманітних модифікацій методу ПЛР, в тому числі ПЛР з гібридизацією, мультиплексну ПЛР, а також ПЛР в режимі реального часу (polymerase chain reaction, fluorescence real-time detection – PCR-FRT). Мультиплексна, мультипраймерна ПЛР – це ПЛР, в якій одночасно використовують більше однієї пари олігонуклеотидних праймерів, що зумовлює коампліфікацію кількох ДНК-матриць. Екстракцію ДНК/РНК з досліджуваного біологічного матеріалу і зворотну транскрипцію проводили, використовуючи набір реагентів РИБО-преп «АмпліСенс® ГРВІ-скрін-FL» виробництва ФБУН ЦНИЭ РФ (Федеральное бюджетное учреждение науки Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Российской Федерации). Для аналізу та інтерпретації результатів було використано сучасний

прилад для PCR-FRT Rotor-Gene Q (QIAGEN) виробництва Німеччини.

Даний метод обрано авторами з метою економії часу при проведенні діагностики (для експрес-ідентифікації) та скринінгу відразу широкого спектра вірусних збудників, що дозволило одночасно реєструвати в режимі реального часу від 2 до 6 незалежних реакцій [14, 15]. Цей метод максимально спрощує роботу, дає можливість провести її за мінімальний проміжок часу, при цьому є «золотим стандартом» діагностики з високим рівнем чутливості.

У дослідженні використовувалися системи на основі мультиплексної PCR-FRT для ідентифікації РС вірусу (human Respiratory Syncytial virus – hRSv), метапневмовірусу (human Metapneumovirus – hMpv), вірусу парагрипу типів 1–4 (human Parainfluenzavirus – 1–4-hPiv), коронавірусу (human Coronavirus – hCov), риновірусу (human Rhinovirus – hRv), аденовірусів груп В, С і Е (human Adenovirus В, С, Е – hAdv) та бокавірусу (human Bocavirus – hBov).

Для експрес-діагностики грипу А і В, аденовірусу і РС вірусу використовували прості/швидкі тести «CITO TEST INFLUENZA A&B» (Фармаско, Україна) та «CERTEST RSV-ADENO RESP BLISER TEST» (SerTest, Іспанія). В основі їх дії лежить метод ІХА – специфічної взаємодії антигенів і антитіл на хроматографічній мембрані тесту після нанесення на неї підготовленого необхідним чином досліджуваного зразка від хворого. Матеріалом для дослідження був мазок зі слизової оболонки носової порожнини.

Основу медикаментозної терапії 66 хворих із загостренням БА (1-ша група пацієнтів) відповідно до рекомендацій, наведених у наказі МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128, становили протизапальні препарати (інгаляційні і системні глюкокортикостероїди) у поєднанні з бронхолітиками ( $\beta_2$ -агоністами і холінолітиками короткої або тривалої дії), ксантини, муколітики, мукорегулятори. Обсяг терапевтичних заходів, шлях введення препаратів (інгаляційний, пероральний або парентеральний) і режим проведення лікування (амбулаторний, стаціонарний) визначали залежно від ступеня тяжкості загострення та відповіді на лікування.

До складу 2-ї групи увійшли 63 пацієнта, яким додатково до основної схеми лікування призначали противірусний препарат системної дії вітаглутам (імідазолілетанамід пентандіової кислоти) перорально в дозі 90 мг 1 раз на добу. Тривалість противірусної терапії становила 5 днів, у всіх випадках вона була емпіричною (призначалася до отримання результатів вірусологічного дослідження).

Вітаглутам – це новий противірусний препарат, ефективний щодо вірусів грипу типу А (А/Н1N1, в тому числі А (Н1N1) pdm09, А/Н3N2, А/Н5N1) та типу В, аденовірусної інфекції, парагрипу, РС інфекції. В експериментах *in vitro* та *in vivo* він ефективно пригнічує репродукцію і цитопатичну дію вірусів. Препарат має унікальний механізм дії. Він підсилює чутливість клітин до зовнішніх сигналів за рахунок збільшення синтезу інтерферонових клітинних рецепторів (IFNAR1, IFNAR2).

Уражені вірусом клітини в присутності вітаглутаму індукують antivірусний статус (активація Stat-1, pPKR, IRF3, IRF7 і MxA білків) або стають мішенями для лімфоцитів, активуються імунокомпетентні клітини [17]. Здатність вітаглутаму ефективно відновлювати імунну відповідь вибірково в інфікованих вірусом клітинах пояснює його клінічну ефективність. Препарат не метаболізується і виводиться з організму у незміненому вигляді через кишківник (77,0 %) і нирки (23,0 %). Терапевтична ефективність і безпечність препарату доведена в ряді клінічних досліджень [16]. Проведені експериментальні токсикологічні дослідження свідчать про низький рівень токсичності та високий профіль безпеки препарату (LD 50 перевищує терапевтичну дозу у понад 3000 разів). Препарат не має мутагенних, імунотоксичних, алергізуючих і канцерогенних властивостей, не чинить місцево подразнюючої дії. Він не впливає на репродуктивну функцію, не чинить ембріотоксичної та тератогенної дії.

Клінічну ефективність терапії визначали за результатами аналізу комплексу клініко-функціональних і лабораторних показників з урахуванням критеріїв, наведених в Європейському посібнику з клінічної оцінки протимікробних лікарських засобів. Клінічно ефективним лікування вважали, якщо після завершення дослідження повністю зникали симптоми і функціональні ознаки загострення захворювання (одужання) або значно зменшувалася їх вираженість (поліпшення).

Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, їх тяжкості і появі клінічно значущих змін лабораторних показників. Небажаним вважали будь-яке несприятливе явище (в тому числі клінічно значиме відхилення лабораторних показників), яке виникло у пацієнта під час проведення дослідження, незалежно від того, пов'язано воно з прийомом препарату, що досліджується, чи ні.

### Результати та їх обговорення

Інтермітуючу БА діагностували у 15,6 % пацієнтів, персистуючу – у 84,4 % (легкий перебіг – у 23,4 % хворих, середньої тяжкості – у 66,5 %, тяжкий перебіг – у 10,2 %). За даними АСТ-тесту під час обстеження переважали пацієнти з частково контрольованим (62,9 %) або неконтрольованим (20,9 %) перебігом БА на початку даного загострення. Повний контроль за перебігом БА було встановлено лише у 16,2 % пацієнтів. За клініко-функціональними та інструментальними ознаками тяжкості загострення хвороби легкий ступінь тяжкості поточного загострення діагностували у 36,5 % хворих, середню тяжкість – у 58,7 %, тяжкий ступінь – у 4,8 %.

За даними вірусологічного обстеження 116 дорослих пацієнтів у 60 (51,7  $\pm$  4,6) % із них ідентифікували вірусні збудники. За допомогою методу ПЛР ідентифікували 60 штамів вірусів. Методом ІХА (швидких тестів «Influenza virus A + B», «RS-virus + Adenovirus») виявили 11 штамів. Найбільшу етіологічну значимість серед вірусних збудників загострення БА мав риновірус – в 55,0 % випадків. Значно рідше виявляли бокавірус – 10,0 %, метапневмовірус – 8,3 %, РС вірус – 6,7 %, вірус грипу А і В – 5,0 %

Таблиця 1

Частота ідентифікації вірусних етіопатогенів при загостренні БА (за даними методів мультиплексної ПЛР та ІХА), %

| Вірус                                | Кількість штамів, ідентифікованих за допомогою |     | Поширеність               |                                  |
|--------------------------------------|--|-----|---------------------------|----------------------------------|
|                                      | мультиплексної ПЛР                             | ІХА | серед хворих, % (n = 116) | серед штамів вірусів, % (n = 60) |
| <i>Adenovirus</i>                    | 2  | 2   | 1,7 ± 1,2                 | 3,3 ± 2,3                        |
| <i>Bocavirus</i>                     | 6  | –   | 5,2 ± 2,1                 | 10,0 ± 3,9                       |
| <i>Rhinovirus</i>                    | 33   | –   | 28,5 ± 4,2                | 55,0 ± 6,4                       |
| - <i>Rhinovirus 1</i>                | –  | –   | –                         | –                                |
| - <i>Rhinovirus 2</i>                | –  | –   | –                         | –                                |
| - <i>Rhinovirus 3</i>                | –  | –   | –                         | –                                |
| - <i>Rhinovirus 4</i>                | 1  | –   | 0,9 ± 0,9                 | 1,7 ± 1,7                        |
| <i>Respiratory syncytial virus</i>   | 4  | 3   | 3,5 ± 1,7                 | 6,7 ± 3,2                        |
| <i>Methapneumovirus</i>              | 5  | –   | 4,3 ± 1,9                 | 8,3 ± 3,6                        |
| <i>Corona virus</i>                  | 2  | –   | 1,7 ± 1,2                 | 3,4 ± 2,3                        |
| - <i>Corona virus WL-63229E</i>      | 1  | –   | 0,9 ± 0,9                 | 1,7 ± 1,7                        |
| - <i>Corona virus НКІ-10С-42</i>     | 1  | –   | 0,9 ± 0,9                 | 1,7 ± 1,7                        |
| <i>Influenza A virus</i>             | 3  | 3   | 2,6 ± 1,5                 | 5,0 ± 2,8                        |
| <i>Influenza B virus</i>             | 3  | 3   | 2,6 ± 1,5                 | 5,0 ± 2,8                        |
| <i>Parainfluenza virus</i>           | 2  | –   | 1,7 ± 1,2                 | 3,3 ± 2,3                        |
| - <i>Human Parainfluenza virus 1</i> | –  | –   | –                         | –                                |
| - <i>Human Parainfluenza virus 2</i> | –  | –   | –                         | –                                |
| - <i>Human Parainfluenza virus 3</i> | 2  | –   | 1,7 ± 1,2                 | 3,3 ± 2,3                        |
| Всього                               | 60   | 11  | 51,7 ± 4,6                | 100,0                            |

кожний, коронавірус – 3,4 %, аденовірус і вірус парагрипу – 3,3 % кожний (табл. 1, рис. 4).

Частота виявлення вірусних збудників суттєво залежала від терміну обстеження хворих. У перші три дні

від початку загострення частота виявлення вірусних збудників становила (64,4 ± 5,6) %, що є статистично достовірним (p < 0,05). Менше позитивних результатів вірусологічного дослідження було отримано на 4–7-му добу загострення (40,6 ± 8,7) %, на 8-му добу і пізніше вірусних збудників виявлено не було (табл. 2). У хворих

| Таблиця 2  |   |   |   |
|--|---|---|---|
| Частота виявлення вірусних збудників загострення БА залежно від терміну обстеження пацієнтів (M ± m), % хворих |   |   |   |
| Термін обстеження хворих від початку загострення БА, дні   | Кількість обстежених хворих з загостренням БА (n = 116) | Кількість хворих, у яких виявлено вірусний збудник (n = 60) | Частота виявлення вірусних збудників, % |
| 1–3  | 73  | 47  | 64,4 ± 5,6*                             |
| 4–7  | 32  | 13  | 40,6 ± 8,7*                             |
| ≥8   | 11  | 0   | 0                                       |

Примітки: \* – різниця між показниками в групах спостереження є достовірною (p < 0,05).

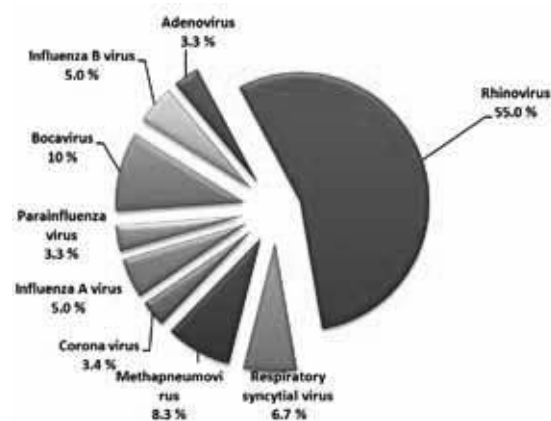


Рис. 4. Частота виявлення вірусних збудників у хворих із загостренням БА

із загостренням БА вірусні збудники виявляли переважно в зимово-весняний період: у грудні–лютому – у 32,7 % обстежених пацієнтів, у березні–травні – у 45,5 %, що в цілому співпадало з сезонністю захворювання ГРВІ, спричиненими цими збудниками.

За результатами оцінки загального стану та клініко-інструментальних ознак загострення БА на початку спостереження (візит 1) достовірних відмінностей не було ( $p < 0,05$ ), що свідчить про можливість порівняння обох груп дослідження (табл. 3).

У процесі лікування (візити 2 і 3) була відмічена позитивна динаміка – зникнення клінічних проявів інтоксикації і катаральних симптомів у найкоротші строки. Достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшення кількості хворих з лихоманкою ( $(77,3 \pm 5,2) \%$  та  $(87,3 \pm 4,2) \%$ ), м'язовим болем ( $0 \%$  та  $(1,5 \pm 1,5) \%$ ), гіперемією слизової оболонки і кон'юнктиви, утрудненим носовим диханням, кашлем у хворих 2-ї групи порівняно з пацієнтами 1-ї. Водночас достовірного зменшення проявів бронхообструкції в обох групах не відзначили – при аускультатії

**Таблиця 3**  
Клінічна характеристика пацієнтів з інфекційним загостренням БА до початку лікування (на візиті 1)

| Показник  | Група хворих            |                         |
|---|-------------------------|-------------------------|
|   | 1-ша (n = 66)           | 2-га (n = 63)           |
| Загальний стан, % хворих:<br>задовільний                      | 56,1 ± 6,1              | 39,7 ± 6,2              |
| середньої тяжкості  | 43,9 ± 6,1              | 60,3 ± 6,2              |
| тяжкий  | 0                       | 0                       |
| Свідомість, % хворих:<br>не порушена                          | 92,4 ± 3,3              | 98,4 ± 1,6              |
| збудження   | 7,6 ± 3,3               | 1,6 ± 1,6               |
| сплутаність свідомості  | 0                       | 0                       |
| Задишка, % хворих:<br>відсутня                                | 51,5 ± 6,2              | 46,0 ± 6,3              |
| при звичному фізичному навантаженні                           | 19,7 ± 4,9              | 34,9 ± 6,0              |
| при незначному фізичному навантаженню<br>в стані спокою       | 25,8 ± 5,4<br>3,0 ± 2,1 | 15,9 ± 4,6<br>3,2 ± 2,2 |
| Кашель, % хворих:<br>відсутній                                | 0                       | 0                       |
| незначний   | 22,7 ± 5,2              | 30,2 ± 5,8              |
| помірно виражений   | 54,5 ± 6,1              | 55,6 ± 6,3              |
| сильний   | 22,7 ± 5,2              | 14,3 ± 4,4              |
| Кількість мокротиння, % хворих:<br>відсутня                   | 33,3 ± 5,8              | 28,6 ± 5,7              |
| < 30 мл   | 45,5 ± 6,1              | 47,6 ± 6,3              |
| 30–50 мл  | 21,2 ± 5,0              | 23,8 ± 5,4              |
| 50–100 мл   | 0                       | 0                       |
| > 100 мл  | 0                       | 0                       |
| Характер мокротиння, % хворих:<br>відсутнє                    | 33,3 ± 5,8              | 36,5 ± 6,1              |
| слизове   | 45,5 ± 6,1              | 39,7 ± 6,2              |
| слизово-гнійне  | 16,7 ± 4,6              | 22,2 ± 5,2              |
| гнійне  | 4,5 ± 2,6               | 1,6 ± 1,6               |
| з домішками крові   | 0                       | 0                       |
| Рясне потовиділення, % хворих                                 | 54,5 ± 6,1              | 68,3 ± 5,9              |
| Слабкість, % хворих   | 54,5 ± 6,1              | 46,0 ± 6,3              |
| Світлобоязнь, % хворих  | 42,4 ± 6,1              | 38,1 ± 6,1              |
| Суглобовий та м'язовий біль, % хворих                         | 45,5 ± 6,1              | 41,3 ± 6,2              |
| Головний біль, % хворих                                       | 57,6 ± 6,1              | 68,3 ± 5,9              |
| Гіперемія м'якого піднебіння та задньої стінки зіву, % хворих | 87,9 ± 4,0              | 90,5 ± 3,7              |
| Гіперемія кон'юнктив, % хворих                                | 80,3 ± 4,9              | 82,5 ± 4,8              |

**Таблиця 3 (продовження)**

**Клінічна характеристика пацієнтів з інфекційним загостренням БА до початку лікування (на візиті 1)**

| Показник   | Група хворих  |               |
|--|---------------|---------------|
|  | 1-ша (n = 66) | 2-га (n = 63) |
| Утруднене носове дихання, % хворих                               | 87,9 ± 4,0    | 82,5 ± 4,8    |
| Участь в диханні допоміжних м'язів, % хворих:                    |               |               |
| відсутня   | 81,8 ± 4,7    | 90,5 ± 3,7    |
| звичайна   | 18,2 ± 4,7    | 9,5 ± 3,7     |
| парадоксальні рухи   | 0             | 0             |
| Аускультативні дані, % хворих:                                   |               |               |
| поодинокі хрипи на форсованому видиху                            | 12,1 ± 4,0    | 11,1 ± 4,0    |
| дифузні сухі хрипи   | 78,8 ± 5,0    | 84,1 ± 4,6    |
| вологі хрипи   | 9,1 ± 3,5     | 4,8 ± 2,7     |
| хрипів немає   | 0             | 0             |
| Температура тіла, % хворих:                                      |               |               |
| < 37 °C  | 21,2 ± 5,0    | 15,9 ± 4,6    |
| 37–38 °C   | 63,6 ± 5,9    | 76,2 ± 5,4    |
| > 38 °C  | 15,2 ± 4,4    | 7,9 ± 3,4     |
| Частота дихання (за 1 хв), % хворих:                             |               |               |
| < 20   | 40,9 ± 6,1    | 34,9 ± 6,0    |
| 20–24  | 53,0 ± 6,1    | 60,3 ± 6,2    |
| 25–30  | 6,1 ± 2,9     | 4,8 ± 2,7     |
| > 30   | 0             | 0             |
| Артеріальний тиск (мм рт. ст.), % хворих:                        |               |               |
| нормотонія   | 69,7 ± 5,7    | 66,7 ± 5,9    |
| гіпертензія (> 150/90)   | 24,2 ± 5,3    | 27,0 ± 5,6    |
| гіпотензія (< 100/60)  | 6,1 ± 2,9     | 6,3 ± 3,1     |
| ЧСС (за 1 хв), % хворих:   |               |               |
| 60–90  | 78,8 ± 5,0    | 87,3 ± 4,2    |
| тахікардія (> 100)   | 21,2 ± 5,0    | 12,7 ± 4,2    |
| брадикардія (< 60)   | 0             | 0             |
| Обмеження активності, % хворих                                   | 95,5 ± 2,6    | 93,7 ± 3,1    |
| Денні симптоми, кількість на добу                                | 2,6 ± 0,2     | 2,8 ± 0,2     |
| Нічні симптоми та/або прокидання з приводу БА, кількість на добу | 2,3 ± 0,1     | 1,9 ± 0,2     |
| Застосування бронхолітиків за потребою, кількість на добу        | 3,5 ± 0,3     | 3,3 ± 0,2     |
| Сатурація крові SpO <sub>2</sub> , %                             | 96,1 ± 0,2    | 95,8 ± 0,2    |

Примітка: достовірних відмінностей між групами спостереження не виявлено (p < 0,05).

сухі хрипи (дифузні або поодинокі при форсованому видиху) вислуховували у 28,8 % хворих 1-ї групи та 20,6 % – 2-ї.

Результати аналізу клініко-функціональних показників наприкінці спостереження (візит 4) показали, що проведена терапія сприяла досягненню позитивних результатів в обох групах порівняння: у всіх хворих 1-ї та 2-ї груп достовірно (p < 0,05) покращився загальний стан і підвищився рівень фізичної активності, зменшилися клінічні ознаки бронхообструкції (відсутність аускультативних проявів бронхообструкції відзначено у 66,7 % хворих 1-ї групи та 82,5 % – 2-ї), скоротилася частота денних і/або нічних симптомів з (2,3 ± 0,1) до (0,1 ± 0,5) епізодів на добу у пацієнтів 1-ї групи та з (1,9 ± 0,2)

до (0,1 ± 0,6) епізодів на добу у пацієнтів 2-ї групи, зменшилася потреба в препаратах швидкої допомоги з (3,3 ± 0,2) до (0,3 ± 0,5) разу на добу та з (3,3 ± 0,2) до (0,2 ± 0,7) разу на добу відповідно по групах. Середня тривалість катарального та інтоксикаційного синдромів, тривалість загострення БА були достовірно коротші (p < 0,05) у групі пацієнтів, які отримували в складі комплексної терапії вітаглутам.

Загострення БА повністю вилікували у (80,0 ± 5,4) % хворих 1-ї групи та (85,4 ± 5,5) % – 2-ї; поліпшення досягнуто у (20,0 ± 5,4) % та (14,6 ± 5,5) % випадків відповідно.

У хворих 2-ї групи не зареєстровано передчасного припинення лікування внаслідок поганої прихильності

до терапії чи розвитку побічних реакцій, в тому числі токсико-алергічних.

Клінічні ознаки бактеріальних ускладнень (поява гнійного мокротиння і збільшення його кількості на фоні збереження лихоманки), підтверджені лабораторними даними, розвинулися у  $(21,2 \pm 5,0)$  % хворих 1-ї групи та  $(6,4 \pm 3,1)$  % – 2-ї, що вимагало призначення антибактеріальних препаратів і подовження терміну лікування.

Таким чином, в результаті обстеження пацієнтів з інфекційним загостренням БА вірусні агенти виявили у 51,7 % хворих, що підтверджує провідну роль цих етіопатогенів у розвитку загострення астми. У пацієнтів з виявленим вірусним збудником переважав риновірус (у 55 % випадків).

Результати застосування вітаглутаму у складі комплексного лікування хворих з вірус-асоційованим загостренням БА свідчать про ефективність і безпеку препарату. Терапевтична ефективність полягала в достовірному скороченні (в середньому на 1–2 дні) періоду лихоманки, зменшенні проявів і тривалості симптомів інтоксикації, катаральних симптомів, а також зниженні частоти розвитку бактеріальних ускладнень на 14,8 %.

Отже, вітаглутам можна рекомендувати для призначення в складі комплексної терапії для лікування вірус-індукованого загострення БА, особливо в перші 36 годин від початку загострення.

## Література

1. Дзюблик, І. В. Полімеразна ланцюгова реакція в лабораторній діагностиці інфекційних хвороб [Текст] : навчально-методичний посібник / І. В. Дзюблик [та ін.] ; Державна установа «Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України». – К. : НМАПО, 2012. – 200 с.
2. Колобухіна, Л. В. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых [Текст] / Л. В. Колобухіна [и др.] // Consilium Medicum. – 2009. – № 11. – С. 1–6.
3. Мачарадзе, Д. Ш. Вирусы и астма: больше вопросов, чем ответов [Текст] / Д. Ш. Мачарадзе // Лечащий врач. – 2009. – № 10. – С. 15–21.
4. 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.
5. Никонова, А. А. 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.
6. Охотникова, Е. Н. Острые респираторные вирусные инфекции у детей и их роль в развитии вирус-индуцированной бронхиальной астмы [Текст] / Е. Н. Охотникова, И. В. Дзюблик, С. Н. Руденко // Педиатрия. Восточная Европа. – 2013. – № 3 (03). – С. 118–127.
7. 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.
8. Dimopoulos, G. Viral epidemiology of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. [Text] / Dimopoulos G. [et al.] // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 25 (1). – P. 8–12.

9. Dulek, D. E. Viruses and asthma [Text] / E. D. Dulek, R. Monroe Carell // Jr. Biochimica et Biophysica Acta. – 2011. – № 2. – P. 1–10.

10. Egorov, A. A novel antiviral drug Ingavirin® restores the cellular antiviral response in influenza A virus-infected cells and enhances viral clearance in ferrets [Text] / Egorov A. [et al.] // Options for the Control of Influenza (VIII). Cape Town, South Africa. 5–10 September 2013. Abstracts. – 2013. – Vol. 916. – P. 612.

11. Garbino, J. Respiratory viruses in bronchoalveolar lavage: a hospital-based cohort study in adults [Text] / Garbino J. [et al.] // Thorax. – 2009. – Vol. 64. – P. 399–404.

12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2012) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ginasthma.org>.

13. Guilbert, T. W. Role of infection in the development and exacerbation of asthma [Text] / T. W. Guilbert, L. C. Denlinger // Expert Rev. Respir. Med. – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 71–83.

14. Kurai, D. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD [Text] / Kurai D. [et al.] // Front. Microbiol. – 2013. – Vol. 4. – P. 293.

15. Murray, C. S. Allergens, Viruses, and Asthma Exacerbations [Text] / C. S. Murray, A. Simpson, A. Custovic // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2004. – Vol. 1. – P. 99–104.

16. Nikolaos, G. The role of respiratory viruses in the origin and exacerbations of asthma [Text] / Nikolaos G. Papadopoulos [et al.] // Current opinion in allergy and clin. immunol. – 2003. – Vol. 3, № 1. – P. 39–44.

17. Yamaya, M. Virus Infection-Induced Bronchial Asthma Exacerbation [Text] / M. Yamaya // Pulm. Med. – 2012. – Vol. 2012. – P. 14.

## ПРОТИВОВИРУСНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЛЕЧЕННІ БОЛЬНЫХ С ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННЫМ ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

О. Я. Дзюблик, В. А. Ячник, Г. Б. Капитан

**Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность противовирусного препарата витаглутам в комплексном лечении больных с вирус-индуцированным обострением бронхиальной астмы (БА).

**Материалы и методы исследования.** 167 больных с обострением БА вирусной этиологии (77 (46,1 %) мужчин и 90 (53,9 %) женщин в возрасте 19–76 лет (средний возраст –  $(48,2 \pm 1,3)$  года) были поделены на две группы. Пациентам 1-й группы ( $n = 66$ ) терапия обострения БА проводилась согласно требованиям приказа МЗ Украины от 19.03.2007 г. № 128. Пациентам 2-й группы ( $n = 63$ ) дополнительно назначали противовирусный препарат витаглутам перорально в дозе 90 мг 1 раз в сутки на протяжении 5 дней. Противовирусная терапия во всех случаях была эмпирической, а объем терапевтических мероприятий и пути введения препаратов определяли по степени тяжести обострения. Оценка общего состояния больных и оценку клинико-функциональных признаков обострения БА в группах сравнения проводили в начале наблюдения (визит 1), через 2–3 дня (визит 2), на 7–10-й (визит 3) и 20–22-й (визит 4) дни. Работа проведена на средства госбюджета.

**Результаты исследования.** По данным вирусологического обследования 116 взрослых пациентов у 60 ( $(51,7 \pm 4,6)$  %) из них обнаружены вирусные возбудители. Наибольшую этиопатогенетическую значимость в индукции обострения БА продемонстрировал риновирус – в 55,0 % случаев. Значительно реже выявлялся бокавирус – в 10,0 % случаев, метатневмовирус – 8,3 %, респираторно-синцитиальный вирус – 6,7 %, вирусы группы А и В – 5,0 % каждый, коронавирус – 3,4 %, аденовирус и вирус парагриппа – 3,3 % каждый. В процессе лечения (на 2-м и 3-м визитах) у пациентов 2-й группы наблюдалась более высокая (в среднем на 1–2 дня) позитивная динамика исчезновения клинических проявлений интоксикации и катаральных симптомов. У больных 2-й группы было зафиксировано достоверно меньшее (на 14,8 %) количество



бактериальных осложнений. Витаглутам хорошо переносился пациентами.

**Выводы.** Сочетание базисной терапии обострений БА вирусной этиологии с эмпирическим приемом витаглутама позволяет уменьшить проявления интоксикации и катаральные явления, сократить длительность их проявления и уменьшить количество бактериальных осложнений.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, вирус-индуцированное обострение, витаглутам.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2013, № 4.

О. Я. Дзюблик

ДУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»,  
профессор, д-р мед. наук  
03680, Украина, г. Киев, ул. Амосова, 10  
тел.: 380(44)270-35-61, факс: 380(44)270-27-53  
e-mail: Treat@pulmon.kiev.ua

#### THE ANTIVIRAL THERAPY IN CASES OF VIRUS-INDUCED EXACERBATIONS OF BRONCHIAL ASTHMA

O. Y. Dzyublyk, V. A. Yachnik, G. B. Captain

**Objective:** to study the effectiveness and safety of antiviral drug vitaglutam in treatment of patients with virus-induced acute exacerbation of bronchial asthma.

**Materials and Methods:** 167 patients with acute exacerbation of asthma viral etiology (77 (46.1 %) men and 90 (53.9 %) of women aged 19–76 years (mean age – (48.2 ± 1.3) years). The first group included 66 patients who underwent treatment of asthma exacerbation as required by the order of Ministry of Health of Ukraine № 128 of 19.03.2007 year. Patients in group 2 – 63 people further prescribed antiviral drug vitaglutam orally at a dose of 90 mg 1 per day for 5 days. In all cases, antiviral therapy was empirical, and the volume of therapeutic interventions and routes of

administration of drugs was determined by the severity of the exacerbation. Evaluation of the general condition of patients and clinical and functional features of asthma exacerbation group comparisons were carried out at the beginning of the observation (visit 1), 2–3 days (visit 2), 7–10 (visit 3) and 20–22 days (visit 4). This study completed by the state budget.

**Results.** According to virological examination in 116 patients 60 ((51.7 ± 4.6)%) of them were identified viral pathogens. The greatest etiological importance among viral infectious exacerbation of asthma had rhinovirus – in 55.0 % of cases. Most often found bokavirus – in 10.0 % of cases, metapneumovirus – 8.3 %, respiratory syncytial virus – in 6.7 % of cases, influenza virus A and B – in 5.0 % each; coronavirus – 3.4 % of cases, adenovirus and parainfluenza virus – in 3.3 % of cases each. In the course of treatment (at 2 and 3 visit) in patients in group 2 was observed faster (on average 1–2 days) disappearance of the positive dynamics of clinical manifestations of intoxication and catarrhal symptoms – a significant reduction in the number of patients with fever, head and muscle pain, hyperemia of the conjunctiva and mucous membranes, labored nasal breathing, cough, and more. Patients in group 2 was recorded significantly lower (14.8 %) the number of bacterial complications. Vitaglutam well tolerated.

**Conclusions:** The combination vitaglutam with basic treatment of asthma exacerbation viral etiology can reduce the signs of intoxication and catarrhal phenomena, reduce their duration and reduce bacterial complications.

**Key words:** asthma, virus-induced exacerbations, vitaglutam.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2013, 4.

O. Y. Dzyublyk

National Institute of phthisiology and pulmonology  
named after F. G. Yanovskii  
NAMS Ukraine, MD, professor  
03680, Ukraine, Kyiv, M. Amosova str., 10,  
tel./fax: 380(44)270-35-61; 380(44)270-27-53,  
e-mail: Treat@pulmon.kiev.ua